

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

ЭРНАЗАРОВ ЭРМЕК ЭСЕНБАЕВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ
ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В СВЕТЕ
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

14.01.17 – Хирургия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.Г. Шаповальянц

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
 ГЛАВА I. Современное состояние проблемы лечения больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта (обзор литературы).....	 11
1.1 Исторические аспекты диагностики неэпителиальных опухолей.....	11
1.2 Классификация неэпителиальных опухолей пищеварительного тракта.....	12
1.3 Клиническая картина больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта.....	15
1.4 Диагностика неэпителиальных опухолей верхних отделов пищеварительного тракта.....	16
1.5 Лечение больных с неэпителиальными опухолями.....	23
 ГЛАВА II. Материал и методы исследования	 29
2.1 Общая характеристика больных.....	29
2.2 Характеристика неоперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта	37
2.2.1 Консервативное лечение пациентов с неэпителиальными новообразованиями осложненными кровотечением	38
2.3 Методы оперативного лечения пациентов с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	40
2.4 Методы контрольного обследования больных	47
2.5 Статистический анализ	51

ГЛАВА III. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта.....52

3.1 Ближайшие и отдаленные результаты лечения оперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта.....52

3.2 Ближайшие и отдаленные результаты лечения неоперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта69

3.3 Характеристика больных с прогрессирующим течением заболевания в ближайшем и отдаленном периодах.....73

3.4 Вновь возникшие новообразования76

3.5 Анализ осложненного течения неэпителиальных опухолей у неоперированных больных78

3.6 Структура летальности пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ86

ВЫВОДЫ100

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы:

С каждым годом растет частота выявления неэпителиальных опухолей (НЭПО) пищеварительного тракта, что связано как с общей тенденцией к увеличению количества онкологических заболеваний, так и с совершенствованием современных методов диагностики данных новообразований. По данным Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, за 15 лет (с 1963г. по 1978г.) был зарегистрирован лишь 21 пациент с НЭПО желудка, в 1978г. Yamagiva с соавторами при исследовании 5451 опухолей желудка выявил 49 лейомиом, 17 лейомиосарком и 4 лейомиобластомы (Yamagiwa H., 1978). Согласно литературным данным последних лет, неэпителиальные опухоли пищеварительного тракта составляют, от 2% до 5% всех новообразований пищеварительного тракта [19, 53, 58, 76, 96, 97, 114, 119]. По мнению большинства специалистов, НЭПО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) несколько чаще встречаются у женщин (55,7%-60,0%), чем у мужчин, а соотношение мужчин и женщин среди больных стромальными опухолями пищеварительного тракта составляет 1:1 [19, 20, 55, 108, 110, 187]. Одним из наиболее частых осложнений течения заболевания является кровотечение, которое развивается у 29,1% больных с НЭПО ЖКТ [117].

На сегодняшний день известно, что наиболее распространенными среди неэпителиальных опухолей пищеварительного тракта являются гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), потенциально злокачественные новообразования мезенхимального происхождения, ранее расценивавшиеся как лейомиомы и лейомиосаркомы [45, 133]. В развитых странах мира на 1 млн. населения выявляются до 20 случаев ГИСО в год [61, 121]. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1,0-1,5 случая на 100 тысяч человек в год. Следует отметить, что ГИСО составляет около 80% всех сарком желудочно-кишечного тракта и 1 - 3% от всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта [3, 19, 56, 80, 96, 100, 101, 119, 120].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли развиваются в любом отделе желудочно-кишечного тракта, чаще всего в желудке – 60-70%, реже в тонкой кишке – 15-30%, в толстой кишке – 5-8%, в прямой кишке - 5%, в пищеводе – 2-5%, в единичных случаях в червеобразном отростке [3, 10, 28, 29, 45, 61, 102, 111, 118, 120]. Имеются сведения о выявлении ГИСО в поджелудочной железе, желчном пузыре, предстательной железе, мочевом пузыре, большом и малом сальнике, брыжейке тонкой и толстой кишки, забрюшинном пространстве [45, 61, 73, 121]. Стоит отметить, что при локализации ГИСО за пределами пищеварительного тракта их принято называть экстрагастроинтестинальными стромальными опухолями [177].

Несмотря на внимание к теме лечения больных с НЭПО пищеварительного тракта, к настоящему времени в литературе нет единой общепринятой тактики лечения неэпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта. Некоторые исследователи считают целесообразным, удаление всех неэпителиальных опухолей независимо от типа и размера, объясняя это сложностью точной дифференциальной диагностики с ГИСО [17, 26]. Имеются и сторонники более сдержанной позиции, которые считают допустимым наблюдение больных в течение длительного времени с новообразованием желудка малых размеров с низким потенциалом злокачественности, определяемым по комплексу макроструктурных признаков при эндосонографии (ЭУС), а также низкой интенсивностью роста опухоли при динамическом наблюдении.

Кроме того, существуют разногласия между исследователями в выборе метода и объема оперативного вмешательства при лечении больных с НЭПО пищеварительного тракта, в трактовке данных дооперационных исследований, направленных на верификацию источника роста опухоли при выборе характера миниинвазивной операции. На современном этапе лечения больных с НЭПО нет единых рекомендаций, подробно описывающих периодичность и характер

выполняемых исследований при динамическом наблюдении как оперированных, так и неоперированных больных после выписки из стационара.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени накопилось достаточно исследований, посвященных клинико-диагностическим аспектам, тактическим подходам в лечении больных с НЭпО, а также осложненными формами заболевания [12, 42, 158]. Однако встречаются лишь единичные научные работы по оценке отдаленных результатов лечения пациентов с НЭпО ВОПТ [19, 35, 76]. Вместе с тем, анализ именно отдаленных результатов лечения больных с неэпителиальными новообразованиями позволяет осуществить объективную оценку эффективности современных методов диагностики, лечения и оптимизировать тактические подходы в лечении пациентов с НЭпО ЖКТ.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта на основе оценки отдаленных результатов.

Задачи исследования

1. Оценить ближайшие и отдаленные результаты консервативного ведения больных с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта.
2. Изучить ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта в зависимости от исходной морфологической структуры опухоли, метода и объема выполненной операции.
3. На основе изучения отдаленных результатов лечения усовершенствовать лечебно-диагностический алгоритм у больных с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта.

4. Усовершенствовать схему ведения пациентов с неэпителиальными опухолями в отдаленном периоде после различных видов лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли.

Научная новизна

Впервые на репрезентативном материале изучены отдаленные результаты консервативного лечения больных с неэпителиальными новообразованиями пищеварительного тракта.

Дана оценка отдаленных результатов оперативного лечения больных, в том числе после малоинвазивных вмешательств (внутрипросветных эндоскопических и лапароскопических).

Усовершенствованы тактические подходы в отношении больных с неэпителиальными опухолями пищеварительного тракта, сформулированы четкие показания для оперативного лечения.

Разработаны критерии выбора различных видов оперативных вмешательств в зависимости от исходных клинико-инструментальных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе полученных результатов разработан и внедрен в клиническую практику усовершенствованный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий оптимизировать выбор лечебной тактики у больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Показана эффективность комбинированного эндоскопического и медикаментозного гемостаза, позволяющего снизить частоту выполнения экстренных оперативных вмешательств у пациентов с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением.

Внедрение в клиническую практику алгоритма наблюдения за состоянием больных с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта позволяет своевременно обнаружить возможный рецидив заболевания в послеоперационном периоде, а также вовремя

зафиксировать рост ранее выявленной опухоли и прогрессирование заболевания у неоперированных больных.

На основании анализа ближайших и отдаленных результатов лечения оценены современные подходы в диагностике и лечении пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное исследование у пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта. При выполнении работы применялись общеклинические, эндоскопические и лучевые методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Своевременное выявление кровотечения из неэпителиальной опухоли и выполнение неотложного медикаментозного и эндоскопического гемостаза, существенно снижает вероятность выполнения экстренных оперативных вмешательств, позволяет определить тактику дальнейшего лечения при стабильном состоянии пациента.

2. Динамические контрольные обследования пациентов с неэпителиальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта дают возможность в ранние сроки выявить рецидив или рост ранее обнаруженной опухоли, что позволяет своевременно провести оперативное лечение.

3. Алгоритм контрольных обследований пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта после выписки из стационара должен включать в себя комплекс эндоскопических, ультразвуковых и лучевых методов исследования с четкой периодичностью, зависящей от морфологической структуры опухоли и характера проведенного лечения.

4. Эндоскопические внутрипросветные и лапароскопические операции являются эффективной альтернативой традиционным оперативным вмешательствам у больных с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, при соответствующих размерах и

локализации в стенке органа по данным эндосонографии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается проведенной статистической обработкой с соблюдением принципов статистического анализа. Различия считались достоверными при P менее 0,05.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: Всемирном конгрессе по гастроинтестинальной эндоскопии ENDO 2017 (Индия, Хайдарабад, февраль 2017г.), региональной Краевой научно-практической конференции «Итоги работы эндоскопической службы Алтайского края в 2017 году, задачи на 2018 год. Актуальные вопросы гастроэнтерологической эндоскопии» (Барнаул, май 2018г.), 10-ой Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, март 2019г.).

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, сотрудников хирургических и эндоскопических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗМ, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ и многопрофильного медицинского центра «Клиника К+31» города Москвы 26 июня 2018 года, протокол №7.

Личный вклад автора

Автором лично разработаны дизайн и программа исследования. Диссертант принимал участие в первичном обследовании, лечении и динамическом контрольном обследовании больных с НЭПО ВОПТ. Автор освоил малоинвазивные и традиционные хирургические методы лечения, использованные в работе, методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.17 – «хирургия», результаты проведенной работы соответствуют пунктам 2, 4 и 5 области исследований специальности.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность хирургических и эндоскопических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗМ, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ и медицинского многопрофильного центра «Клиника К+31» города Москвы, а также используются в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов кафедры госпитальной хирургии №2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 129 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, 31 таблицей и 4 клиническими примерами. Список литературы содержит 210 источников, из них 90 зарубежных и 120 отечественных авторов.

ГЛАВА I.

Современное состояние проблемы лечения больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта (обзор литературы)

1.1 Исторические аспекты диагностики неэпителиальных опухолей

В 1762 году G. Morganini в одном из своих многочисленных наблюдений описал опухоль желудка мышечного происхождения. Первое описание саркомы желудка принадлежит L. Bruch, а в 1863 году R. Virchow впервые выделил их в отдельную группу злокачественных опухолей. Длительное время хирурги трактовали неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта как доброкачественные, в большинстве случаев подлежащие динамическому наблюдению. Исключение составляли лишь опухоли крупных размеров, которые имели клинические проявления, что являлось показанием к оперативному вмешательству. В 40-х годах прошлого столетия на основании световой микроскопии гладкомышечные опухоли были подразделены на доброкачественные и злокачественные. С постепенным технологическим прогрессом, в том числе благодаря электронной микроскопии, 20 лет спустя были выявлены и подробно изучены ультраструктурные признаки гладкомышечных новообразований. В 1960 г. J. Martin с соавторами опубликовали сообщение о шести наблюдениях «интрамуральных мышечных опухолей» желудка, предположив их мышечное происхождение. Спустя два года A. Stout ввел термин «лейомиобластома» для описания группы выявленных миогенных опухолей желудка (Stout A.P., 1962). В 1983 году Mazur и Clark, годом позже Shaldendrand и Appelman впервые использовали термин «гастроинтестинальная стромальная опухоль» [45]. Для этих опухолей была характерна двойственность их фенотипа: гладкомышечный и нейрогенный. Огромный вклад в изучении морфогенеза ГИСО внес S. Hirota, который выявил C-kit-позитивные клетки в мышечной оболочке желудочно-кишечного тракта у мышей. C-kit (CD117) находится в области интрамуральных сплетений и является трансмембранным белком,

внешний фрагмент которого функционирует как рецептор к фактору роста стволовых клеток, а внутренний — как протеинкиназа, регулирующая фосфорилирование сигнальных внутриклеточных молекул, влияющих на деление клетки. Мутация протоонкогена C-kit приводит к постоянной стимуляции рецептора CD117 и активации сложного комплекса внутриклеточных сигналов, результатом которых является стимуляция митотической активности и пролиферации клеток [61, 177]. Таким образом, с 1998г. после открытия S. Hirota и соавторами термин ГИСО получил современное понимание, и в 2000г. гастроинтестинальная стромальная опухоль выделена как отдельная нозологическая группа.

1.2 Классификация неэпителиальных опухолей пищеварительного тракта

Согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 1994г. неэпителиальные опухоли распределяются на доброкачественные и злокачественные, однако к тому времени ГИСО еще не являлось отдельной нозологической единицей. С 2000 года гастроинтестинальные стромальные опухоли выделены в отдельную нозологическую группу на основании экспрессии иммуногистохимического (ИГХ) маркера CD 117 (C-KIT). В таблице 1 представлена классификация опухолей желудка ВОЗ от 2010г., где мезенхимальные опухоли и ГИСО выделены в отдельные нозологии, их мы относим к неэпителиальным опухолям.

Таблица 1 - Классификация мезенхимальных опухолей желудка ВОЗ 2010г.

Mesenchymal tumours	
Glomus tumour	Gastrointestinal stromal tumour
Granular cell tumour	Kaposi sarcoma
Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Plexiform fibromyxoma	Synovial sarcoma
Schwannoma	Lymphomas
Inflammatory myofibroblastic tumour	Secondary tumours

Для стадирования ГИСО используется TNM классификация с последующей группировкой по стадиям (таблица 2).

Т – первичная опухоль

Tx – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – отсутствие данных о первичной опухоли

T1 – опухоль не более 2 см.

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T4 – опухоль более 10 см. в наибольшем измерении

N – региональные лимфатические узлы

NX – региональные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 – есть метастазы в региональных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

Таблица 2 - Распределение по стадиям ГИСО желудка.

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Ia	T1,T2	N0	M0	Низкий
I b	T3	N0	M0	Низкий
II	T1,T2	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
IIIa	T3	N0	M0	Высокий
IIIb	T4	N0	M0	Высокий
IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

Установлено, что все типы ГИСО потенциально злокачественны. Степень риска агрессивности опухоли определяется локализацией, размером, показателем

митотической активности клеток. Широко применяются классификации, предложенные Miettinen M. и Lasota J. в 2006г. или Joensuu H. в 2008г. (таблицы 3, 4).

Таблица 3 - Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у больных с резектабельными ГИСО (по Miettinen, 2006г.)

Группа	Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
	Размер опухоли	Митотический индекс	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-ПК	Опухоли прямой кишки
1	≤2см	≤5 в 50 ПЗ	0% (нет риска)	0% (нет риска)	0% (нет)	0% (нет)
2	>2≤5	≤5 в 50 ПЗ	1,9% (очень низкий)	4,3% (низкий)	8,3% (низкий)	8,5% (низкий)
3a	>5≤10	≤5 в 50 ПЗ	3,6% (низкий)	24% (промежуточный)	34% (высокий)	57% (высокий)
3b	>10см	≤5 в 50 ПЗ	12% (промежуточный)	52% (высокий)		
4	≤2см	>5 в 50 ПЗ	0% (нет)	50% (высокий)	а)	54% (высокий)
5	>2≤5	>5 в 50 ПЗ	16% (промежуточный)	73% (высокий)	50% (высокий)	52% (высокий)
6a	>5≤10	>5 в 50 ПЗ	55% (высокий)	85% (высокий)	86% (высокий)	71% (высокий)
6b	>10см	>5 в 50 ПЗ	86% (высокий)	90% (высокий)		

а) риск неизвестен, тем не менее, опухоли тонкой кишки характеризуются плохим прогнозом

б) разрыв опухоли является фактором высокого риска и требует назначения адъювантной терапии.

Таблица 4 - Риск прогрессирования заболевания (по Н. Joensuu 2008)

Риск	Размер опухоли, см.	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	≤ 2	≤ 5	Любая
Низкий	2.1-5.0	≤ 5	Любая
Промежуточный	2.1-5.0	> 5	Желудок
	< 5.0	6-10	Любая
	5.1-10.0	≤ 5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	> 10	Любой	Любая
	Любой	> 10	Любая
	> 5	> 5	Любая
	2.1-5.0	> 5	Вне желудка
	5.1-10.0	≤ 5	Вне желудка

1.3 Клиническая картина больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта

На ранних стадиях при опухолях малых размеров (до 2 см в диаметре) течение заболевания бессимптомное и чаще случайно диагностируется при обследовании [17, 45, 111, 114, 121, 164]. Клинические проявления НЭПО зависят от размеров, характера роста и локализации опухоли. Симптомы появляются по мере роста новообразования, наиболее частыми симптомами являются боли в животе различной интенсивности постоянные и кратковременные, возникающие как после приема пищи, так и натощак, иногда усиливающиеся при перемене положения тела, слабость, похудание, диспепсия. При изъязвлении опухоли могут наблюдаться кровотечения – скрытые (10%) или имеющие явные клинические проявления [31, 42, 111, 121, 153, 164, 174], что отмечается у 29,1% больных с НЭПО ЖКТ [117]. Иногда кровотечение является единственным симптомом заболевания [119, 159, 176, 193, 194], приводящее к стойкой анемии, по данным Gluszek S. с соавт. (2004), анемия на фоне желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) у 50% больных является поводом для первичного обращения к врачу и причиной выявления ГИСО. НЭПО могут достигать гигантских размеров и

пальпироваться через брюшную стенку, в литературе описаны случаи выявления неэпителиальной опухоли весом от 550 до 750г и размерами от 18 до 40 см (Стилиди И.С., 2010; Кригер А.Г., 2011; Rijcken E., 2009; Capellani A., 2013; Nakano A., 2015). Для неэпителиальных новообразований пищевода характерна дисфагия, а для НЭПО тонкой кишки свойственно более длительное латентное течение в связи с частым внепросветным характером роста [91]. Иногда первыми проявлениями заболевания становятся иные осложнения в виде стеноза, ущемления новообразования, инвагинации, перфорации опухоли, механической желтухи, перитонита или кишечной непроходимости [10, 17, 28, 45, 111, 119, 140]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли метастазируют в основном гематогенно, в большинстве случаев поражается печень (90%). Возможно имплантационное метастазирование, лимфогенное метастазирование отмечается крайне редко [10, 28, 53, 75, 174].

1.4 Диагностика неэпителиальных опухолей верхних отделов пищеварительного тракта

В связи с относительной редкостью данной патологии, отсутствием специфических и патогномоничных симптомов, характерных для НЭПО небольшого размера, диагностика опухолей нередко является непростой задачей. Основными инструментальными методами выявления неэпителиальных опухолей верхних отделов пищеварительного тракта являются эндоскопические исследования и компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Одним из эффективных методов диагностики НЭПО верхних отделов желудочно-кишечного тракта является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). При данном исследовании неэпителиальная опухоль определяется в виде подслизистого выбухающего образования округлой или овоидной, полушаровидной формы, в 92,7% наблюдениях доброкачественные НЭПО - подвижные. Контуры образования могут быть разные, к примеру, лейомиомы, липомы имеют ровные контуры, а ГИСО - нечеткие, неровные, может

визуализироваться в виде сливающихся между собой узлов. Слизистая оболочка над новообразованием может быть неизменной, по мере роста опухоли складки слизистой оболочки раздвигаются, слизистая растягивается, истончается и нередко появляется изъязвление над опухолью, что может явиться источником кровотечения. По данным некоторых авторов изъязвление слизистой оболочки прогностически является неблагоприятным фактором в отношении злокачественности образования, другие же авторы считают, что данный признак не имеет существенного прогностического значения, а степень злокачественности опухоли зависит прежде всего от ее размеров (Meittinen M., 2002). Чувствительность данного метода оценки, по литературным данным, составляет 40-87% [58, 97, 109].

На современном этапе диагностики неэпителиальных новообразований пищеварительного тракта одним из наиболее информативных методов диагностики является эндоскопическая ультрасонография. Ввиду ряда преимуществ эндосонография обладает высокой разрешающей возможностью, способна визуализировать изменения размером менее 1 мм и позволяет определить не только точную локализацию, характер роста и размеры опухоли, но и слой стенки органа, из которого исходит новообразование [20, 58, 70, 97, 104, 120]. Существует возможность эндосонографического исследования не только толщи стенки органов желудочно-кишечного тракта, но и окружающих органов для дифференциальной диагностики неэпителиальной опухоли со сдавлением извне. Эндосонография является одним из наиболее безопасных методов исследования, риск осложнений которого составляет менее 0,05 %. Эндосонографическая характеристика неэпителиальных опухолей пищеварительного тракта разнообразна, и зависит от морфологической структуры опухоли. Эндосонографические критерии оценки неэпителиальных новообразований пищеварительного тракта представлены в таблице 5.

**Таблица 5 - Эндосонографические характеристики НЭПО
пищеварительного тракта (Нечипай А.М. с соавт. 2013)**

Этиология	ЭУС – слой	ЭУС-изображение
ГИСО	4-й, редко 2-й	Гипоэхогенное (неровные контуры, эхогенные включения, анэхогенные участки – предположительный признак малигнизации)
Лейомиома	4-й, 2-й	Гипоэхогенное
Липома	3-й	Гиперэхогенное
Зернистоклеточная опухоль	2-й или 3-й	Гомогенное, гипоэхогенное тканевое образование ровными контурами
Гломусная опухоль	3-й или 4-й	Гипоэхогенное с ровными контурами, гетерогенная внутренняя структура с участками повышенной эхогенности
Лимфома	2,3 и\или 4-й	Гипоэхогенное

Согласно шкале злокачественности НЭПО верхних отделов желудочно-кишечного тракта, разработанной в Японии (Yamazaki Y., Kida M.) в середине 1990-х годов, эндоскопическая ультрасонография позволяет определить степень злокачественности неэпителиальных новообразований на дооперационном этапе, что крайне важно в отношении неэпителиальных опухолей, требующих динамического наблюдения. Диагностическая точность шкалы составляет 87,5% [70].

При компьютерной томографии (КТ) можно определить локализацию опухоли, оценить распространенность опухолевого процесса, анатомо-топографические взаимоотношения, проводить диагностический поиск отдаленных метастазов, определять резектабельность опухолей больших размеров и мониторировать их при консервативном лечении, оценивая эффективность лекарственной терапии. Для получения качественного контрастного изображения применяют пероральные или внутривенные контрастные препараты. По мнению некоторых авторов, компьютерная томография с болюсным контрастированием

является наиболее информативным методом для выявления гастроинтестинальных опухолей и отдаленных метастазов, так как дает возможность оценить динамику прохождения контрастного вещества по ткани опухоли [53]. При исследовании с болюсным внутривенным контрастированием небольшие опухоли определяются как однородные, четко очерченные гиперваскулярные интрамуральные образования с гомогенным ослаблением, напоминающие мышечную ткань, и средней степенью накопления контрастного вещества. Опухоли больших размеров представляют собой гетерогенный массив неправильной формы с патогномоничной неоднородной центральной зоной, соответствующей некрозу. Инвазия в соседние органы и наличие метастазов свидетельствуют о злокачественном характере опухоли. Наибольшее контрастирование опухоли происходит в артериальную фазу. Метастазы в печени проявляются гетерогенным усилением после внутривенного введения контрастного вещества, могут быть гипо- и гиперваскулярными, выглядеть как очаги пониженной плотности с признаками слабого периферического контрастирования в артериальную фазу. Крупные метастазы имеют центральную гиподенсную зону, а также содержат кальцинаты. Hirota S., Carney J.A. утверждают, что в связи с редкостью поражения лимфоузлов, метастазы в них при опухолях брюшной полости больших размеров позволяют скорее заподозрить лимфому или рак.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) чаще используется в качестве альтернативы компьютерной томографии у больных с нарушением функции почек и непереносимостью йодсодержащих контрастных веществ, а также для оценки распространенности процесса в полости малого таза, что является оптимальным методом диагностики при локализации опухоли в малом тазу [61, 72, 121]. Магнитно-резонансными критериями диагностики ГИСО являются гипоинтенсивное образование в T1-режиме, усиление интенсивности сигнала на SPAIR-последовательностях по сравнению с T2-взвешенными изображениями. Кровоизлияния в опухоль могут проявляться как низкой, так и высокой интенсивностью сигнала на T₁- и на T₂-изображениях. С учетом специфики

динамического контрастирования при МРТ максимальное накопление контрастного препарата стромой опухоли наблюдается в венозную фазу.

В литературе указываются данные, что функциональная визуализация может быть более точной, чем анатомическая. При исследовании образований, подозрительных на метастазы, и оценке реакции на консервативное лечение информативным методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы [61, 72, 154]. Для оценки терапевтического ответа рекомендуется использовать ПЭТ и ПЭТ/КТ, чем просто компьютерную томографию.

Рентгенологическое исследование с контрастированием пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проводится методом двойного контрастирования. По данным Оскреткова В.И., рентгенологически можно выявить опухоли размерами не менее 1 см в диаметре (Оскретков В.И., 2011). Рентгенологическая картина характеризуется в зависимости от характера роста новообразования, так при внутрипросветном росте опухоли определяется дефект заполнения овальной или округлой формы. При смешанном росте опухоли выявляется краевой дефект заполнения с четкими контурами. При внепросветном росте характерен рентгенологический симптом «ямочки» – своеобразная деформация слизистой, обусловленная натягиванием стенки органа, растущим в сторону брюшной полости новообразованием и втяжением слизистой в сторону роста опухоли. Контур образования при доброкачественных НЭПО четкие, складки слизистой дугообразно огибают образование при его небольших размерах, при диаметре опухоли более 6 см определяется "ложный" обрыв складок слизистой у ее основания. Наличие изъязвлений, характеризующееся кратерообразной - конической формой, предполагает озлокачествление опухоли. Таким образом, рентгенологическое исследование позволяет выявить ряд признаков неэпителиальных опухолей ЖКТ немалых размеров, при всех возможностях и достоинствах рентгенологического метода исследования, он определяет лишь косвенные признаки озлокачествления, не позволяет установить слой стенки

органа, из которого исходит опухоль, не давая информации о гистологической принадлежности новообразования.

Применение трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) для диагностики неэпителиальных новообразований пищеварительного тракта ограничено особенностями анатомии органов желудочно-кишечного тракта, особенно при расположении опухоли в пищеводе или кишечнике. В литературе описана методика УЗИ с использованием в качестве контрастного вещества водной взвеси сернокислого бария [109]. По данным автора этой методики, она позволяет установить источник роста опухоли - слой стенки органа из которого исходит опухоль, и предположить гистологическую принадлежность опухоли, однако широкого применения данная методика не нашла. Ультразвуковое исследование чаще служит лишь диагностическим методом для исключения метастазов, признаков асцита, прорастания опухоли в соседние ткани и органы.

Патоморфологический диагноз устанавливается на основании гистологического и обязательного иммуногистохимического исследований биоптата и/или удаленной опухоли [72, 120, 121]. Для иммуногистохимического исследования гастроинтестинальной стромальной опухоли необходимо определение экспрессии CD117 и/или DOG1. Согласно литературным источникам положительная реакция к CD117 отмечается в 95% случаев, к DOG1 в 98% наблюдений [45, 52, 87, 119, 124, 159, 175, 179, 208]. Имеются и другие иммуногистохимические маркеры: CD 34 (позитивен в 60-70% случаев), актин гладкой мускулатуры (позитивен в 30-40% наблюдений) и десмин, однако в связи с невыраженной специфичностью данные маркеры чаще используются для дополнительных критериев [28, 45]. В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях (3-5 %) анализ мутационного статуса генов KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (12, 14 и 18) может подтвердить диагноз ГИСО [61, 72, 121, 147]. Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению ГИСО Российского Общества Клинической Онкологии, при невозможности верификации диагноза и убедительных клинических и эндоскопических признаках локализованных форм

ГИСО предоперационной морфологической диагностикой можно пренебречь. По данным руководства National Comprehensive Cancer Network выполнение биопсии нежелательно в связи с риском возникновения кровотечения и диссеминации новообразования [143].

Чрескожная пункционная биопсия (core-биопсия) опухоли под контролем УЗИ противопоказана, так как может привести к разрыву капсулы опухоли и диссеминации по брюшине и по ходу пункционного канала. Однако у больных с гигантскими размерами опухоли и/или местно-распространенным процессом core-биопсия допустима для гистологической верификации диагноза с целью определения показаний к предоперационной терапии иматинибом. С развитием современных технологий тонкоигольная пункционная биопсия под контролем ЭУС значительно расширила возможности дооперационной диагностики НЭПО. Однако у данной методики имеются некоторые недостатки, иногда при выполнении пункции отмечаются технические трудности, связанные со сложностью аспирации относительно плотной ткани, в особенности при малых размерах опухолей и «неудобно» расположенных новообразованиях. Кроме того, нередко пункционного биоптата может быть недостаточно для изготовления парафиновых блоков, необходимых для ИГХ исследования. Согласно литературным данным лишь в 60-80% наблюдений тонкоигольная пункционная биопсия позволяет в достаточном количестве получить материал для гистологического и иммуногистохимического исследования (Hunt G.C., 2003; Cantor M.J., 2006).

Таким образом, в современных условиях наиболее достоверными в диагностике неэпителиальных опухолей ВОПТ является эндосонография с иммуногистохимической оценкой пункционного материала. Вместе с тем, необходимость окончательной дооперационной морфологической оценки оспаривается рядом авторов [72, 143, 155].

1.5 Лечение больных с неэпителиальными опухолями

В литературе приводятся противоречивые данные о выборе тактических подходов в лечении больных с НЭПО пищеварительного тракта. Ряд исследователей считает, что неэпителиальные новообразования независимо от вида и размера подлежат удалению, отстаивая свою точку зрения сложностью убедительной дооперационной дифференциальной диагностики с ГИСО (Дуболазова Ю.В., 2008; Старков Ю.Г., 2010; Chandude Silva, 2003; Guiyong Peng, 2009). Другие авторы занимают более сдержанную позицию, считая возможным в течение длительного времени наблюдать опухоли малых размеров желудка с низким потенциалом злокачественности, определяемым по комплексу макроструктурных признаков: размер меньше 2 см, локализация, четкость контуров и экзогенность новообразования, выявляемые при эндосонографии, а также низкая интенсивность роста опухоли при динамическом наблюдении. По данным Поддубной И.В., активная хирургическая тактика применяется, если диаметр НЭПО превышает 2 см. Также, по мнению японских исследователей, если диаметр опухоли меньше 2 см, при этом отсутствуют признаки злокачественного роста по результатам лучевых и эндоскопических методов диагностики показано динамическое наблюдение с контрольными исследованиями 1-2 раза в год. При увеличении размера новообразования, выявленного при динамическом наблюдении, показана операция.

Согласно рекомендациям Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO 2017), при опухолях малых размеров (менее 1-2см) с учетом клинической картины и потенциала злокачественности допустимо наблюдение в динамике. При неэпителиальных опухолях большего диаметра рекомендуется оперативное лечение. Осложненное течение опухоли принято считать абсолютным показанием к операции. Стандартом операции является радикальное удаление опухоли единым блоком с морфологически негативными краями резекции (R0). При выявлении опухолевых клеток в краях резекции (R1) показана ре-резекция. При операциях по поводу ГИСО выполнять регионарную

лимфодиссекцию не рекомендуется, так как подобные опухоли крайне редко метастазируют в лимфатические узлы [28, 118, 146, 153].

Выбор метода и объем оперативного вмешательства при лечении больных с НЭпО желудочно-кишечного тракта также трактуется исследователями двойственно. Сторонники традиционной хирургии, считают миниинвазивные вмешательства при НЭпО нежелательными [44, 61, 80, 86]. В некоторых источниках придерживаются мнения о нецелесообразности эндоскопического удаления опухоли желудка в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения ножки опухоли (Никулин М.П., 2017). Хотя многим отечественным и зарубежным специалистам, рассматривающим миниинвазивную хирургию в качестве реальной альтернативы хирургической резекции, представляется возможным удаление НЭпО эндоскопическим или лапароскопическим способом [26, 53, 96, 97, 181, 197]. По данным А.Г. Кригера, миниинвазивные операции оправданы при неэпителиальных новообразованиях диаметром не более 5 см без признаков инвазии в прилежащие органы [52, 53]. По мнению Поддубной И.В. (2008) при удалении опухоли необходимо отступать от края новообразования не менее чем на 2 см, обязательным этапом операции является удаление большого сальника. Однако другие авторы (Кригер А.Г., 2014) считают, что экстирпация большого сальника необходима лишь при повреждении целостности капсулы ГИСО, что потенциально повышает риск развития имплантационных метастазов. В зарубежной литературе указывается, что при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции достаточно удаления самой опухоли без экстирпации большого сальника. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и наблюдению ГИСО Ассоциации Онкологов России от 2014г., рекомендуется профилактическая резекция большого сальника, однако рандомизированных исследований, оценивающих эффективность данной профилактики в настоящее время нет.

Что касается трактовки данных дооперационных исследований, направленных на верификацию источника роста опухоли при выборе характера

миниинвазивной операции, то необходимо отметить, что некоторые авторы, [96, 97], считают обязательным критерием для эндоскопического удаления рост НЭПО из подслизистого слоя или мышечной пластинки слизистой оболочки, в то время как происхождение опухоли из собственного мышечного слоя рассматривается в качестве показания для лапароскопической резекции. Однако разработанная и внедренная в последние годы методика эндоскопического удаления опухоли пищевода и желудка тоннельным доступом (ЭРОТД) позволяет безопасно и прецизионно выполнять эндоскопическое удаление опухоли, исходящей из собственного мышечного слоя стенки органа, что существенно расширяет возможности внутрипросветной хирургии [91, 106, 157, 164, 202, 209, 210].

Даже после полноценно осуществленных операций у пациента нельзя исключить риск возникновения рецидива новообразования. Для более раннего выявления рецидива заболевания после операции, проводится динамическая эзофагогастродуоденоскопия, рентгенография ОГК, а также компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и малого таза. Согласно литературным данным, средний период возникновения возможного рецидива находится в диапазоне от 7 до 24 месяцев (Мазурин В.С., 2007; Колесник Е.А., 2009; Корнилова А.Г., 2014; De Matteo P. D., 2000; Casali P.G., 2010). Рецидив ГИСО нередко проявляется метастатическим поражением брюшной полости и печени. В настоящее время нет единых рекомендаций по периодичности и характеру исследований при динамическом наблюдении за больными. Программы наблюдения в различных институтах мира разнообразны. Одна из этих программ, выполняемых после операций по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли, включает следующие рекомендации: при очень низком и низком риске прогрессирования после радикальных операций наблюдение в динамике проводится каждые 6-12 месяцев в течение 5 лет, а при промежуточном и высоком риске необходимо выполнять каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. Окончательные частота и сроки выполнения исследования к настоящему времени не определены.

Консервативному лечению подлежат больные с тяжелой сопутствующей патологией и крайне высокой степенью операционно-анестезиологического риска. В отношении гастроинтестинальных стромальных опухолей консервативное лечение показано при первично неоперабельных формах и метастатических ГИСО. В литературе приводятся данные о том, что эффективность стандартной химиотерапии не превышает 5 % [118], а среднее время до прогрессирования заболевания составляет 3-4 месяца. По данным Давыдова М.И. (2010г.), частота ответов при проведенной системной химиотерапии колеблется от 0 до 27 %. Эффективность лучевой терапии ограничивается риском облучения окружающих тканей.

На конференции National Comprehensive Cancer Network и European Society for Medical Oncology (ESMO) в 2004 г. иматиниб (гливек) был предложен в качестве препарата 1-й линии для консервативного лечения пациентов с метастазами или рецидивами ГИСО [36, 61, 118, 121, 137].

В настоящее время иматиниб широко применяется для неоадьювантной терапии, либо адьювантной терапии после хирургического лечения. Препарат является ингибитором тирозинкиназной активности КИТ за счет конкурентного связывания с участком молекулы, участвующем во взаимодействии КИТ с АТФ. В результате этого блокируется киназная активность КИТ, прерывается фосфорилирование субстратных белков и передача сигнала в клетке. Несмотря на то, что полный ответ на терапию удается получить довольно редко, в большинстве наблюдений применение препарата ведет к остановке роста и сокращению размеров опухоли. Препарат назначается в стандартной дозировке 400 мг в сутки в течение 3 лет. При данной дозировке эффективность терапии составляет 50-84% [99, 121, 163], лечение в целом переносится больными без выраженных побочных явлений, однако описываются случаи возникновения периорбитальных отеков, тошноты, мышечных судорог, диареи, витилиго, гипотиреодизма, кожной пигментации и спонтанных болей в животе [144]. При недостаточной эффективности и резистентности к стандартной дозировке 400 мг

в сутки, выявлении мутации в 9 экзоне, при повторном использовании в случае возникновения раннего рецидива болезни рекомендуется дозировка 800 мг в сутки, режим приема составляет по 400 мг 2 раза в сутки.

Для консервативного лечения ГИСО стандартом второй линии является препарат сунитиниб 50 мг ежедневно в течение 4-х недель с 2-х недельными интервалами или 37,5 мг ежедневно без перерыва. Ежедневный прием сунитиниба обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности. Сунитиниб (SU11248) - ингибитор различных типов киназ: рецепторов факторов роста тромбоцитов (PDGFR α , PDGFR β), онкобелка KIT и рецепторов фактора роста сосудов VEGFR (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3). В литературе также описан препарат дазатиниб, который широкого применения на практике не нашел. Дазатиниб (BMS-354825) - ингибитор онкогенных тирозинкиназ, KIT, PDGFR, BCR-ABL; предназначен для перорального применения.

Для оценки опухолевой регрессии на фоне проводимой химиотерапии используются критерии H. Choi: Положительный эффект лекарственного лечения отмечается при уменьшении максимального размера опухоли на аксиальных срезах более чем на 10 % и/или при снижении плотности опухоли более чем на 15% при выполнении КТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Снижение степени васкуляризации, увеличение размеров опухоли при снижении ее плотности, а также кальцинация свидетельствуют об эффективности проводимого лечения. А появление новых метастазов, новых узелков внутри опухоли или увеличение размеров внутриопухолевых узелков, увеличение размеров существующих метастазов более чем на 20% в сочетании с отсутствием снижения их плотности характеризуют прогрессирование заболевания.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что к настоящему времени в общемировой литературе достаточно исследований, посвященных клинικο-диагностическим аспектам, тактическим подходам в лечении неэпителиальных опухолей, а также осложненных форм заболевания, немало работ посвящено

различным методам лечения подобных больных и анализу непосредственных результатов [12, 95, 96, 97, 101, 106, 157]. Однако встречаются лишь единичные исследования, касающиеся оценки отдаленных результатов лечения больных с НЭпО пищеварительного тракта [19, 35, 78]. К тому же в данных научных работах оценены результаты лечения небольшого количества пациентов со сроками наблюдения от 6 месяцев.

Схема применения методов диагностики и лечения больных с НЭпО пищеварительного тракта предложена, но не подтверждена отдаленными результатами лечения. До сих пор во всем мире нет единой, общепринятой схемы динамического наблюдения как за оперированными, так и неоперированными больными. Требуется четкое определение показаний и ограничений к оперативному лечению пациентов с неосложненным течением НЭпО ВОПТ с учетом данных комплексного дооперационного обследования. Необходимым является анализ современных методов оперативного лечения больных с неэпителиальными новообразованиями ВОПТ, определение четких показаний и ограничений к тому или иному способу удаления новообразования. С этих позиций важным является проведение анализа отдаленных результатов лечения пациентов с НЭпО верхних отделов желудочно-кишечного тракта, для детальной оценки эффективности современных методов диагностики, лечения и улучшения тактических подходов в лечении неэпителиальных новообразований.

Г Л А В А II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

В клинике госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе хирургических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗМ за период с 01.01.2000г. по 01.02.2016г. находились на обследовании и лечении 269 (100,0%) пациентов с различными видами неэпителиальных новообразований верхних отделов пищеварительного тракта, из них исследуемую группу составил **201 (74,7%) пациент**, обследованный после выписки из стационара в сроки от 1 года до 15 лет. У остальных 68 (25,3%) больных получить полноценную информацию о состоянии здоровья для оценки ближайших и отдаленных результатов лечения не удалось главным образом в связи со сменой постоянного места жительства и неизвестным местонахождением пациента.

Исследуемая группа включала 57 (28,3%) мужчин и 144 (71,7%) женщины. Возраст пациентов варьировался от 25 до 89 лет, средний возраст составил 61,8 год $\pm$ 12,8 лет (таблица 6).

Таблица 6 - Распределение больных по возрасту и полу

Возраст Пол	25-40 лет	41-55 лет	56-70 лет	71-89 лет	Всего
Мужчины	2	13	26	16	57 (28,3%)
Женщины	6	33	76	29	144 (71,7%)
Всего	8 (4,0%)	46 (22,9%)	102 (50,7%)	45 (22,4%)	201 (100,0%)

У 176 (87,5%) пациентов имелись сопутствующие заболевания, у остальных 25 (12,5%) больных сопутствующей патологии зафиксировано не было. В таблице

7 представлен характер сопутствующих заболеваний. Стоит отметить, что у 98 (68,0%) пациентов сопутствующая патология имела сочетанный характер.

Таблица 7 - Характер сопутствующей патологии у больных с НЭПО

Сопутствующая патология больных	Число наблюдений
Сердечно-сосудистые заболевания	128
Заболевания желудочно-кишечного тракта	84
Эндокринные заболевания	34
Неврологические заболевания	19
Урологические заболевания	16
Заболевания дыхательной системы	13
Гинекологические заболевания	13
Заболевания опорно-двигательного аппарата	8
Другое	2
Всего	317

Наибольшая часть сопутствующей патологии, имевшейся у больных с НЭПО была ассоциирована с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, выявленными у 128 пациентов. Среди указанных больных наибольшую часть составили 89 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в 60 наблюдениях сопровождавшейся гипертонической болезнью и/или стенокардией напряжения. В 31 наблюдении пациенты страдали гипертонической болезнью.

Заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у 84 больных, у 34 пациентов имела место патология эндокринной системы, у 19 больных сопутствующая патология была связана с неврологическими заболеваниями. Урологические заболевания выявлены у 16 пациентов, заболевания дыхательной системы - у 13 больных, гинекологические заболевания были обнаружены также у 13 пациенток. С заболеваниями опорно-двигательного аппарата при поступлении были отмечены 8 пациентов с явлениями гонартроза, ревматоидного полиартрита и подагрой.

У 144/201 (71,6%) пациентов имелась сопутствующая патология в стадии компенсации, в 19/201 (9,4 %) наблюдениях – в стадии субкомпенсации и 13/201 (6,5%) пациентов имели сопутствующую патологию декомпенсированной стадии. Степень выраженности сопутствующих заболеваний у обследованных больных представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Степень выраженности сопутствующей патологии у больных с НЭпО

Степень выраженности сопутствующей патологии	Число больных
Компенсированная	144 (71,6%)
Субкомпенсированная	19 (9,4%)
Декомпенсированная	13 (6,5%)
Сопутствующая патология отсутствовала	25 (12,5%)
Всего	201 (100,0%)

На момент поступления при первичной госпитализации в стационар у 46/201 (22,9%) больных были выявлены признаки желудочно-кишечного кровотечения, осложнившего течение основного заболевания. Кровотечение легкой степени тяжести отмечено у 21 (45,7%) пациента, средней степени - у 13 (28,3%) больных, тяжелой степени - в 12 (26,0%) наблюдениях (таблица 9).

Таблица 9 - Степень тяжести желудочно-кишечных кровотечений

Степень тяжести ЖКК	Число больных
Легкой степени	21 (45,7%)
Средней степени	13 (28,3%)
Тяжелой степени	12 (26,0%)
Всего	46 (100,0%)

У 7 (3,5%) больных при поступлении были диагностированы признаки стеноза пищевода (1), желудка (4) и двенадцатиперстной кишки (2), еще 36

(17,9%) пациентов поступили в стационар с жалобами на боли и тяжесть в эпигастральной области, похудание и снижение аппетита. Остальные 112 (55,7%) больных поступили в плановом порядке.

При первичном поступлении в стационар всем больным проводилось общеклиническое обследование и инструментальные методы исследования. Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза заболевания, жалоб больных, физикальное и лабораторное исследования пациентов. Необходимо было акцентировать внимание на продолжительность роста неэпителиальной опухоли, вероятный рецидивный характер заболевания, объем ранее перенесенных операций, наличие иных новообразований вне пределов пищеварительного тракта. Особое внимание стоило обращать жалобам пациентов, поступивших в стационар в неотложном порядке с осложненным течением заболевания, чтобы сократить время экстренной клинической диагностики. У данной категории больных на этапе приемного отделения, а также в палате интенсивной терапии проводились дополнительные лабораторные диагностические мероприятия, которые позволили оценить состояние пациента на фоне кровопотери и водно-электролитных отклонений.

Пациентам поступившим с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения в неотложном порядке определяли группу крови и резус фактор, для оценки степени тяжести кровопотери у больных, первично поступивших в стационар с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения, определяли содержание гемоглобина и эритроцитов в крови, гематокрит и дефицит ОЦК. По индексу Альговера [74] и шкале Горбашко А.И. [21] оценивались степень тяжести пациентов и объем кровопотери. Для определения уровня гемоглобина крови использовался аппарат AVL 912, показатели гематокрита оценивались - на гематокритной центрифуге 2-12, при помощи аппарата ABL 500 подсчитывались показатели кислотно-щелочного состояния. Состав форменных элементов крови определялись аппаратами ADVIA 2120i и HORIBA ABX micros 60.

Всем больным, первично поступившим в стационар с подозрением на неэпителиальную опухоль, проводились диагностические мероприятия, направленные на детальную визуализацию новообразования, определение необходимости, объема, сроков и метода оперативного лечения, с учетом клинического течения заболевания и тяжести состояния больного. В стационарных условиях, верифицировав локализацию и точные размеры опухоли, оценив эхоструктуру новообразования на дооперационном этапе, мы определяли предположительную природу опухоли. У пациентов с неэпителиальными опухолями, осложненными кровотечением, диагностические мероприятия осуществлялись в неотложном порядке, при этом объем лечебно-диагностических мероприятий зависел от степени тяжести кровопотери, активности и локализации источника кровотечения.

Всем первично госпитализированным пациентам (201) с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта выполнялась ЭГДС, при которой определялась точная локализация, размеры, поверхность опухоли и пальпаторные характеристики. Особое внимание уделялось на особенности роста и подвижность неэпителиальной опухоли, что косвенным образом свидетельствовало о глубине его расположения. Стоит отметить, что у всех 46 больных с кровотечением при неотложной эзофагогастродуоденоскопии были выявлены стигмы геморрагии, оценены целесообразность проведения эндоскопического гемостаза, а также осуществлен выбор более эффективной методики его выполнения. Следовательно, эзофагогастродуоденоскопия послужила одним из главных методов диагностики у пациентов с НЭПО пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Большинство неэпителиальных опухолей располагались в желудке – 79,6% (160/201), реже в пищеводе - 14,0% (28/201) и двенадцатиперстной кишке – 6,4% (13/201). Локализация опухолей и частота их осложнений представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Локализация опухолей и частота их осложнений

Локализация опухоли	Осложненные ЖКК	Осложненные стенозом	Неосложненные НЭпО	Число больных
Пищевод	1 (2,2%)	1 (14,3%)	26 (17,6%)	28 (14,0%)
Желудок	44 (95,6%)	4 (57,1%)	112 (75,7%)	160 (79,6%)
ДПК	1 (2,2%)	2 (28,6%)	10 (6,7)	13 (6,4%)
Всего	46 (100,0%)	7 (100,0%)	148 (100,0%)	201(100,0%)

Всем госпитализированным пациентам (201) проводилась рентгенография органов грудной клетки. При отсутствии необходимости неотложного оперативного вмешательства по поводу продолжавшегося желудочно-кишечного кровотечения, больным выполняли УЗИ брюшной полости (198 больных), рентгенографию верхних отделов пищеварительного тракта (74 больных), компьютерную томографию брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (56 больных).

Важнейшим этапом обследования пациентов с НЭпО ЖКТ являлась эндоскопическая ультрасонография, которая была выполнена у 178 пациентов. В 154 случаях эндосонография выполнялась при помощи радиальных эхоэндоскопов, при которой помимо оценки эхоструктуры ткани опухоли оценивался ее кровоток с помощью доплерографии. У гораздо меньшего количества пациентов (24) эндоскопическая ультрасонография выполнялась посредством ультразвукового мини-зонда, который проводился через инструментальный канал видеоэндоскопа во время осуществления первичной эзофагогастродуоденоскопии. В связи с меньшей проникающей способностью УЗ-зонда по сравнению с эхоэндоскопом, зондовая эндоскопическая ультрасонография осуществлялась при наличии опухоли диаметром не более 1,5 см. При выполнении эндосонографии подробно оценивались все характеристики неэпителиальной опухоли: ее размеры, слой стенки органа, из которого исходит новообразование и эхоструктура опухоли, что позволяло прогнозировать степень злокачественности новообразования на дооперационном этапе. При помощи

шкалы предварительной оценки степени злокачественности неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта, разработанной Yamazaki Y., определялся потенциал злокачественности новообразования (таблица 11).

Таблица 11 - Шкала злокачественности НЭпО верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Yamazaki Y., Kida M., 2002)

№	ЭУС признаки
1	Размер опухоли более 3 см
2	Негомогенная эхо-характеристика
3	Нодулярная структура
4	Изъязвления
5	Анэхогенные зоны

При выявлении одного из пяти признаков новообразование относили к условно доброкачественной опухоли с низкой степенью злокачественности, при наличии двух критериев считали пограничный характер опухоли со средней степенью злокачественности и при констатации трех и более признаков неэпителиальная опухоль соответствовала новообразованию с высокой степенью злокачественности. На основании данной шкалы у 23 (46%) из 50 пациентов с подозрением на гастроинтестинальную стромальную опухоль желудка были обнаружены признаки высокого потенциала злокачественности, что сыграло немаловажную роль для решения вопроса о необходимости и объеме оперативного вмешательства.

Таким образом, эндосонографическое исследование позволяет на дооперационном этапе лечения определить предположительную морфологическую структуру опухоли, аргументировать необходимость оперативного вмешательства, а также определить выбор наиболее оптимального метода оперативного лечения.

В таблице 12 представлена предположительная морфологическая форма неэпителиальных опухолей по данным эндосонографии.

Таблица 12 - Морфологическая форма НЭпО по ЭУС данным

Локализация Морфология Опухоли	Пищевод	Желудок	ДПК	Всего
Лейомиома	10	56	2	68 (38,2%)
Гастроинтестинальная стромальная опухоль	-	50	-	50 (28,1%)
Липома	1	25	5	31 (17,4%)
Фиброма	1	10	4	15 (8,4%)
Воспалительная фиброзная опухоль	-	6	-	6 (3,4%)
Лимфома	1	5	-	6 (3,4%)
Невринома		2		2 (1,1%)
Итого	13	154	11	178 (100,0%)

Методы исследования пациентов, выполненные при первичной госпитализации в стационар, подробно изложены в таблице 13.

Таблица 13 - Методы исследования у пациентов с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта (N-201)

Методы исследования	Количество пациентов
ЭГДС	201 (100,0%)
Рентгенография легких	201 (100,0%)
УЗИ брюшной полости	198 (98,5%)
Эндосонография	178 (88,5%)
Рентгенография ВОПТ	78 (36,9%)
КТ брюшной полости и малого таза	56 (27,9%)

2.2 Характеристика неоперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта

У 76/201 (37,8%) пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта, находившихся в стационаре, оперативное лечение не выполнялось. Причинами отказа от операции послужило несколько факторов (таблица 14).

Таблица 14 - Причины отказа от оперативного лечения у пациентов с НЭПО верхних отделов ЖКТ

Причины отказа от операций	Число пациентов
Отсутствие показаний (НЭПО диаметром менее 1,5 см с низким индексом злокачественного роста)	63 (82,9%)
Выраженная сопутствующая патология	9 (11,9%)
Отказ больного от операции	3 (3,9%)
Необходимость неоадьювантной терапии	1 (1,3%)
Всего	76 (100,0%)

В **63 (82,9%)** наблюдениях диаметр неэпителиальных опухолей верхних отделов пищеварительного тракта, имевших низкий индекс злокачественного роста, не превышал 1,5 см, всем пациентам данной группы в последующем осуществлялось динамическое наблюдение. У **9 (11,9%)** больных с неэпителиальными опухолями ВОПТ, в том числе у 7 пациентов, поступивших с признаками кровотечения, от операции пришлось воздержаться из-за выраженной сопутствующей патологии. У 2 пациентов имелись явления хронической венозной недостаточности, с признаками острого тромбоза глубоких вен голени, у 1 больного зафиксирована энцефалопатия смешанного генеза, недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе, генерализованный атеросклероз, гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, высокого риска, аденома

предстательной железы, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (до 70%), стеноз позвоночных артерий (до 55%), дивертикулез сигмовидной ободочной кишки. У 5 пациентов обнаружен декомпенсированный сахарный диабет 2 типа, еще 1 пациент 81 года страдал раком предстательной железы. Еще **3 (3,9%)** больных категорически отказались от предложенного им оперативного лечения. В **1 (1,3%)** наблюдении от оперативного вмешательства пришлось отказаться в связи с необходимостью проведения неоадьювантной терапии больному с В-клеточной лимфомой желудка с последующим решением вопроса об оперативном лечении в специализированном учреждении.

2.2.1 Консервативное лечение пациентов с неэпителиальными новообразованиями осложненными кровотечением

Консервативное лечение больных (n-46) с кровоточащей неэпителиальной опухолью на дооперационном этапе было направлено главным образом на достижение эффективного временного гемостаза, что позволяло полноценно обследовать и подготовить пациентов к оперативному вмешательству. Сразу же при поступлении в клинику больным проводилась клиническая диагностика желудочно-кишечного кровотечения, оценка тяжести состояния, осуществлялось промывание желудка холодной водой, проводилась неотложная ЭГДС. При выполнении экстренной эзофагогастродуоденоскопии необходимо было выявить источник кровотечения и оценить его характеристики, при необходимости выполнить эндоскопический гемостаз с лечебной или профилактической целью. Показанием для эндоскопического гемостаза считались: продолжавшаяся во время осмотра геморрагия, выявление тромбированных сосудов в зоне изъязвления опухоли диаметром более 1 мм.

По завершению эндоскопического исследования проводилась оценка риска возможного рецидива кровотечения. Кровопотеря средней или тяжелой степени являлась клиническим показателем высокого риска рецидива кровотечения. Продолжающееся кровотечение или тромбированный сосуд диаметром более 1

мм без признаков кровотечения считались эндоскопическими критериями высокого риска рецидива кровотечения. Далее больным проводилась консервативная терапия с целью профилактики рецидива кровотечения, коррекции гиповолемии, анемии и сопутствующей патологии.

Больным с анамнестически перенесенным кровотечением, а также пациентам с кровотечением легкой степени тяжести лечение проводилось в хирургическом отделении общего профиля. Пациентам с кровопотерей средней или тяжелой степени тяжести, больным с продолжающимся кровотечением на момент эндоскопического исследования, а также при выявлении тромбированного сосуда диаметром более 1 мм дальнейшая интенсивная терапия проводилась в реанимационном отделении.

При первичной госпитализации в стационар у 46/201 (22,9%) пациентов было зафиксировано желудочно-кишечное кровотечение, осложнившего течение основного заболевания. Медикаментозная гемостатическая терапия проводилась всем 46 (100,0%) больным с желудочно-кишечным кровотечением, из них 17 (37,0%) пациентам был выполнен эндоскопический гемостаз. Эффективный комплексный гемостаз был проведен 42 (91,4%) пациентам, что позволяло в последующем дообследовать и подготовить больных к оперативному вмешательству. Рецидив кровотечения из опухоли после эндоскопического гемостаза был зафиксирован в 4/46 (8,6%) наблюдениях, в результате чего 3 из них было выполнено экстренное оперативное вмешательство, в 1 наблюдении был выполнен повторный эндоскопический гемостаз с положительным эффектом.

После эндоскопического исследования выполненного в неотложном порядке пациентам продолжалась проводиться комплексная консервативная терапия. Всего 25 (54,3%) пациентам с кровопотерей средней или тяжелой степени, с высоким риском рецидива кровотечения и тяжелым состоянием дальнейшее лечение проводилось в отделении интенсивной терапии. Остальные 21 (45,7%) больных с кровопотерей легкой степени тяжести и низким риском рецидива кровотечения дальнейшая консервативная терапия продолжалась в

хирургическом отделении, где также проводилось дообследование и предоперационная подготовка.

Стоит отметить, что 37/46 (80,4%) пациентов поступивших с признаками желудочно-кишечного кровотечения были оперированы, из них 3/37 (8,2%) в экстренном порядке, 34/37 (91,8%) в срочном и отсроченном порядке. Остальным 9 больным, оперативное вмешательство не выполнялось по ряду причин (описаны в п. 2.2.). Всего **6 пациентам** из данной группы выполнен неотложный эндоскопический гемостаз: лечебный эндоскопический гемостаз аргоноплазменной коагуляцией (АПК) был выполнен 2 больным с продолжающимся кровотечением, профилактический эндоскопический гемостаз АПК проводился 4 пациентам с признаками остановившегося на момент эндоскопического осмотра кровотечения. У **3 больных** с признаками перенесенного желудочно-кишечного кровотечения проведение эндоскопического гемостаза не потребовалось.

2.3 Методы оперативного лечения пациентов с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Основываясь на практических рекомендациях Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO 2017), показанием к оперативному лечению больных являлось наличие неэпителиальной опухоли диаметром более 1,5 см, также неэпителиальное новообразование меньшего диаметра со средним или высоким потенциалом злокачественности. Осложненное течение заболевания являлось абсолютным показанием к оперативному лечению.

Пациентам, поступившим с клинической картиной кровотечения из неэпителиальных опухолей, проводился комбинированный (эндоскопический и медикаментозный) гемостаз, по результатам которого решался вопрос о выполнении экстренной, срочной или отсроченной операции.

Больным с неэпителиальными новообразованиями диаметром менее 1,5 см, имевшими низкий потенциал злокачественности, проводилось динамическое наблюдение.

У пациентов с НЭПО диаметром более 5 см, а также при осложненном течении заболевания выполняли традиционные хирургические вмешательства. Лапароскопические операции осуществляли при диаметре опухоли не более 5 см и ее локализации в мышечном слое стенки органа.

Внутрипросветные эндоскопические операции выполняли при росте опухоли из мышечной пластинки слизистой или из подслизистого слоя и ее диаметре до 5 см. Указанные условия успешного и безопасного удаления неэпителиальных опухолей объясняются тем, что эндоскопическое иссечение и извлечение опухолей большего диаметра является технически сложным, а при локализации опухоли в мышечном слое существует высокий риск перфорации стенки органа при ее иссечении через гибкий эндоскоп. При небольших НЭПО расположенных на задней стенке кардиального отдела желудка, растущих интрагастрально и исходившие из мышечного слоя проводили лапароскопически ассистированное удаление опухоли через гибкий эндоскоп.

Таким образом, из 201 (100,0%) больного с неэпителиальной опухолью верхних отделов желудочно-кишечного тракта оперировано 125 (62,2%) пациентов, 76 (37,8%) больным оперативные вмешательства не выполнялись. В 40/125 (32,0%) наблюдениях операции проводились в неотложном порядке, остальные 85/125 (68,0%) пациентов оперированы в плановом порядке. Методы выполненных операций у больных с НЭПО представлены в таблице 15. Традиционные хирургические вмешательства выполнены в 47 (37,6%) наблюдениях, лапароскопические оперативные вмешательства осуществлены 22 (17,6%) пациентам, эндоскопические внутрипросветные операции выполнены 53 (42,4%) больным, лапароскопически ассистированные удаления опухоли через гибкий эндоскоп осуществлены в 3 (2,4%) наблюдениях.

Таблица 15 - Методики проведенных первичных оперативных вмешательств

Методы оперативных вмешательств	Число больных
А. Традиционные хирургические операции:	47 (37,6%)
Парциальная резекция желудка	30
Гемигастрэктомия	2
Субтотальная резекция желудка	14
Гастрэктомия	1
Б. Лапароскопические операции:	22 (17,6%)
Парциальная резекция желудка	22
В. Эндоскопические внутрипросветные операции:	53 (42,4%)
Петлевая электроэксцизия опухоли	22
Удаление опухоли методом диссекции подслизистого слоя (ESD)	10
Удаление 2-х канальным эндоскопом	9
Удаление опухоли с предварительной резекцией слизистой	6
Удаление опухоли методом туннелирования (STER)	6
Г. Лапароскопически ассистированное удаление опухоли через гибкий эндоскоп	3 (2,4%)
Всего:	125 (100,0%)

Стоит отметить, что 62,4 % (78/125) операций пришлось на долю малоинвазивных (эндо-лапароскопических) оперативных вмешательств, 37,6% (47/125) операций были выполнены традиционным хирургическим способом. Диаметр удаленных неэпителиальных опухолей колебался от 1,0 см до 15 см, средний диаметр новообразований составил $3,1 \pm 2,4$ см.

Во время выполнения оперативного вмешательства у 3/125 (2,4%) больных были зафиксированы интраоперационные осложнения, послеоперационные осложнения выявлены у 4/125 (3,2%) пациентов (таблица 16).

Таблица 16 - Структура интра и послеоперационных осложнений

Операции Осложнения	Эндоско- пические внутри- просветные (n-53)	Лапароско- пические (n-22)	Традиционные хирургические (n-47)	ЛСК + Эндо (n-3)	Итого (n-125)
Интраопера- ционные	1- перфорация 1- ЖКК	-	1-повреждение сосудов селезенки	-	3 (2,4%)
Послеопера- ционные	-	1-гастростаз	1-перфорация острых язв, 1-гастростаз, 1-тромбоз яремной вены	-	4 (3,2%)
Всего	2 (3,7%)	1(4,5%)	4 (8,5%)	-	7 (5,6%)

Интраоперационные осложнения были обусловлены: перфорацией - 1, ЖКК – 1 и повреждением сосудов селезенки – 1. В первом наблюдении во время эндоскопического удаления лейомиомы желудка произошла перфорация стенки желудка, диаметр дефекта составил 5 мм, который был ликвидирован методом эндоскопического наложения гемостатических клипс. Тем не менее, из-за неуверенности в герметичности шва была осуществлена экстренная диагностическая лапароскопия, однако провести полноценный осмотр зоны перфорации не представлялось возможным за счет трудного доступа к задней стенке кардиального отдела желудка, в результате была произведена лапаротомия и подтверждена адекватная герметичность ранее сформированных эндоскопических швов. С целью укрепления тканей в зоне эндоскопического ушивания дополнительно наложены серозно-мышечные узловые швы. У второй пациентки при эндоскопическом удалении ГИСО желудка методом эндоскопической диссекции подслизистого слоя (ЭДПС) развилось кровотечение из крупного сосуда в дне операционной раны. Был выполнен успешный эндоскопический гемостаз комбинированным методом. У третьего пациента во

время парциальной резекции желудка по поводу ГИСО произошло ранение сосудов селезенки, в результате чего объем операции дополнился спленэктомией.

В послеоперационном периоде у 4 (3,2%) больных были выявлены осложнения (таблица 16). В одном наблюдении на 7 сутки после срочной субтотальной резекции желудка по Бальфуру по поводу крупной (размером 12х8х6 см) ГИСО желудка, осложненной кровотечением, диагностирована перфорация двух острых язв тонкой кишки с развитием разлитого серозно-фибринозного перитонита. Больному была выполнена экстренная релапаротомия, резецирована тонкая кишка, сформирован энтеро-энтероанастомоз «бок в бок» с дальнейшим благополучным исходом. У двух пациентов после оперативного вмешательства был выявлен гастростаз: после лапароскопической аппаратной парциальной резекции желудка по поводу ГИСО и после лапаротомии, стволовой ваготомии, гемигастрэктомии по Гофмейстеру-Финстереру по поводу фибромы желудка с признаками выраженного изъязвления. В обоих наблюдениях явления гастростаза разрешились на фоне консервативного лечения. И ещё у одной больной в послеоперационном периоде возник тромбоз яремной вены через 1 неделю после парциальной резекции желудка, выполненной в срочном порядке, по поводу лейомиомы больших размеров с кровотечением. Пациентка выздоровела на фоне антикоагулянтной терапии.

Гистологическое исследование удаленных макропрепаратов выполнено у всех 125 (100%) оперированных больных (таблица 17). У 53 больных с подозрением на гастроинтестинальную стромальную опухоль помимо гистологического исследования, проводилось иммуногистохимическое исследование удаленных макропрепаратов, что является обязательным условием для установления заключительного диагноза. Осуществляли анализ интенсивности и частоты экспрессии маркеров, прежде всего CD 117 и DOG1, а также CD 34, Ki 67. Во всех 53 наблюдениях диагноз «гастроинтестинальная стромальная опухоль» был подтвержден.

Таблица 17 - Результаты гистологического исследования макропрепаратов оперированных больных

Данные гистологического исследования	Локализация опухоли			Всего
	Пищевод	Желудок	ДПК	
ГИСО	-	53	-	53 (42,4%)
Лейомиома	8	23	-	31 (24,8%)
Липома	-	6	5	11 (8,8%)
Воспалительная фиброзная опухоль	-	16	-	16 (12,8%)
Фиброма	1	5	-	6 (4,8%)
Псевдолимфома	1	1	-	2 (1,6%)
Ангиолейомиома	-	4	-	4 (3,2%)
Невринома	-	1	-	1(0,8%)
Гемангиома	-	1	-	1 (0,8%)
Всего	10 (8,0%)	110 (88,0%)	5 (4,0%)	125 (100,0%)

Согласно клиническим рекомендациям Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO 2017), оценивая размер опухоли и индекс митотической активности, мы определили потенциал злокачественности удаленных ГИСО желудка. Из таблицы 18 видно, что очень низкий потенциал злокачественности верифицирован лишь в 3 (5,7%) наблюдениях, низкий потенциал злокачественности ГИСО выявлен у 19 (35,8%) больных, у 9 (17,0%) пациентов определен промежуточный потенциал злокачественного роста. Вместе с тем, в наибольшем числе наблюдений, у 22 (41,5%) больных зафиксирован высокий уровень потенциала злокачественности.

Таблица 18 - Оценка потенциала злокачественности удаленных ГИСО желудка (согласно рекомендациям Российского Общества Клинической Онкологии RUSSCO 2017, по Н. Joensuu 2008)

Потенциал злокачественности	Размер опухоли, см.	Митотический индекс	Локализация опухоли	Число наблюдений
Очень низкий	≤2	≤5	Любая	3 (5,7%)
Низкий	2.1-5.0	≤5	Любая	19 (35,8%)
Промежуточный	2.1-5.0	>5	Желудок	9 (17,0%)
	<5.0	6-10	Любая	
	5.1-10.0	≤5	Желудок	
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли	22 (41,5%)
	>10	Любой	Любая	
	Любой	>10	Любая	
	>5	>5	Любая	
	2.1-5.0	>5	Вне желудка	
	5.1-10.0	≤5	Вне желудка	
Всего				53 (100,0%)

Согласно TNM-классификации Всемирной организации здравоохранения (2010) мы установили следующую стадию заболевания оперированных больных с ГИСО (таблица 19).

Таблица 19 - Стадия заболевания у больных с ГИСО (согласно TNM-классификации ВОЗ 2010)

Стадия заболевания	Число больных
T1N0M0	5 (9,4%)
T2N0M0	32 (60,4%)
T3N0M0	13 (24,5%)
T4N1M1	3 (5,7%)
Всего	53 (100,0%)

Из таблицы 19 следует, что стадия T1N0M0 установлена всего у 5 (9,4%) больных с ГИСО, у 32 (60,4%) пациентов зафиксирована стадия T2N0M0, в 13 (24,5%) наблюдениях выявлена стадия T3N0M0, у 3 (5,7%) больных установлена стадия T4N1M1.

Пользуясь классификацией ВОЗ (2010), мы установили стадию опухолевого процесса у больных с гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка (таблица 20).

Таблица 20 - Стадия опухолевого процесса у больных с ГИСО желудка (согласно классификации ВОЗ 2010)

Стадия	T	N	M	Митотический индекс	Количество больных
Ia	T1, T2	N0	M0	менее 5	22 (41,5%)
Ib	T3	N0	M0	менее 5	7 (13,2%)
II	T1, T2	N0	M0	более 5	15 (28,3%)
	T4	N0	M0	менее 5	
IIIa	T3	N0	M0	более 5	6 (11,3%)
IIIb	T4	N0	M0	более 5	-
IV	T1-T4	N1	M1	Любой	3 (5,7%)
Итого					53 (100,0%)

Стадия **Ia** констатирована у 22 (41,5%) пациентов, стадия **Ib** - в 7 (13,2%) наблюдениях, стадия **II** - у 15 (28,3%) больных, стадия **IIIa** - у 6 (11,3%) пациентов, у 3 (5,7%) больных зафиксирована **IV** стадия заболевания.

2.4 Методы контрольного обследования больных

Всем пациентам, прошедшим первичное стационарное лечение, проведено контрольное обследование. Объем и сроки контрольного обследования зависели от морфологической структуры, потенциала злокачественности удаленной опухоли и стадии заболевания.

Всем больным, оперированным по поводу доброкачественных неэпителиальных опухолей верхнего отдела пищеварительного тракта, проводилось клиническое обследование и выполнялась контрольная ЭГДС с регулярностью один **раз в 12 месяцев**. ЭГДС позволяла полноценно оценить послеоперационный рубец и исключить рецидив заболевания или обнаружить

появление нового новообразования, определить его локализацию, оценить размеры и подвижность опухоли. При подозрении на рецидив новообразования, выявлении динамики роста ранее обнаруженной опухоли или появлении нового новообразования проводили эндосонографию с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике.

Пациентам с ГИСО дополнительно проводился комплекс исследований, включавший обзорную рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, компьютерную томографию брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Учитывая крайне редкое метастазирование гастроинтестинальных стромальных опухолей в легкие, мы не проводили компьютерную томографию грудной клетки, считая достаточным методом выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки в двух проекциях для выявления отдаленных метастазов. Данные исследования выполнялись с целью своевременной верификации вероятного рецидива опухоли, раннего определения возможных отдаленных метастазов, а также распространенности заболевания у неоперированных пациентов.

Сроки и кратность проведения дополнительных исследований зависели от потенциала злокачественности опухоли. Пациентам, оперированным по поводу ГИСО с очень низким и низким потенциалом злокачественности, контрольные исследования проводились **ежегодно**. При ГИСО с промежуточным и высоким потенциалом злокачественности, исследования выполнялись **каждые 6 месяцев**. Все неоперированные пациенты обследовались также один раз в **полгода** независимо от потенциала злокачественности. Данный алгоритм наблюдения за больными с НЭПО пищеварительного тракта соответствует рекомендациям отечественных специалистов (Российское Общество Клинической Онкологии RUSSCO 2017).

Таким образом, основные методы контрольного обследования, включающие клиническое обследование и ЭГДС с регулярностью один раз в 12 месяцев проводились 93 (46,3%) пациентам (71 больному, оперированному по поводу

доброкачественной НЭПО, а также 22 больным, оперированным по поводу ГИСО с очень низким и низким потенциалом злокачественности). Каждые 6 месяцев выполнялись 108 (53,7 %) больным (76 неоперированным пациентам, 31 оперированному больному по поводу ГИСО со средним и высоким потенциалом злокачественности и 1 по поводу псевдолимфомы). Контрольная эндосонография выполнялась 18/201 (8,9%) пациентам.

Комплекс дополнительных обследований (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости и малого таза) проводился 58/201 (28,9%) больным: **ежегодные** обследования проводились 22/58 (37,9%) оперированным больным по поводу ГИСО с очень низким и низким потенциалом злокачественности, **каждые полгода** выполнялись 36/58 (62,1%) больным, включавший в себя 4 неоперированных пациента с ГИСО, а также 31 больного оперированного по поводу ГИСО с промежуточным и высоким потенциалом злокачественности и 1 больного по поводу псевдолимфомы (таблица 21).

Таблица 21 - Методы контрольных обследований и частота их выполнения

Методы контрольного обследования	Частота выполнения	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев	Всего больных
Основные методы (клиническое обследование, ЭГДС)		108 (53,7%)	93 (46,3%)	201 (100,0%)
Дополнительные методы (рентгенография ОГК, УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза)		36 (62,1%)	22 (37,9%)	58 (100,0%)

Пациентам, оперированным по поводу ГИСО с высоким и промежуточным потенциалом злокачественности, больным после циторедуктивных операций и пациентам с рецидивом заболевания назначалась таргетная терапия препаратом иматиниб в дозировке 400 мг в сутки в течение 3 лет. Неоперированным больным препарат был назначен в такой же дозировке. По завершении курса терапии

иматинибом в зависимости от результатов контрольного обследования и клинической картины больного индивидуально определялась дальнейшая тактика ведения. Группы пациентов, где был назначен иматиниб подробно указаны в таблице 22.

Таблица 22 - Группы пациентов с ГИСО назначенным Иматиниб

№	Группы пациентов	Число больных
1	Пациенты, оперированные по поводу ГИСО с высоким и промежуточным потенциалом злокачественности	29 (80,5%)
2	Пациенты после циторедуктивных операций (с высоким потенциалом злокачественности)	2 (5,6%)
3	Пациенты с рецидивом ГИСО	1 (2,8%)
4	Неоперированные пациенты с ГИСО	4 (11,1 %)
5	Всего	36 (100,0%)

Внутрипросветные эндоскопические диагностические вмешательства выполнялись на эндоскопическом оборудовании компании Olympus, Япония. Использовалась видеоэндоскопическая стойка EVIS EXERA CLV-160, видеоэндоскопы EVIS GIF- 1T140R, EVIS GIF-2T160, EVIS GIF-H180.

УЗИ брюшной полости производилось на ультразвуковом аппарате LOGIQ 700 MR представленной фирмой General Electric Medical Systems, в последующем, с появлением более совершенствованного медицинского оборудования, ультразвуковое исследование осуществлялось аппаратом LOGIQ E9 и Toshiba Aplio.

Эндосонография выполнялась на ультразвуковом блоке EUS EXERA EU-M60, использовались радиальный эхоэндоскоп GF-UM160 и линейный эхоэндоскоп GF-UMD140P, а также ультразвуковые миниатюрные зонды UM-DP20-25R и UM-2R.

Рентгенологические исследования проводились на цифровом рентгеновском аппарате SIEMENS Axiom Luminos dRF. Компьютерная томография в начальном периоде нашего исследования выполнялась на томографе CT Sytec General Electric Medical Systems; в последующие годы с использованием компьютерного томографа Toshiba MS Aquilion Prime TSX-302A.

2.5 Статистический анализ

Статистическая обработка параметров проводилась с помощью статистической программы SPSS STATISTICS версия 19 с соблюдением принципов статистического анализа. Применялся 95% доверительный интервал. Различия считали достоверным при P менее 0,05. При сравнении качественных признаков применялся χ^2 с поправкой Йетса. Расчет отдаленных результатов был проведен на основе метода Kaplan-Meier. Для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости использовался логранговый критерий.

Г Л А В А III

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.

3.1 Ближайшие и отдаленные результаты лечения оперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта

У 125 оперированных пациентов с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения в течение от 1 года до 15 лет (таблицы 23-26). Число обследованных нами больных составило **89,9%** от общего количества оперированных пациентов (**n-139**). Согласно данным общемировой литературы, средний период вероятного возникновения рецидива подобных опухолей находится в интервале от 7 до 24 месяцев (Мазурин В.С., 2007; Колесник Е.А., 2009; Корнилова А.Г., 2014; De Matteo P.D., 2000; Casali P.G., 2010). В литературе имеются научные труды, в которых сроки для оценки отдаленных результатов лечения неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта весьма разнятся и составляют от 6 до 27 месяцев [19, 35, 78], что в значительной степени обусловлено полиморфизмом данных образований. В связи с этим, в настоящее время нет четкого определения сроков наблюдения для оценки ближайших и отдаленных результатов лечения неэпителиальных новообразований пищеварительного тракта. Наибольшее число сообщений содержат указания на 2-летний и более период наблюдения, расценивая их как отдаленные результаты лечения.

Таблица 23 - Сроки наблюдения оперированных больных с НЭПО ВОПТ в ближайшем и отдаленном периоде после оперативных вмешательств

Сроки наблюдения Методы операций	(n-125) Число больных с НЭПО				
	6-24 месяца	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	Всего
Традиционные хирургические операции	2	14	27	4	47
Лапароскопические операции	3	12	7	-	22
Эндоскопические операции	6	23	16	8	53
ЛСК+Эндо	-	3	-	-	3
Итого	11 (8,8%)	52 (41,6%)	50 (40,0%)	12 (9,6%)	125 (100,0%)

Таблица 24 - Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных оперированных традиционным хирургическим способом

Сроки наблюдения Характер опухоли	6-24 месяца	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	Всего
Доброкачественные НЭПО	-	6	13	4	23 (48,9%)
ГИСО с очень низким потенциалом злокачественности	-	1	-	-	1 (2,2%)
ГИСО с низким потенциалом злокачественности	-	-	5	-	5 (10,6%)
ГИСО с промежуточным потенциалом злокачественности	-	1	2	-	3 (6,4%)
ГИСО с высоким потенциалом злокачественности	2	6	7	-	15 (31,9%)
Итого	2 (4,3%)	14 (29,8%)	27 (57,4%)	4 (8,5%)	47 (100,0 %)

Таблица 25 - Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных оперированных лапароскопическим способом

Сроки наблюдения Характер опухоли	6-24 месяца	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	Всего
Доброкачественные НЭПО	1	1	-	-	2 (9,1%)
ГИСО с очень низким потенциалом злокачественности	-	2	-	-	2 (9,1%)
ГИСО с низким потенциалом злокачественности	1	2	6	-	9 (40,9%)
ГИСО с промежуточным потенциалом злокачественности	1	3	-	-	4 (18,2%)
ГИСО с высоким потенциалом злокачественности	-	4	1	-	5 (22,7%)
Итого	3 (13,6%)	12 (54,5%)	7 (31,9%)	-	22 (100,0%)

Таблица 26 - Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных оперированных эндоскопическим внутрипросветным способом, в том числе с лапароскопической ассистенцией

Сроки наблюдения Характер опухоли	6-24 месяца	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	Всего
Доброкачественные НЭПО	6	21	12	8	47 (85,7%)
ГИСО с очень низким потенциалом злокачественности	-	-	-	-	-
ГИСО с низким потенциалом злокачественности	-	3	2	-	5 (8,9%)
ГИСО с промежуточным потенциалом злокачественности	-	2	-	-	2 (3,6%)
ГИСО с высоким потенциалом злокачественности	-	-	2	-	2 (1,8%)
Итого	6 (10,7%)	26 (46,4%)	16 (28,6%)	8 (14,3%)	56 (100,0%)

Из таблицы 23 следует, что у **11/125 (8,8%)** пациентов ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены спустя **6-24 месяца**. Среди пациентов данной группы традиционные хирургические вмешательства ранее были осуществлены **2 (18,2%)** больным по поводу ГИСО высокой степени злокачественности (таблица 24). Лапароскопические операции выполнены **3 (27,3%)** пациентам: по поводу доброкачественной НЭПО (1), ГИСО с низким потенциалом злокачественности (1) и ГИСО с промежуточным потенциалом злокачественности (1) (таблица 25). Подавляющее большинство операций в данной группе составляли эндоскопические внутрипросветные операции, на их долю пришлось **6 (54,5%)** оперативных вмешательств по поводу доброкачественных неэпителиальных новообразований (таблица 26). При контрольной ЭГДС через 6-24 месяца после оперативного вмешательства у значительного большинства пациентов (10/91% больных) данных за местный рецидив заболевания получено не было, отмечалось полное заживление послеоперационного дефекта с образованием рубца, отсутствовали признаки гастростаза, отмечалось хорошее расправление просвета желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 1/11 (9%) пациента через 1 год после парциальной резекции желудка, выполненной лапароскопическим способом, по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли задней стенки желудка выявлена рецидивная ГИСО размерами 2,0 x 2,0 см, расположенная в области послеоперационного рубца. Больному дополнительно выполнены эндосонография, рентгенография органов грудной клетки, КТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, данных за метастазирование опухоли не получено. Пациенту осуществлена повторная операция: субтотальная резекция желудка по Гофмейстеру-Финстереру с благоприятным течением послеоперационного периода, назначен иматиниб по 400 мг в сутки. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании макропрепарата верифицирована ГИСО с низким потенциалом

злокачественности, митотический индекс составил 3 в 50 ПЗР, Ki67 был равен 2%, что соответствовало морфологической характеристике ранее удаленного новообразования. При дальнейшем наблюдении больного в течение 4 лет после операции признаков рецидива новообразования выявлено не было. Вероятной причиной развития рецидива послужило, труднодоступное расположение опухоли (в верхней трети тела желудка по задней стенке), которое затрудняло выполнение оперативного вмешательства. Подобное наблюдение говорит о необходимости более селективного подхода при выборе метода оперативного лечения пациентов с НЭПО ВОПТ.

При рентгенографии грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости у 9/11 (81,9%) пациентов данных за отдаленное метастазирование или прогрессирование заболевания не выявлено, состояние больных удовлетворительное, качество жизни оценено как хорошее.

У 2/11 (18,2%) пациентов в разные интервалы времени спустя 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства были выявлены признаки прогрессирования заболевания, что более подробно изложено ниже (см. пункт 3.3).

Отдаленные результаты оперативного лечения больных с НЭПО через **2-5 лет** после выписки из стационара получены у **52/125 (41,6%)** пациентов, из них традиционные хирургические операции перенесли **14 (27,0%)** больных: по поводу доброкачественных НЭПО (6), ГИСО с очень низким потенциалом злокачественности (1), ГИСО с промежуточным потенциалом злокачественности (1) и, наконец, ГИСО с высоким потенциалом злокачественности (6) (таблица 24). Лапароскопические оперативные вмешательства были выполнены в **12 (23,1%)** наблюдениях, значительную долю (11) в данной подгруппе составили больные, оперированные по поводу ГИСО с разной степенью злокачественности (очень низкая - 2, низкая - 2, промежуточная - 3 и высокая - 4), всего 1 больной был оперирован по поводу доброкачественной НЭПО (таблица 25). Большую часть оперативных вмешательств в данной группе заняли эндоскопические

внутрипросветные операции (**26 (44,2%)**), в том числе эндоскопическое удаление опухоли с лапароскопической ассистенцией (3). Подобное наблюдение объясняется современной тенденцией удаления НЭпО ВОПТ малоинвазивным способом ввиду развития современной технологии и освоения техники выполнения подобных оперативных вмешательств. Из таблицы 26 следует, что значительную часть удаленных эндоскопическим способом опухолей составили доброкачественные НЭпО (21), всего 2 пациента были оперированы по поводу ГИСО с промежуточной степенью злокачественности и 3 больных по поводу ГИСО с низким потенциалом злокачественности. В результате контрольного обследования у всех 52/52 (100%) больных отсутствовали признаки рецидива заболевания. Всем пациентам регулярно выполнялась ЭГДС, при инсuffляции отмечалось хорошее расправление верхних отделов пищеварительного тракта, визуализировались эластичные стенки ВОПТ с розовой мягкой слизистой. Складки желудка были выражены умеренно, прослеживалась перистальтика обычной силы.

У всех больных данной группы при рентгенографии грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости и малого таза данных за прогрессирование онкологического процесса не выявлено. За указанный период наблюдения скончались 2 пациента, один из них из-за прогрессирования заболевания.

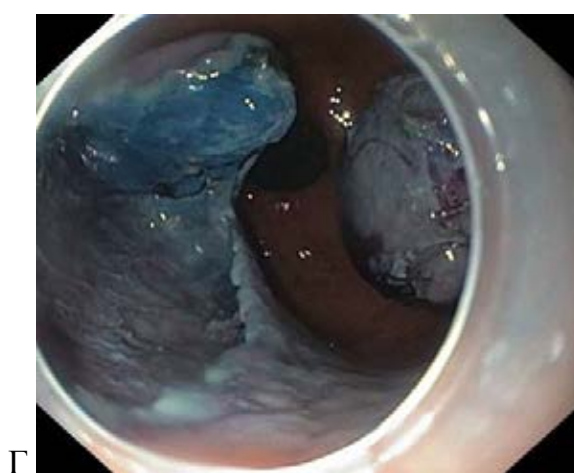
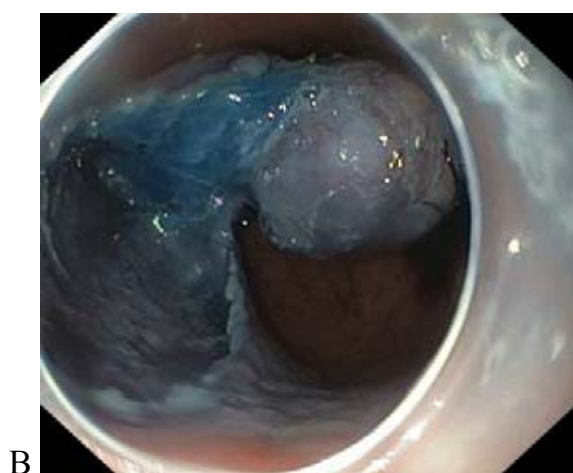
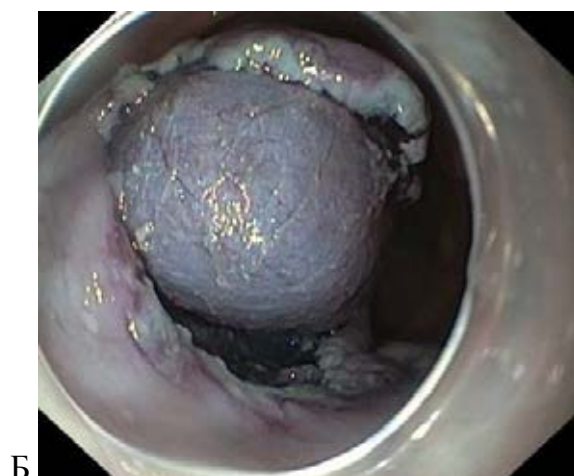
С целью демонстрации успешного лечения пациента данной группы ниже изложена краткая выписка из истории болезни больной В.

У больной В., 71 года (и/б № 11489-15) за 3 месяца до госпитализации при амбулаторной ЭГДС выявлена неэпителиальная опухоль желудка диаметром 35 мм, в связи с чем больная была направлена в ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

При выполнении ЭГДС в нижней трети тела желудка с переходом на антральный отдел по передней стенке с переходом на большую кривизну нами подтверждена неэпителиальная опухоль овальной формы размером 35мм x 25мм, выступающая в просвет желудка, малоподвижная, с неизменной слизистой оболочкой.

С целью более точной верификации размеров, локализации, уточнения эхо-слоя и предположительной природы опухоли нами проведена ЭУС желудка, во время которой

констатирована НЭпО диаметром 35 мм, исходящая из мышечной пластинки слизистой, растущая интрагастрально. Учитывая размеры опухоли, характер роста, локализацию, и ее предположительную структуру (ГИСО), решено выполнить эндоскопическую диссекцию подслизистого слоя с сохранением слизистого лоскута (рисунок 1). Данная методика позволяет сократить сроки заживления послеоперационной раны, снижая риск потенциальных осложнений. Суть метода заключается в сохранении слизистого слоя, покрывающего опухоль, за счет окаймляющего разреза лишь на $2/3$ окружности новообразования с последующей репозицией лоскута слизистой оболочки к дну и краям послеоперационного дефекта.



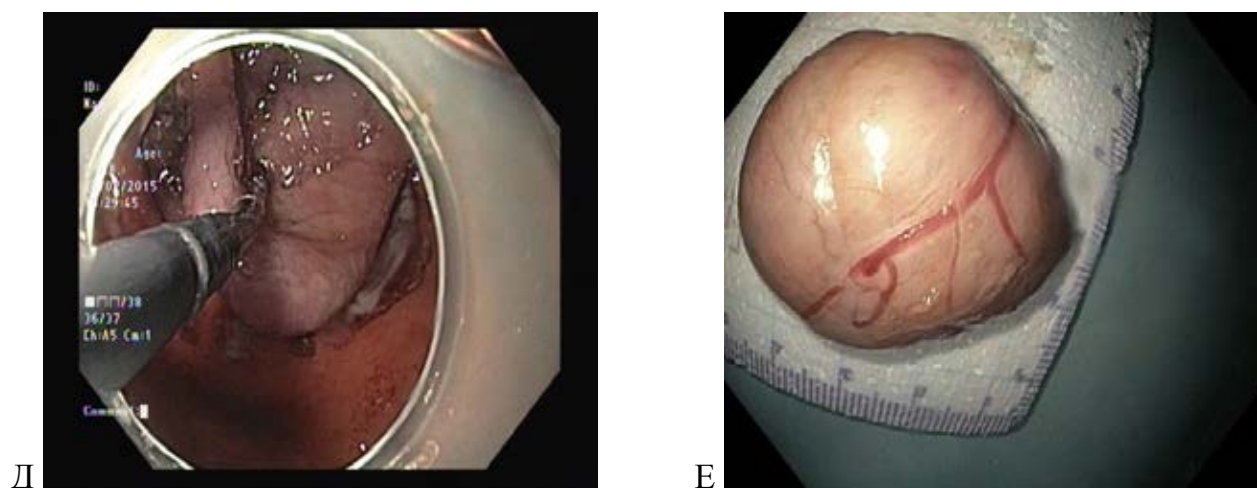


Рисунок 1 - Эндоскопическое удаление неэпителиальной опухоли желудка методом эндоскопической диссекции подслизистого слоя с сохранением лоскута у больной В.: А) общий вид опухоли; Б) полуциркулярный разрез слизистой оболочки с последующей диссекцией новообразования; В) завершение диссекции опухоли; Г) отсечение новообразования от слизистой лоскута, вид послеоперационного дефекта с сохраненным слизистым лоскутом; Д) репозиция слизистой лоскута к дну послеоперационного дефекта; Е) удаленный макропрепарат.

Операция проводилась под эндотрахеальной анестезией в положении больной на спине с инсуффляцией углекислого газа. На расстоянии 2 мм кнаружи от видимых границ опухоли наносились электрокоагуляционные метки, после чего под ее основание было введено 10 мл физиологического раствора с добавлением индигокармина и адреналина. Далее при помощи трехгранного эндоскопического ножа Triangle-Knife был выполнен полуциркулярный разрез слизистой оболочки на $\frac{2}{3}$ окружности вокруг опухоли по границе указанных меток, после чего производилась диссекция опухоли вдоль мышечного слоя. Перфорантные сосуды коагулированы. Опухоль была полностью отсечена и от сохраненного слизистой лоскута. Образовался дефект слизистой размером 45x35 мм, дном его являлся мышечный слой, а также остатки подслизистого слоя. Точечные сосуды в дне были профилактически коагулированы при помощи эндограспера, после чего выполнялась инструментальная репозиция сохраненного лоскута слизистой оболочки к дну послеоперационного дефекта. Удаленная опухоль размером 35x25x25 мм была извлечена при помощи полипэктомической петли, отправлена на гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Операция длилась 100 минут, осложнений во время проведения вмешательства зафиксировано не было.

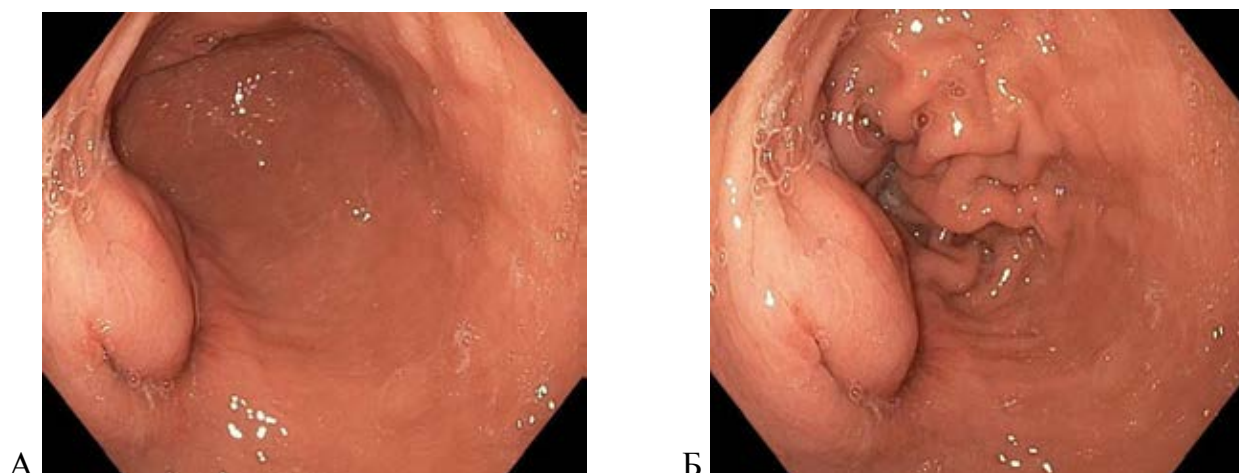


Рисунок 2 - Эзофагогастродуоденоскопия на 5-е сутки после эндоскопического удаления новообразования методом ЭДПС с сохранением слизистого лоскута: А, Б) плотная фиксация слизистого лоскута к дну и по краям послеоперационного дефекта.

В послеоперационном периоде пациентке проводилась антисекреторная терапия: парентеральное введение 80 мг контролока в сутки в течение 3 дней с последующим переводом на пероральный прием в дозировке 80 мг в сутки. При контрольной ЭГДС на 5 сутки после оперативного вмешательства отмечена плотная фиксация слизистого лоскута к дну послеоперационного дефекта (рисунок 2).

На 6-е сутки после операции больная в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях верифицирована ГИСО смешанного типа (веретенноклеточный и эпителиоидный) с низким потенциалом злокачественности, иматиниб не назначался.

В течение 2 лет больная находится под нашим наблюдением совместно с онкологами, регулярно проходит контрольные обследования. Спустя 2 года при очередной контрольной ЭГДС, КТ брюшной полости и малого таза с в\в контрастированием признаков рецидивирования и прогрессирования опухоли не выявлено. Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии в области ранее перенесенной операции отмечена незначительная деформация слизистой оболочки в виде складки высотой до 3 мм, соответствующая проекции ранее фиксированного лоскута (рисунок 3).

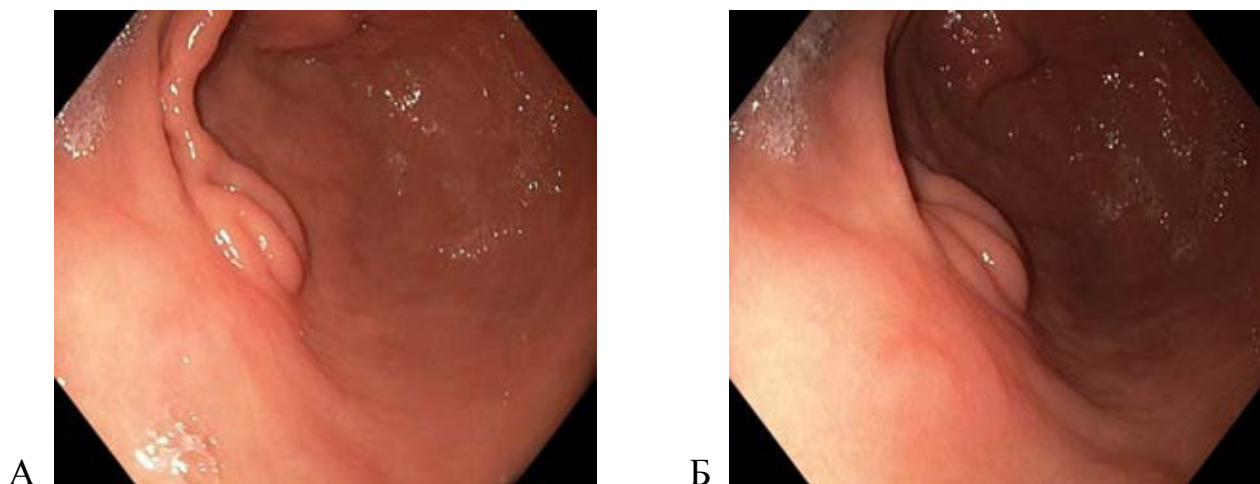


Рисунок 3 - Эзофагогастродуоденоскопия через 2 года после эндоскопического удаления опухоли методом ЭДПС с сохранением слизистого лоскута: А, Б) в области ранее перенесенной операции имеется незначительная деформация слизистой оболочки в виде складки высотой до 2-3 мм, соответствующая проекции ранее фиксированного лоскута.

Отдаленные результаты оперативного лечения пациентов с НЭпО ВОПТ через **5-10 лет** после выписки из стационара изучены у **50/125 (40%)** больных (таблица 23). Всего **27/50 (54%)** пациентам этой группы были выполнены традиционные хирургические операции при первичной госпитализации в стационар, из них 13 операций проведены по поводу доброкачественного неэпителиального новообразования (таблица 24), по поводу ГИСО с разной степенью злокачественности – 14 (низкой – 5, промежуточной -2, высокой -7). У **7 (14%)** больных проводились лапароскопические оперативные вмешательства по поводу ГИСО (таблица 25), из них с низким потенциалом злокачественности составили 6, с высоким потенциалом - 1. Эндоскопические операции осуществлены у **16 (32%)** пациентов (таблица 26), из них большую часть (12) составили больные с доброкачественными НЭпО, значительно меньшую часть (4) – пациенты с ГИСО (с низким потенциалом злокачественности – 2, высоким -2). В зависимости от степени потенциала злокачественности опухоли больным регулярно, через каждые 6-12 месяцев, проводился опрос, физикальный осмотр, выполнялась ЭГДС. Пациентам, оперированным по поводу ГИСО дополнительно

выполняли обзорную рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости, компьютерную томографию брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.

Спустя 6 лет после парциальной резекции желудка по поводу крупной гастроинтестинальной стромальной опухоли, осложненной кровотечением, у 1 больной обнаружены признаки прогрессирования онкологического процесса, характеризующиеся метастазированием в печень и развитием асцита, что привело к смерти (см. пункт 3.3). За данный период наблюдения скончались еще 2 оперированных пациента, в результате других причин, не связанных с операцией (сердечно-сосудистая патология): первый пациент спустя 6 лет после оперативного вмешательства в возрасте 75 лет от острого инфаркта миокарда и второй больной через 7 лет после операции в возрасте 85 лет от хронической сердечной недостаточности.

В качестве клинического примера приводим краткую выписку из истории болезни пациента В., который находится под нашим наблюдением совместно с онкологом и регулярно проходит контрольные обследования на протяжении более 5 лет.

Пациент В., 72 года (и.б.№ 2384-13) поступил в плановом порядке с направительным диагнозом: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка. Из сопутствующих заболеваний у больного присутствовала Ишемическая болезнь сердца: Стенокардия напряжения 2 ФК. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3. Хронический гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс. При поступлении пациент жаловался на затруднение прохождения пищи. Из анамнеза больного было установлено, что 2 года назад до поступления в клинику при амбулаторной ЭГДС выявлена неэпителиальная опухоль желудка, в течении 2-х лет наблюдения отмечен рост опухоли, особенно значительный за последние полгода.

По данным амбулаторной эзофагогастродуоденоскопии - неэпителиальное образование задней стенки кардиального отдела желудка размерами 40 x 60 мм.

Нами была выполнена эндосонографическое исследование: При сканировании по задней стенке в области субкардии выявлено образование, распространяющееся на

большую кривизну свода желудка, неправильной округлой нодулярной формы, с четкими контурами, несколько неровными по наружной поверхности, неоднородно пониженной эхогенности - гетерогенной структуры с наличием множественных гиперэхогенных включений и гипоэхогенных очагов без четких контуров, неправильной полигональной формы. Образование исходило из мышечного слоя стенки желудка, размерами 40 мм x 60 мм, большей частью располагалось интрагастрально, приблизительно 1/5 часть его располагалась экстрагастрально. Слизистый и подслизистый слои отчетливо прослеживались над образованием на всем протяжении. Перигастральные лимфатические узлы, а также узлы по ходу селезеночных сосудов и в области чревного ствола не были увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости отсутствовала. Заключение ЭУС: Неэпителиальное образование свода желудка, по эндосонографической картине, вероятнее всего, соответствующее гастроинтестинальной стромальной опухоли со средним/высоким риском злокачественности (рисунок 4).

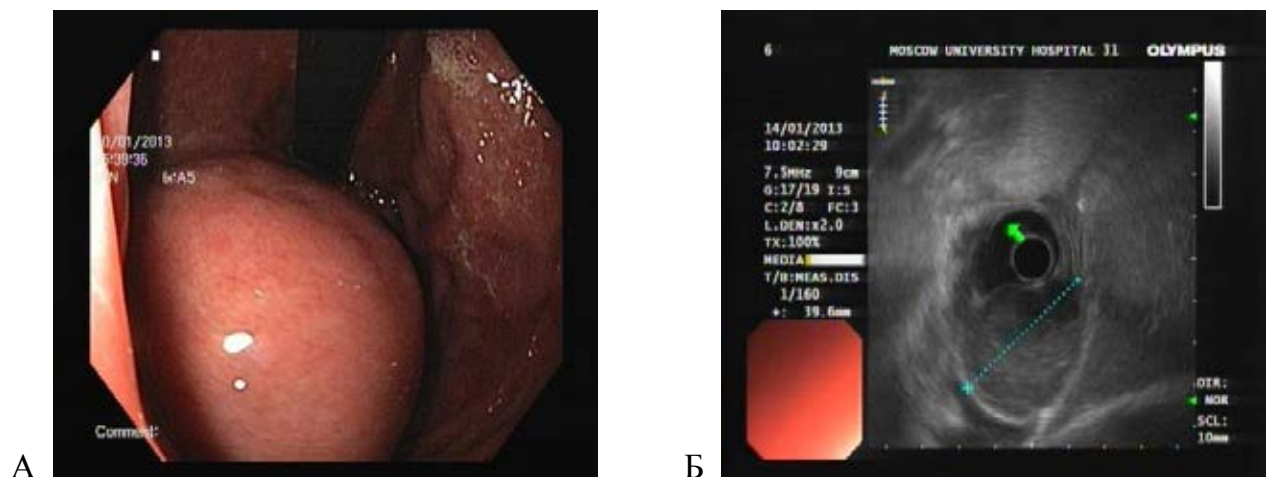


Рисунок 4 - Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка у пациента В:

А) общий вид опухоли при ЭГДС; Б) эндосонография новообразования;

Учитывая данные эндосонографического исследования, расположение образования (задняя стенка субкардиального отдела желудка, рост опухоли из мышечного слоя) и жалобы на дисфагию, выбрана хирургическая тактика лечения - лапаротомия, парциальная резекция желудка.

В плановом порядке, под эндотрахеальным наркозом в положении больного на спине выполнена лапаротомия, при ревизии установлено, что желудок в размерах не увеличен, в субкардиальном отделе желудка по задней стенке с переходом на большую кривизну определена опухоль размерами 40 x 60 мм плотно-эластической консистенции,

подвижная, с четкими контурами, не спаяна с серозной оболочкой. Вовлечения слизистой оболочки не определялось. Окружающие опухоль ткани изменены не были. Перигастральные лимфоузлы не изменены. После мобилизации большой кривизны проксимального отдела желудка была выполнена парциальная резекция при помощи сшивающего аппарата УКЛ-60 с укрытием линии скрепок непрерывным полиамидным швом без сужения просвета кардии, что было подтверждено контрольной интраоперационной эзофагогастродуоденоскопией. Удаленный макропрепарат был отправлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Длительность операции составила 80 минут, осложнений во время выполнения оперативного вмешательства зафиксировано не было. Удаленный макропрепарат представлен на рисунке 5.

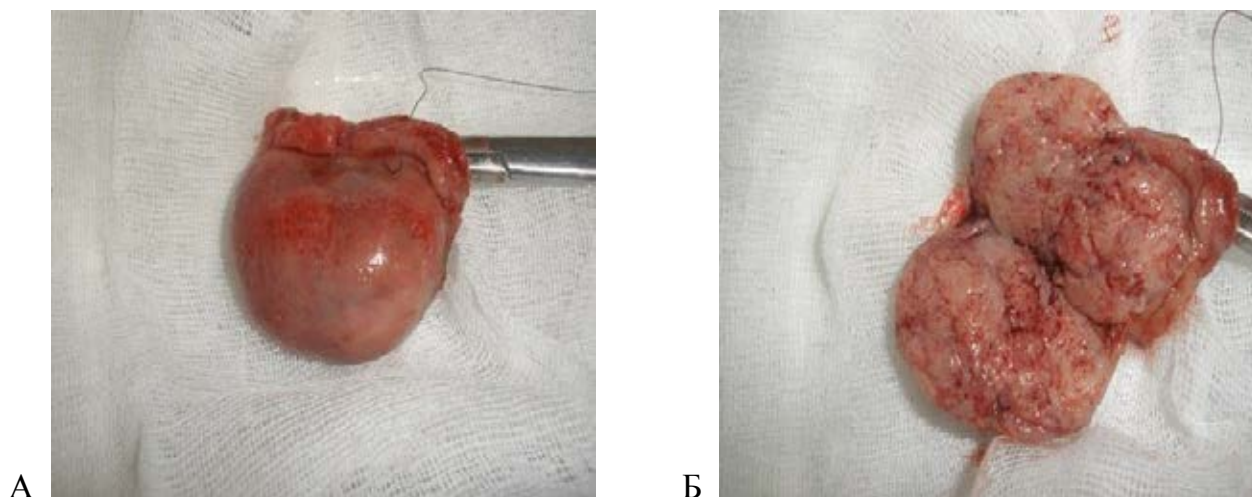


Рисунок 5 - Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка у пациента В: А) удаленный макропрепарат; Б) удаленный макропрепарат в разрезе.

Послеоперационный период протекал гладко. На 10-е сутки после операции больной в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара. При гистологическом исследовании №16008–14 подслизистая опухоль желудка состояла преимущественно из вытянутых веретенообразных клеток, формирующих короткие переплетающиеся пучки, волнообразные и палисадоподобные структуры, с участками кровоизлияний и мелкоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Веретенообразные опухолевые клетки с отчетливыми границами с ядрами овоидной формы. Строма опухоли нежнотовлокнистая, местами гиалинизированная, с многочисленными

тонкостенными кровеносными сосудами. В 50 полях зрения найдено 5 митозов. Гистологическая картина соответствовала гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка. При иммуногистохимическом исследовании верифицирована ГИСО веретено-клеточного типа со средним потенциалом злокачественности. Больному был назначен иматиниб в дозировке 400 мг в сутки в течение 3 лет.

В течение 5 лет пациент находится под нашим наблюдением совместно с онкологами и регулярно обследуется. Спустя 5 лет при контрольной ЭГДС, КТ брюшной полости и малого таза с в\в контрастированием признаков рецидивирования или прогрессирования опухоли не выявлено (рисунок 6).



Рисунок 6 - Эзофагогастродуоденоскопия пациента В. через 5 лет после парциальной резекции желудка: А) в зоне ранее перенесенной операции имеется умеренная деформация слизистой оболочки в виде линейной рубцовой складки высотой до 2-3 мм, данных за рецидив нет.

В качестве еще одного клинического примера приводим краткую выписку из истории болезни пациентки М., наблюдаемой нами в течение 7 лет после оперативного вмешательства по поводу неэпителиальной опухоли желудка:

У больной М. при амбулаторной ЭГДС была выявлена неэпителиальная опухоль тела желудка. При эзофагогастродуоденоскопии в нашем стационаре у пациентки в нижней трети тела желудка по задней стенке обнаружено неэпителиальное новообразование овальной формы, размерами 12.2x4.0x3.3 см, с неизменной слизистой, без признаков изъязвления. При эндосонографии установлено, что опухоль неправильной овальной формы, с четкими контурами, умеренно неровными по наружной поверхности, эхогенность неоднородно понижена - гетерогенная структура с наличием гипер- и

гипоэзогенных включений. Новообразование исходило из мышечного слоя стенки желудка и большей частью располагалось экстрагастрально. Эндосонографическая картина соответствовала гастроинтестинальной стромальной опухоли нижней трети желудка со средним/высоким потенциалом злокачественности. При дополнительном обследовании данных за метастазирование опухоли не получено.

Учитывая эндосонографическую характеристику опухоли, локализацию образования (задняя стенка желудка, мышечный слой стенки органа), жалобы на боли и тяжесть в желудке, предпринята - лапаротомия, парциальная резекция желудка.

При ревизии брюшной полости выявлена большей частью экстрагастрально растущая опухоль задней стенки нижней трети тела желудка, размерами 12 x 4 x 4 см, с четкими контурами. Пальпаторно консистенция плотно-эластическая, образование подвижное, не спаяно с серозной оболочкой, прорастания опухоли в соседние органы нет. Вовлечения в патологический процесс слизистой оболочки желудка не отмечено, вокруг опухоли ткани не изменены. Перигастральные лимфоузлы не увеличены. После мобилизации большой кривизны желудка выполнена парциальная резекция без сужения просвета желудка, что было подтверждено контрольной интраоперационной эзофагогастродуоденоскопией. Во время операции применялся сшивающий аппарат УКЛ-60 с укрытием линии скрепок непрерывным швом. Операция длилась 90 минут, осложнений не было.

Послеоперационный период протекал гладко. На 12-е сутки после операции больная в удовлетворительном состоянии была выписана из клиники. При гистологическом исследовании верифицирована гастроинтестинальная стромальная желудка. Результаты иммуногистохимического исследования показали, что гастроинтестинальная стромальная опухоль веретенноклеточного типа с высоким потенциалом злокачественности. Учитывая высокий потенциал злокачественности опухоли пациентке был назначен иматиниб по 400 мг в сутки в течение 3 лет.

Больная наблюдается нами совместно с онкологами в течение 7 лет, при контрольных обследованиях данных за рецидив или прогрессирование опухоли не обнаружено. Эзофагогастродуоденоскопия при очередном контрольном исследовании представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 - Эзофагогастродуоденоскопия пациентки М. через 7 лет после парциальной резекции желудка:

А) в области ранее перенесенной операции имеется незначительная пострезекционная деформация слизистой оболочки в виде поперечного белесого линейного рубца длиной до 6-7 см, высотой до 2 мм, данных за рецидив опухоли нет.

Отдаленные результаты лечения спустя более 10 лет после выписки из стационара получены у **12/125 (9,6%)** больных, оперированных по поводу доброкачественной НЭПО ВОПТ (таблица 23-26). Из данной группы пациентов традиционные хирургические операции ранее были выполнены **4 (33,3%)** больным, внутрисветные эндоскопические операции были проведены **8 (66,7%)** пациентам. При контрольном обследовании больных спустя более 10 лет во всех 12 (100,0%) наблюдениях данных за местный рецидив заболевания и признаков прогрессирования онкологического процесса не получено.

Пациентам, оперированным по поводу ГИСО с высоким и промежуточным потенциалом злокачественности (29), а также больным после циторедуктивных операций (2) и пациенту с рецидивом гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (1) назначалась таргетная адъювантная терапия иматинибом в дозировке 400 мг в сутки на протяжении 3 лет. От проведения адъювантной терапии категорически отказались двое больных: первый пациент после циторедуктивной операции по поводу кровоточащей крупной ГИСО желудка с высоким потенциалом злокачественности, вторая больная после оперативного вмешательства по поводу крупной ГИСО желудка с высоким потенциалом злокачественности осложненной кровотечением.

Оценить общую пятилетнюю выживаемость удалось у **27/53 (51%)** пациентов, оперированных по поводу ГИСО ВОПТ, у остальных **26/53 (49%)** больных оценить 5-летнюю выживаемость не удалось в виду короткого срока

наблюдения за больными. Общая 5-летняя выживаемость у больных, оперированных по поводу ГИСО ВОПТ, составила 92,6% (рисунок 8).

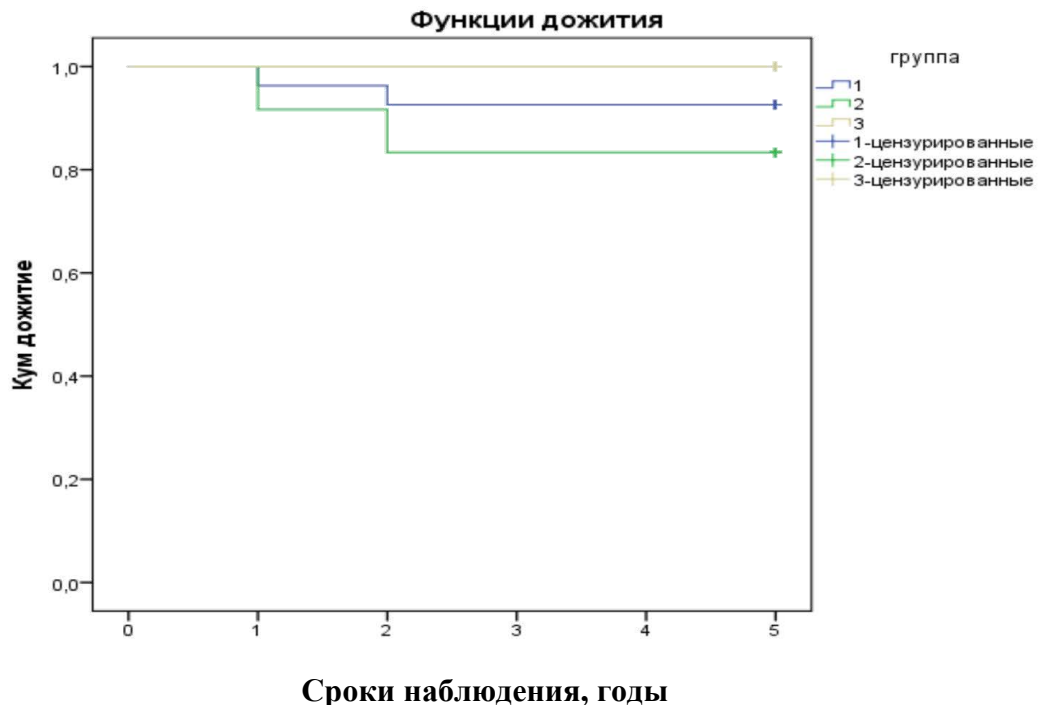


Рисунок 8 - Выживаемость пациентов с ГИСО:

- 1 – выживаемость общей группы больных с ГИСО;
- 2 – ГИСО с высоким риском прогрессирования;
- 3 – ГИСО с низким и промежуточным риском прогрессирования.

У пациентов, оперированных по поводу ГИСО с высоким потенциалом злокачественности, 5-летняя выживаемость составила 83,3% (рисунок 8). В подгруппе больных с гастроинтестинальной стромальной опухолью с низким и промежуточным потенциалом злокачественности за весь период наблюдения прогрессирования заболевания не зафиксировано (рисунок 8).

Таким образом, ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены у **125** больных, перенесших оперативное вмешательство (внутрипросветное эндоскопическое – 53, лапароскопическое – 22, внутрипросветное эндоскопическое удаление опухоли с лапароскопической ассистенцией – 3, традиционное хирургическое – 47). Результаты малоинвазивного оперативного лечения (внутрипросветное эндоскопическое или лапароскопическое) получены у

78 пациентов. Рецидив заболевания выявлен у 1 (0,8%) больного, через 1 год после парциальной резекции желудка выполненной лапароскопическим способом по поводу ГИСО задней стенки верхней трети тела желудка. Что доказывает эффективность применения не только традиционных хирургических методов, но и малоинвазивных методов оперативного лечения (внутрипросветные эндоскопические и лапароскопические) больных с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта. Все пациенты качество своей жизни оценивают как «хорошее и отличное», продолжают наблюдаться нами совместно с онкологами и регулярно проходят контрольные обследования. В результате контрольных обследований спустя 6, 12 месяцев и 6 лет после оперативного вмешательства, несмотря на назначенную адъювантную терапию, прогрессирование заболевания зафиксировано у 3/125 (2,4%) больных оперированных в неотложном порядке традиционным хирургическим способом по поводу кровоточащих ГИСО желудка с высоким потенциалом злокачественности, о чем более подробно изложено ниже.

3.2 Ближайшие и отдаленные результаты лечения неоперированных больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Ближайшие и отдаленные результаты лечения в течение от 1 года до 15 лет изучены у **76** неоперированных больных с НЭПО верхних отделов пищеварительного тракта, что составило **58,5%** от общего числа неоперированных пациентов (n-130) (таблица 27).

Таблица 27 - Сроки наблюдения неоперированных больных с НЭПО ВОПТ (n-76)

Сроки наблюдения	3-24 месяца	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	Всего
Неоперированные больные	19 (25%)	26 (34,2%)	22 (29%)	9 (11,8%)	76 (100,0%)

Неэпителиальная опухоль данных больных локализовалась преимущественно в желудке - 50 (65,8%), меньшее количество в пищеводе – 18 (23,7%) и двенадцатиперстной кишке – 8 (10,5%). Большинство пациентов наблюдались по поводу лейомиомы – 22 (29,0%), остальные по поводу: воспалительного фиброзного полипа – 16 (21,0%), липомы – 16 (21,0%), фибромы – 11 (14,5 %), фибролипомы – 5 (6,6%), ГИСО – 4 (5,3%), ангиофибромы – 1 (1,3%) и лимфосаркомы – 1 (1,3%). У 63 неоперированных пациентов диаметр опухоли не превышал 1,5 см, средний диаметр новообразований остальных 13 больных составил $3,8 \text{ см} \pm 1,4$.

Несколько факторов послужили причинами отказа от оперативного вмешательства. В **63 (82,9%)** наблюдениях диаметр новообразований, с низким индексом злокачественного роста, не превышал 1,5 см. У **9 (11,9%)** больных с неэпителиальными опухолями, в том числе у 7 пациентов, первично поступивших в стационар с признаками желудочно-кишечного кровотечения, от операции пришлось воздержаться в результате крайне выраженной сопутствующей патологии. Ещё **3 (3,9%)** больных отказались от предложенного им оперативного лечения. В **1 (1,3%)** наблюдении от операции пришлось воздержаться из-за необходимости проведения неоадьювантной терапии больному с В-клеточной лимфомой желудка.

Из 76 (100%) неоперированных больных результаты наблюдения и обследования в течение 1-2 лет получены у 19 (25%) пациентов с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При контрольном обследовании пациентов данной группы в **14/19 (73,6%)** наблюдениях отсутствовала динамика роста ранее выявленных, при первичной госпитализации, новообразований и признаки прогрессирования заболевания, кроме этого, ни у кого появления новых образований ВОПТ не зафиксировано.

За данный период наблюдения у **1 пациентки** отмечен значительный рост новообразования, потребовавший выполнения оперативного вмешательства. Больная первично была госпитализирована в нашу клинику с лейомиомой

средней трети тела желудка диаметром 0,9 см, учитывая малые размеры образования и отсутствие потенциала злокачественности, оперативное вмешательство пациентке не проводилось. В течение 2-х последующих лет, при контрольном обследовании через каждые 12 месяцев, диаметр НЭПО постепенно увеличился до 2,0 см. При эндосонографии установлено, что опухоль исходит из мышечного слоя стенки желудка. Учитывая размеры новообразования и рост опухоли из мышечного слоя стенки органа, больной выполнена операция - лапароскопическая парциальная резекция желудка. При последующем гистологическом и иммуногистохимическом исследовании верифицирована лейомиома желудка. В последующие 4 года пациентка регулярно наблюдается нами, рецидива опухоли в настоящее время нет. Подобное наблюдение свидетельствует о необходимости мониторинга за неоперированными больными с неэпителиальными опухолями, несмотря на отсутствие или низкий потенциал злокачественности и диаметр меньше 1,5 см.

При УЗИ, КТ брюшной полости и малого таза у остальных 4/19 неоперированных больных констатировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров опухоли, метастатических очагов в печени спустя разные интервалы времени: у двух больных спустя 3 месяца, у одной - через 6 месяцев и еще у одного – спустя 1 год после выписки из стационара.

Среди пациентов, наблюдаемых в течение 1-2 года, летальный исход зафиксирован в 6 наблюдениях: несмотря на назначенную химиотерапию от прогрессирования онкологического процесса скончались 3 больных, еще 3 пациента умерли в результате других причин (ОИМ, ишемический инсульт и разрыв аневризмы аорты), о чем более подробно указано ниже.

Спустя 2-5 лет после выписки из стационара получены результаты наблюдения у **26/76 (34,2%)** неоперированных больных. За данный период наблюдения в результате регулярных контрольных обследований через каждые 6-12 месяцев у всех 26 больных данных за прогрессирование заболевания, увеличения размеров ранее выявленной опухоли ВОПТ не было зафиксировано. В

результате причин, не связанных с прогрессированием опухоли скончались 7 пациентов (сердечно-сосудистые заболевания, политравма, хронический алкоголизм, рак предстательной железы).

Через 5-10 лет после выписки из стационара изучены отдаленные результаты лечения у **22/76 (29,0%)** неоперированных пациентов. За указанный период наблюдения при контрольной ЭГДС через каждые полгода у 21/22 (95,4%) пациента не был зафиксирован рост ранее выявленных опухолей. При дополнительном исследовании (УЗИ, КТ брюшной полости и малого таза) данных за прогрессирование заболевания не выявлено. У одной пациентки в период наблюдения 5-10 лет констатирована динамика роста ранее выявленной неэпителиальной опухоли с неоднократными рецидивирующими кровотечениями, данных за отдаленное метастазирование не выявлено. За данный период наблюдения умерло 4 больных, причиной смерти послужили заболевания сердечно-сосудистой системы.

Спустя более 10 лет после выписки из клиники получены результаты наблюдения у **9/76 (11,8%)** неоперированных больных с НЭПО ВОПТ, данных за прогрессирование опухоли и появление нового новообразования у всех обследованных пациентов не выявлено, спустя 11 лет после выписки из стационара скончалась 1 пациентка из-за острого инфаркта миокарда.

Всем (**4**) неоперированным больным с гастроинтестинальной стромальной опухолью назначался иматиниб в дозировке 400 мг в сутки.

Таким образом, среди неоперированных больных с неэпителиальными опухолями ВОПТ у **70/76 (92,1%)** пациентов данных за рост ранее выявленных новообразований и прогрессирование заболевания не выявлено.

В **1/63 (1,5%)** наблюдении спустя 2 года после первичной госпитализации выполнено оперативное вмешательство в связи с увеличением размеров опухоли (лейомиома), что подтверждает необходимость наблюдения за больными с НЭПО диаметром менее 1,5 см с низким потенциалом злокачественности.

Всего **18/76 (23,6%)** пациентов скончалось за весь период наблюдения из группы неоперированных больных, в 15 наблюдениях причиной смерти послужили заболевания, не связанные с неэпителиальной опухолью ВОПТ, за счет прогрессирования опухолевого процесса умерли 3 (3,9%) пациента, что подробно изложено в пункте 3.3.

3.3 Характеристика больных с прогрессирующим течением заболевания в ближайшем и отдаленном периодах

Прогрессирующее течение заболевания в различные сроки после выписки из стационара зафиксировано у 3,4% (7/201) обследованных больных, из них 3 пациентов, перенесшие оперативные вмешательства и 4 больных, получившие консервативное лечение (таблица 28). Стоит отметить, что прогрессирование заболевания среди оперированных пациентов зафиксировано лишь после традиционных оперативных вмешательств, по поводу крупных кровоточащих гастроинтестинальных стромальных опухолей. В то же время, после миниинвазивных оперативных вмешательств прогрессирования онкологического процесса не было выявлено.

Таблица 28 - Прогрессирующее течение заболевания у больных с неэпителиальными опухолями в ближайшем и отдаленном периодах

Категория пациентов	Прогрессирование опухоли				Всего
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	6 лет	
Оперированные	-	1	1	1	3
<u>Виды операций:</u>					
эндоскопические	-	-	-	-	-
лапароскопические	-	-	-	-	-
хирургические	-	1	1	1	3
Неоперированные	2	1	1	-	4
Итого	2	2	2	1	7

Из таблицы 28 следует сказать, что в различные сроки после оперативного вмешательства прогрессирование заболевания выявлено у 3/125 (2,4%) оперированных больных.

У 1 пациента спустя 6 месяцев после парциальной резекции желудка из лапаротомного доступа по поводу кровоточащей ГИСО при контрольном обследовании выявлено метастатическое поражение легких. По данным ЭГДС, эндосонографии и КТ органов брюшной полости, признаков местного рецидива гастроинтестинальной стромальной опухоли не обнаружено. Через 6 месяцев после выявления прогрессирования заболевания пациент скончался. Стоит отметить, что в послеоперационном периоде больной не получал назначенную ему таргетную терапию препаратом иматиниб. К подобному неблагоприятному исходу, вероятнее всего, привело наличие КТ-отрицательных метастатических очагов в легких на момент первичного оперативного вмешательства, проведенного по поводу крупной распадающейся ГИСО с высоким потенциалом злокачественности (при гистологическом исследовании число митозов составило 12 в 50 полях зрения; экспрессия маркера Ki 67 - 8%), а также отсутствие послеоперационной таргетной терапии иматинибом.

Еще у 1 больной, оперированной на фоне желудочно-кишечного кровотечения тяжелой степени, в ходе операции была диагностирована распадающаяся гастроинтестинальная стромальная опухоль верхней трети тела желудка с метастатическим поражением большого сальника и брыжейки толстой кишки. Больной была выполнена паллиативная гастрэктомия, в послеоперационном периоде проводилась адъювантная терапия препаратом иматиниб в дозировке 400 мг в сутки. Несмотря на лечение через 2 года после оперативного вмешательства больная умерла от острого коронарного синдрома на фоне прогрессирования заболевания.

Через 6 лет после парциальной резекции желудка по поводу крупной ГИСО с высоким потенциалом злокачественности осложненной кровотечением еще у 1 больной обнаружены признаки прогрессирования заболевания (множественные

метастазы в печени, асцит), данных за местный рецидив новообразования выявлено не было. Данная пациентка сразу после выписки из стационара по семейным обстоятельствам не наблюдалась нами и онкологом, от проведения полноценного курса таргетной терапии иматинибом отказалась, лишь через 6 лет вновь обратилась в нашу клинику. Спустя недолгое время после этого больная умерла.

Из 76 (100,0%) неоперированных больных в **4 (5,2%)** наблюдениях зафиксировано прогрессирование заболевания. Через 3 месяца после выписки из стационара у **2 пациентов** зафиксировано прогрессирование заболевания, что привело их к летальному исходу. В данных наблюдениях при первичном поступлении в стационар была выявлена ГИСО желудка с признаками распада, метастатическим поражением печени и развитием асцита. Учитывая тяжелое состояние больных, высокий операционно-анестезиологический риск и IV стадию заболевания, было решено воздержаться от оперативного вмешательства, проводилась таргетная терапия иматинибом под наблюдением онколога. Еще у **одной** больной 89 лет первично поступившей в стационар с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения была диагностирована крупная пролимфоцитарная лимфосаркома желудка с изъязвлением, осложненная кровотечением тяжелой степени, через полгода после выписки из клиники были обнаружены признаки прогрессирующего течения заболевания с выраженной интоксикацией опухолевого генеза и сердечно-сосудистой недостаточностью, что явилась причиной ее смерти. Спустя 1 год после выписки еще у **1** больного 76 лет отмечен рост ранее выявленной НЭПО желудка размерами 40x30 мм (эндосонографические признаки соответствовали ГИСО, однако морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение нами не проводилось), а также была верифицирована аналогичная опухоль желудка размерами 2x2 см. От выполнения операции в данном случае мы воздержались из-за декомпенсированной сопутствующей патологии и крайне высокой степени операционно-анестезиологического риска. В настоящее время (спустя 2 года от начала

наблюдения) больной жалоб не предъявляет, при контрольных обследованиях последующего увеличения размеров опухоли констатировано не было.

3.4 Вновь возникшие новообразования

У 9 (4,4%) из 201 обследованных нами больного в различные сроки после выписки из стационара обнаружено появление новых образований верхних отделов пищеварительного тракта, что подробно указано в таблице 29.

Таблица 29 - Вновь возникшие образования, выявленные в ближайшем и отдаленном периодах

Категория пациентов	Вновь возникшие образования			Всего
	6 месяцев	12 месяцев	2 года и более	
Оперированные	1	4	3	8
<u>Виды оперативных вмешательств:</u>				
эндоскопические внутрипросветные	1	3	2	6
лапароскопические	-	-	-	-
традиционные хирургические	-	1	1	2
Неоперированные	-	1	-	1
Итого	1	5	3	9

У 1 пациентки спустя 6 месяцев после эндоскопического удаления лейомиомы желудка выявлены два гиперпластических полипа в области послеоперационного рубца, в последующем данные образования удалены путем петлевой электроэксцизии с благополучным исходом.

В 4 наблюдениях через 12 месяцев после оперативного вмешательства, во время контрольных обследований выявлены новообразования ВОПТ: у 1 пациента после дистальной субтотальной резекции желудка по поводу гемангиомы, осложненной кровотечением, выявлена низкодифференцированная аденокарцинома в культе желудка (была выполнена экстирпация культи); у остальных 3 больных после удаления воспалительной фиброзной опухоли желудка эндоскопическим способом, были обнаружены гиперпластические

полипы в зоне послеоперационного рубца, которые были расценены как проявление регенеративно-воспалительного процесса, что не потребовало оперативного вмешательства (рисунок 10).

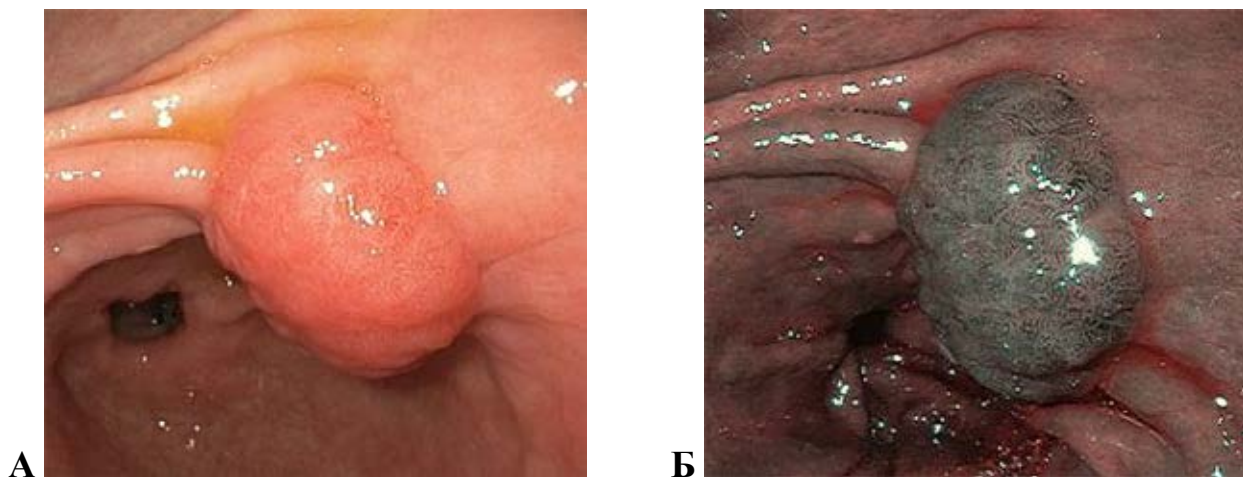


Рисунок 10 – ЭГДС через 1 год после удаления воспалительной фиброзной опухоли желудка эндоскопическим способом, в зоне рубца - гиперпластический полип:

А) общий вид полипа (по данным ЭГДС);

Б) визуализация полипа в режиме NBI (на поверхности полипа регулярный ямочный и сосудистый рисунки).

У 1 неоперированного пациента через 12 месяцев после выписки из стационара зафиксировано увеличение размеров ранее обнаруженного новообразования, предположительно ГИСО желудка, а также появление нового подобного образования меньшего диаметра. Учитывая выраженную декомпенсированную сопутствующую патологию и крайне высокую степень операционно-анестезиологического риска у данного больного, от оперативного вмешательства решено воздержаться в пользу динамического наблюдения. При дальнейшем наблюдении динамики роста опухоли не констатировано.

Через 24 месяца и более, вновь возникшие образования верхних отделов пищеварительного тракта, диагностированы у 3 больных, перенесших оперативные вмешательства. У первого больного через 2 года после эндоскопического удаления липомы двенадцатиперстной кишки выявлена

лейомиома пищевода диаметром 5 мм. Учитывая малые размеры образования, от его удаления мы решили воздержаться. У второго пациента через 4 года после резекции 2/3 желудка по Бальфуру из лапаротомного доступа по поводу кровоточащей ГИСО отмечено появление плоскоклеточной папилломы пищевода округлой формы диаметром 6 мм, которая была удалена нами эндоскопически. Наконец, у третьей больной спустя 8 лет после удаления лейомиомы желудка (диаметр 25 мм) эндоскопическим способом обнаружено аналогичное образование (диаметр 8 мм), что потребовало дальнейшего динамического наблюдения. Полученные при инструментальном исследовании данные свидетельствуют об отсутствии связи с первично выявленными новообразованиями.

3.5 Анализ осложненного течения неэпителиальных опухолей у неоперированных больных

Отдельно следует отметить характер и частоту осложнений течения заболевания в ближайший и отдаленный период после выписки из стационара у неоперированных больных с НЭПО ВОПТ. У 2 (2,6%) из 76 обследованных пациентов во время наблюдения зафиксировано рецидивное желудочно-кишечное кровотечение, что составило 22,2% (2/9) от общего числа неоперированных больных, первично поступавших в клинику с НЭПО, осложненной кровотечением.

В первом наблюдении у пациента 81 года с крупной (диаметром 6 см) изъязвленной лейомиомой тела желудка, осложненной кровотечением легкой степени тяжести, во время первичной госпитализации решено воздержаться от оперативного вмешательства ввиду отягощенного соматического статуса больного. Кроме выраженной сердечно-легочной патологии больной страдал раком предстательной железы 4 стадии, а также внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью поджелудочной железы. Спустя 1 год после выписки из стационара у пациента возникла клиническая картина желудочно-кишечного кровотечения тяжелой степени. При выполнении ЭГДС было установлено, что

источником кровотечения послужила ранее выявленная при первичной госпитализации лейомиома тела желудка, при этом диаметр опухоли не увеличился. После эффективного консервативного лечения пациент выписан из стационара, в процессе дальнейшего наблюдения спустя 12 месяцев больной скончался от рака предстательной железы.

Во втором случае больная 68 лет с изъязвленной ГИСО тела желудка диаметром 6 см, осложненной кровотечением легкой степени, во время первичной госпитализации категорически отказалась от предложенного оперативного вмешательства. Генез опухоли был установлен по данным эндосонографии желудка, а также морфологического и иммуногистохимического исследования биоматериала, полученного при помощи тонкоигльной пункции опухоли. Пациентке проводилась консервативная терапия с положительным эффектом, после чего она была выписана из стационара для наблюдения онкологом. За время наблюдения в период от 6 до 9 лет пациентка трехкратно находилась в нашей клинике с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения, источником которого являлась ранее выявленная ГИСО тела желудка. В данное время самочувствие больной удовлетворительное, за последние 12 месяцев данных за рецидив кровотечения не было. Обоим пациентам при неоднократных госпитализациях проводилась комплексная консервативная терапия, а также эндогемостаз при помощи аргонплазменной коагуляции.

С целью демонстрации консервативного лечения больной с НЭПО ВОПТ осложненной кровотечением приведена выписка из истории болезни больной С. 68 лет.

Пациентка С., 68 лет (и/б № 15036) госпитализирована с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения, больной в неотложном порядке были выполнены общеклинические обследования и после промывания желудка холодной водой осуществлена экстренная ЭГДС. При выполнении неотложной эзофагогастродуоденоскопии в верхней трети тела желудка по большой кривизне выявлена неэпителиальная опухоль овальной формы размером 60мм х 50мм, выступающая в просвет желудка, малоподвижная, с изъязвлением слизистой оболочки

округлой формы диаметром 10 мм, дно покрыто солянокислым гематином, с признаками состоявшегося кровотечения (рисунок 11). На момент эндоскопического осмотра данных за продолжающееся кровотечение и/или наличие крупных тромбированных сосудов в зоне изъязвления опухоли диаметром более 1 мм не было выявлено, в связи с чем эндоскопические гемостатические мероприятия не проводились.

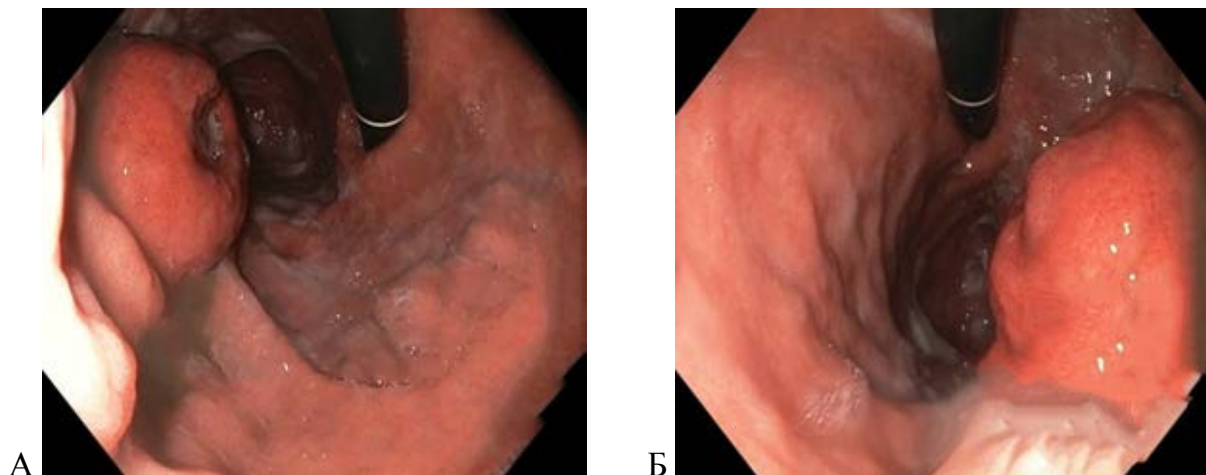


Рисунок 11 - Эзофагогастродуоденоскопия больной С. с неэпителиальной опухолью желудка (ГИСО): А, Б) по большой кривизне желудка визуализируется НЭПО с участком изъязвления слизистой оболочки – источник перенесенного кровотечения, данных за продолжающееся кровотечение на момент эндоскопического осмотра нет.

С учетом тяжести состояния больной, легкой степени кровопотери (гемоглобин 104 г/л), дальнейшее лечение и дообследование пациентки проводились в хирургическом отделении, где была продолжена гемостатическая терапия. С целью более точного определения размеров, локализации, уточнения эхо-слоя, структуры и предположительной природы опухоли была выполнена эндоультрасонография желудка, во время которой верифицирована неэпителиальная опухоль диаметром 60 мм, растущая интрагастрально из мышечного слоя (предположительно ГИСО). При дообследовании больной (выполнение рентгенографии легких, КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием) данных за отдаленное метастазирование не получено. Учитывая размеры опухоли, характер роста, локализацию, ее предположительную структуру (ГИСО), планировалась операция - клиновидная резекция желудка из традиционного доступа, однако, несмотря на подробную беседу с пациенткой о возможных негативных последствиях заболевания больная категорически отказалась от оперативного

вмешательства. После курса консервативной терапии направленной на профилактику рецидива кровотечения, коррекцию гиповолемии и сопутствующей патологии, пациентка была выписана под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендациями о приеме препарата Иматиниб по 400 мг в сутки.

После выписки из стационара больной каждые полгода проводились контрольные обследования. Стоит отметить, что пациентка неоднократно (через 6, 7 и 9 лет после выписки) в неотложном порядке госпитализировалась в нашу клинику с желудочно-кишечным кровотечением, источником которого служила ранее выявленная неэпителиальная опухоль желудка, в двух наблюдениях, при экстренной ЭГДС, потребовавшая выполнения лечебного эндоскопического гемостаза аргоноплазменной коагуляцией в связи с продолжающимся кровотечением из опухоли, в одном случае был выполнен профилактический эндоскопический гемостаз АПК в связи с признаками остановившегося на момент эндоскопического исследования кровотечения.

За последние годы, спустя 10 лет после выписки из стационара, у больной С. зафиксировано увеличение размеров опухоли желудка до 8,0 см в диаметре, данных за отдаленное метастазирование нет, однако от оперативного вмешательства пациентка по прежнему отказывается (рисунок 12).



Рисунок 12 - ЭГДС больной С. через 10 лет после первичной госпитализации:

А) неэпителиальная опухоль желудка увеличилась в размере (диаметр 8,0 см), изъязвлений слизистой оболочки и признаков кровотечения нет. Других новообразований желудка также не визуализируется.

Таким образом, многократные эпизоды рецидива кровотечения из новообразования у неоперированных больных с неэпителиальными опухолями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, обнаруженные во время наблюдения после выписки из клиники, доказывают необходимость их

своевременного оперативного лечения во избежание неблагоприятного исхода, к которому может привести не только прогрессирование опухоли, но и осложненное течение в виде острого кровотечения из новообразования.

3.6 Структура летальности пациентов с неэпителиальными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта

Нами проанализирована структура летальности больных в ближайшем и отдаленном периоде после выписки из стационара. За период наблюдения скончалось 24 (11,9%) из 201 обследованных нами пациента: 6/125 (4,8%) оперированных больных и 18/76 (23,6%) неоперированных пациентов. Непосредственно от прогрессирующего течения заболевания, как ранее было отмечено, умерло **6 пациентов**, остальные 18 больных скончались в результате других заболеваний, не связанные с неэпителиальными новообразованиями (таблица 30-31).

Таблица 30 - Сроки наступления летальных исходов у оперированных больных с НЭпО ВОПТ в ближайшем и отдаленном периодах

Категория больных	Летальный исход/в том числе по причине прогрессирующего течения заболевания						Всего/в том числе по причине прогрессирующего течения заболевания
	3 мес.	6 мес.	1-2 года	2-5 лет	5-10 лет	более 10 лет	
Оперированные больные	-	-	1/1	2/1	3/1	-	6/3

Из таблицы 30 следует, что спустя 12 месяцев после выписки из стационара в связи с прогрессированием заболевания умер 1 оперированный ранее пациент.

Через 2 года после оперативного вмешательства вследствие прогрессирования заболевания скончался 1 больной, и еще 1 пациент в результате разрыва аневризмы аорты.

Наибольшее число летальных исходов среди оперированных больных (3) было зафиксировано за период 5-10 лет: в 1 наблюдении больной скончался из-за прогрессирования заболевания через 6 лет после оперативного вмешательства, причиной летального исхода остальных 2 пациентов послужили, прежде всего сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, среди оперированных пациентов летальный исход за счет прогрессирования заболевания был зафиксирован в 3 наблюдениях, у остальных 3 больных причиной смерти послужили иные факторы не связанные с неэпителиальными опухолями. Среди пациентов, оперированных малоинвазивным способом, летального исхода в период наблюдения зафиксировано не было.

Таблица 31 - Сроки наступления летальных исходов у неоперированных больных с неэпителиальными новообразованиями ВОПТ в ближайшем и отдаленном периодах

Категория больных	Летальный исход/в том числе по причине прогрессирующего течения заболевания						Всего/в том числе по причине прогрессирующего течения заболевания
	3 мес.	6 мес.	1-2 года	2-5 Лет	5-10 лет	более 10 лет	
Неоперированные больные	2/2	1/1	3/0	7/0	4/0	1/0	18/3

Как указано в таблице 31, в первые 3 месяца наблюдения среди неоперированных больных зафиксировано 2 летальных исхода из-за прогрессирования заболевания.

Через 6 месяцев после выписки из стационара констатирован один летальный исход в результате прогрессирования заболевания.

Спустя 1-2 года скончались 3 неоперированных больных, причиной смерти троих пациентов послужили острый инфаркт миокарда, острый ишемический инсульт и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

За период наблюдения 2-5 лет летальный исход констатирован у 7 больных, за период 5-10 лет 4 неоперированных пациента по причине, не связанных с прогрессированием заболевания.

Спустя 11 лет после выписки из стационара зафиксирован 1 летальный исход среди неоперированных пациентов из-за острого инфаркта миокарда. Средний возраст умерших больных составил 75 лет, $\pm 9,9$.

Таким образом, ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения пациентов с НЭПО ВОПТ изучены у **125/139 (89,9%)** пациентов, среди неоперированных больных проведена оценка в **76/130 (58,5%)** наблюдениях.

Рецидив опухоли обнаружен у **1 (0,8%)** пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка спустя 1 год после лапароскопической парциальной резекции желудка, что составляет **1,2% (1/78)** от всех пациентов, перенесших малоинвазивные оперативные вмешательства (внутрипросветные эндоскопические, лапароскопические, эндоскопические с лапароскопической ассистенцией). Подобное наблюдение доказывает необходимость селективного подхода при выборе метода операций у больных с НЭПО ВОПТ, учитывая очевидные преимущества малоинвазивных вмешательств без ущерба для радикальности.

Прогрессирование онкологического процесса зафиксировано у **3,4% (7/201)** пациентов, из них в 3 наблюдениях больные были оперированы традиционным хирургическим способом, а 4 пациента состояли в группе неоперированных больных.

Вновь возникшие образования в различные сроки выявлены у **4,4% (9/201)** пациентов, причем в **7,6% (6/78)** наблюдений - после малоинвазивного удаления неэпителиальных новообразований.

У **2,6% (2/76)** больных, среди неоперированных пациентов, в ближайший и отдаленный периоды после выписки были отмечены неоднократные эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, что потребовало повторной госпитализации и проведения комплексной консервативной терапии. Процент больных с рецидивами кровотечения из опухоли составил **22,2% (2/9)** от общего числа неоперированных больных, первично поступивших с клиникой кровоточащей опухоли. Подобного рода неоднократные рецидивы кровотечения из опухоли у неоперированных пациентов с кровоточащими НЭПО желудка, выявленные во время наблюдения после выписки из стационара, свидетельствуют о необходимости их своевременного оперативного лечения.

Летальный исход констатирован у **11,9% (24/201)** наблюдаемых пациентов: оперированные – **4,8% (6/125)**, неоперированные – **23,6% (18/76)**. Немаловажно отметить, что из 24 умерших больных в результате прогрессирования заболевания скончались **25% (6/24)** пациентов, причинами смерти в остальных **75% (18/24)** наблюдениях послужили другие причины, не имеющие отношения к НЭПО.

Приведенные данные позволяют констатировать благоприятные результаты малоинвазивных оперативных вмешательств у больных с неэпителиальными опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах, выполненных в соответствии с техническими условиями, основанными на данных клинико-инструментального обследования, включая ЭУС. Это даёт основание расценивать подобные вмешательства в качестве одного из вариантов радикального метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неэпителиальные новообразования желудочно-кишечного тракта составляют до 5% всех опухолей пищеварительного тракта. С усовершенствованием современных методов диагностики подобных опухолей частота выявления НЭПО постепенно увеличивается. Клиническая картина неэпителиальных опухолей ВОПТ не имеет патогномоничных и специфических симптомов, чаще новообразования малых размеров являются находкой при эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях. Нередко, при увеличении размеров опухоли течение заболевания может осложниться кровотечением, стенозом, непроходимостью, перфорацией, что часто является поводом для обращения пациента в общехирургический стационар.

На сегодняшний день известно, что наиболее распространенными среди неэпителиальных опухолей пищеварительного тракта являются гастроинтестинальные стромальные опухоли, ранее расценивавшиеся как лейомиомы, лейомиосаркомы и только в 2000 году выделенные в отдельную нозологическую группу. В развитых странах мира на 1 млн. населения выявляются до 20 случаев ГИСО в год. Следует отметить, что ГИСО составляет около 80% всех сарком желудочно-кишечного тракта и 1 % от всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта. Подобные опухоли развиваются в любом отделе желудочно-кишечного тракта, чаще всего в желудке – 60-70%, в остальных отделах пищеварительного тракта реже: в тонкой кишке – 15 - 30%, в толстой кишке – 5-8%, в прямой кишке - 5%, в пищеводе – 2-5%, в единичных случаях в червеобразном отростке. Имеются сведения о выявлении ГИСО в поджелудочной железе, желчном пузыре, предстательной железе, мочевом пузыре, большом и малом сальнике, брыжейке тонкой и толстой кишки, забрюшинном пространстве.

Несмотря на внимание к теме лечения больных с НЭПО пищеварительного тракта, к настоящему времени в литературе нет единой общепринятой тактики лечения неэпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Некоторые исследователи считают целесообразным, удаление всех НЭПО независимо от типа и размера, объясняя это сложностью точной дифференциальной диагностики с ГИСО. Имеются и сторонники более сдержанной позиции, которые считают допустимым наблюдение больных в течение длительного времени с новообразованием желудка малых размеров с низким потенциалом злокачественности, определяемым по комплексу макроструктурных признаков при эндосонографии, а также низкой интенсивностью роста опухоли при динамическом наблюдении.

Кроме того, существуют разногласия между исследователями в выборе метода и объема оперативного вмешательства при лечении больных с НЭПО пищеварительного тракта, в трактовке данных дооперационных исследований, направленных на верификацию источника роста опухоли при выборе характера миниинвазивной операции. На современном этапе лечения больных с НЭПО нет единых рекомендаций, подробно описывающих периодичность и характер выполняемых исследований при динамическом наблюдении как оперированных, так и неоперированных больных.

К настоящему времени накопилось достаточно исследований, посвященных клинико-диагностическим аспектам, тактическим подходам в лечении НЭПО, а также осложненных форм заболевания. Однако встречаются лишь единичные научные работы, посвящённые оценке отдаленных результатов лечения больных с НЭПО желудочно-кишечного тракта.

В основу нашей работы положен 16-летний опыт кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на базе ГБУЗ ГKB №31 Департамента здравоохранения города Москвы.

Всего 269 (100,0%) больных с различными видами НЭПО ВОПТ проходили стационарное лечение и обследование в нашей клинике за период с 01.01.2000г. по 01.02.2016г. Исследуемую группу составил 201 (74,7%) пациент, обследованный после выписки из стационара в сроки от 1 года до 15 лет. В

остальных 68 (25,3%) наблюдениях провести полноценный мониторинг для оценки ближайших и отдаленных результатов лечения не удалось из-за отсутствия контакта с больными или отказа пациентов от предложенного им обследования. Исследуемая группа включала 57 (28,3%) мужчин и 144 (71,7%) женщины. Возраст пациентов варьировался от 25 до 89 лет, средний возраст составил 61,8 год $\pm$ 12,8 лет.

У 144/201 (71,6%) больных при первичном поступлении имелись сопутствующие заболевания в стадии компенсации, у 19/201 (9,4 %) пациентов – в стадии субкомпенсации, в 13/201 (6,5%) наблюдениях отмечалась декомпенсированная стадия.

На момент поступления при первичной госпитализации в стационар у 46/201 (22,9%) пациентов были выявлены признаки желудочно-кишечного кровотечения, осложнившего течение основного заболевания. У 7/201 (3,5%) больных при поступлении были диагностированы признаки стеноза пищевода (1), желудка (4) и двенадцатиперстной кишки (2), еще 36/201 (17,9%) пациентов поступили в стационар с жалобами на боли и тяжесть в эпигастральной области, похудание и снижение аппетита. В плановом порядке в нашу клинику обратились 112/201 (55,7%) больных.

При первичной госпитализации в стационар пациентам проводились общеклиническое обследование и инструментальные методы исследования, включавшие рентгенографию грудной клетки, ЭГДС, УЗИ брюшной полости, ЭУС, рентгенографию верхних отделов пищеварительного тракта, КТ брюшной полости и малого таза. При помощи инструментальных методов исследования определялась предположительная морфологическая форма неэпителиальной опухоли. На основании эндосонографической шкалы предварительной оценки степени злокачественности НЭПО, у 23 (46%) из 50 пациентов с подозрением на гастроинтестинальную опухоль желудка были выявлены признаки высокого потенциала злокачественности, что сыграло важную роль для решения вопроса о необходимости, методе и объеме оперативного вмешательства.

Неэпителиальные опухоли располагались преимущественно в желудке – 79,6% (160/201), реже в пищеводе - 14,0% (28/201) и двенадцатиперстной кишке – 6,4% (13/201).

У пациентов с неэпителиальными опухолями, осложненными кровотечением, диагностические мероприятия осуществлялись в неотложном порядке, проводились клиническая диагностика желудочно-кишечного кровотечения и неотложная ЭГДС. После выявления источника геморрагии и оценки его характеристики, при необходимости проводился эндоскопический гемостаз. Показанием для эндоскопического гемостаза, как уже ранее было сказано, считались: продолжающееся кровотечение, наличие тромбированных сосудов в зоне изъязвления опухоли диаметром более 1 мм.

По окончании эндоскопического исследования проводилась комплексная консервативная терапия в соответствующем отделении в зависимости от степени риска рецидива кровотечения. Пациентам с кровопотерей средней или тяжелой степени, с высоким риском рецидива кровотечения и тяжелым состоянием дальнейшее лечение проводилось в отделении интенсивной терапии, больные с кровопотерей легкой степени и низким риском рецидива кровотечения для консервативной терапии находились в хирургическом отделении.

Вышеизложенная диагностическая программа, выполненная в неотложном порядке, а также проведение комплексных гемостатических мероприятий позволяли в кратчайшие сроки достичь эффективного гемостаза, адекватно провести дообследование и подготовку больного к операции.

Основываясь на практических рекомендациях Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO 2017), показанием к операции больных мы считали наличие НЭПО диаметром более 1,5 см, также опухоли меньшего диаметра, однако со средним или высоким потенциалом злокачественности. Абсолютным показанием к оперативному лечению считалось осложненное течение заболевания.

Пациентам, поступившим с клинической картиной кровотечения из неэпителиальных новообразований, проводился комбинированный (эндоскопический и медикаментозный) гемостаз в неотложном порядке, по результатам которого решался вопрос о выполнении экстренной, срочной или отсроченной операции.

Больным с неэпителиальными опухолями диаметром менее 1,5 см, имевшими низкий потенциал злокачественности, проводилось динамическое наблюдение.

У пациентов с НЭПО диаметром более 5 см, а также осложненном течении заболевания выполняли традиционные хирургические вмешательства. Лапароскопические операции осуществляли при диаметре опухоли не более 5 см и ее локализации в мышечном слое стенки органа.

Эндоскопические внутрипросветные операции выполняли при росте опухоли из подслизистого слоя или из мышечной пластинки слизистой оболочки и ее диаметре не более 5 см. Указанные условия успешного и безопасного удаления неэпителиальных опухолей объясняются тем, что эндоскопическое иссечение и извлечение опухолей большего диаметра является технически сложным, а при локализации опухоли в мышечном слое существует высокий риск перфорации стенки органа при ее иссечении через гибкий эндоскоп. При небольших новообразованиях расположенных на задней стенке кардиального отдела желудка, с интрагастральным ростом и исходившие из мышечного слоя проводили лапароскопически ассистированное удаление опухоли через гибкий эндоскоп.

Из 201 (100,0%) больного оперировано 125 (62,2%), а 76 (37,8%) пациентам оперативные вмешательства не выполнялись. В неотложном порядке оперированы 40/125 (32,0%) пациентов, остальные 85/125 (68,0%) в плановом порядке. Традиционные хирургические вмешательства выполнены в 47 (37,6%) наблюдениях, лапароскопические оперативные вмешательства осуществлены 22 (17,6%) пациентам, эндоскопические внутрипросветные операции выполнены 53

(42,4%) больным, лапароскопически ассистированное удаление опухоли через гибкий эндоскоп - в 3 (2,4%) наблюдениях.

На долю малоинвазивных (внутрипросветных эндоскопических, лапароскопических) оперативных вмешательств, пришлось 62,4 % (78/125) операций, традиционным хирургическим способом были выполнены 37,6% (47/125) операций.

Диаметр удаленных неэпителиальных опухолей колебался от 0,4 см до 15 см, средний диаметр опухоли составил $3,1 \pm 2,4$ см.

Гистологическое исследование удаленных макропрепаратов выполнено у всех 125 (100%) оперированных больных из них: ГИСО – 53, лейомиома - 31, воспалительная фиброзная опухоль – 16, липома - 11, фиброма – 6, псевдолимфома – 2, ангиолейомиома 4, невринома - 1, гемангиома - 1.

У 53 больных с подозрением на ГИСО также проводилось иммуногистохимическое исследование удаленных макропрепаратов, что является обязательным условием для установления заключительного диагноза.

Согласно клиническим рекомендациям Общества Клинической Онкологии (RUSSCO), оценивая размер опухоли и индекс митотической активности, мы определили потенциал злокачественности удаленных гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка. Очень низкий потенциал злокачественности диагностирован в 3 (5,7%) наблюдениях, низкий потенциал злокачественности ГИСО был верифицирован у 19 (35,8%) пациентов, у 9 (17,0%) больных установлен промежуточный потенциал злокачественного роста, высокий уровень потенциала злокачественности констатирован в 22 (41,5%) наблюдениях.

Согласно TNM-классификации Всемирной организации здравоохранения (2010) мы установили стадию заболевания оперированных больных с ГИСО желудка. Стадия T1N0M0 определена у 5 (9,4%) пациентов с ГИСО, стадия T2N0M0 верифицирована в 32 (60,4%) наблюдениях, стадию T3N0M0 имели 13 (24,5%) больных, стадия T4N1M1 выявлена у 3 (5,7%) пациентов.

Пользуясь классификацией ВОЗ (2010), мы определили стадию опухолевого процесса у больных с гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка. Стадия Ia верифицирована у 22 (41,5%) пациентов, стадия Ib - у 7 (13,2%) больных, стадия II - в 15 (28,3%) наблюдениях, стадия IIIa - у 6 (11,3%) пациентов, у 3 (5,7%) больных определена IV стадия заболевания.

Оперативное лечение не выполнялось 76/201 (37,8%) пациентам с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В 63 (82,9%) наблюдениях диаметр неэпителиальных опухолей, имевших низкий индекс злокачественного роста, не превышал 1,5 см. У 9 (11,9%) больных от операции пришлось воздержаться из-за выраженной сопутствующей патологии. Еще 3 (3,9%) больных категорически отказались от предложенного им оперативного лечения. В 1 (1,3%) наблюдении от оперативного вмешательства пришлось отказаться в связи с необходимостью проведения неоадьювантной терапии больному с В-клеточной лимфомой желудка с последующим решением вопроса об оперативном лечении в специализированном учреждении. Всем пациентам данной группы осуществлялось динамическое наблюдение.

Следует подчеркнуть, что 6 из 9 неоперированных больных, первично поступившим с признаками желудочно-кишечного кровотечения, был выполнен неотложный эндоскопический гемостаз: лечебный эндоскопический гемостаз аргоноплазменной коагуляцией был выполнен 2 больным с продолжающимся кровотечением, профилактический эндоскопический гемостаз АПК проводился 4 пациентам с признаками остановившегося на момент эндоскопического осмотра кровотечения. У 3 больных с признаками перенесенного желудочно-кишечного кровотечения проведение эндоскопического гемостаза не потребовалось. После эндоскопического исследования, выполненного по неотложным показаниям, больным проводилась консервативная терапия с целью профилактики рецидива кровотечения, коррекции гиповолемии и анемии.

Всем оперированным пациентам по поводу ГИСО с высоким и промежуточным потенциалом злокачественности, больным после

циторедуктивных операций и пациентам с рецидивом заболевания назначался препарат иматиниб в дозировке 400 мг в сутки в течение 3 лет. Неоперированным больным препарат был назначен в такой же дозировке.

После первичного стационарного лечения проводились регулярные контрольные обследования пациентов. Объем и сроки контрольного обследования зависели от морфологической структуры, потенциала злокачественности удаленной опухоли и стадии заболевания.

Больным, оперированным по поводу доброкачественных неэпителиальных опухолей верхнего отдела пищеварительного тракта, проводилось клиническое обследование и выполнялась контрольная ЭГДС с регулярностью один раз в 12 месяцев. ЭГДС позволяла полноценно оценить послеоперационный рубец и исключить рецидив заболевания или обнаружить появление нового новообразования, определить его локализацию, оценить размеры и подвижность опухоли. При подозрении на рецидив новообразования, выявлении динамики роста ранее обнаруженной опухоли или появлении нового новообразования проводили эндосонографию с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике.

Пациентам с гастроинтестинальной стромальной опухолью дополнительно проводился комплекс исследований, включавший обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости и компьютерную томографию брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Частота и сроки проведения дополнительных исследований зависели от потенциала злокачественности опухоли. Больным, оперированным по поводу ГИСО с очень низким и низким потенциалом злокачественности, контрольные исследования проводились ежегодно, при ГИСО с промежуточным и высоким потенциалом злокачественности исследования выполнялись каждые 6 месяцев. Все неоперированные пациенты обследовались также через каждые полгода. Подобный алгоритм наблюдения за больными был установлен согласно рекомендациям Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO 2017).

Таким образом, основные методы контрольного обследования (клиническое обследование и ЭГДС) каждые 12 месяцев проводились 93 (46,3%) пациентам, с регулярностью один раз в 6 месяцев выполнялись 108 (53,7%) больным. Ежегодно комплекс дополнительных обследований (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости и малого таза) проводился 22/201 (10,9%) пациентам и каждые 6 месяцев выполнялись 36/201 (17,9%) больным. Контрольное эндосонографическое исследование выполнялась 18/201 (8,9%) пациентам.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения в течение от 1 года до 15 лет изучены у 125 оперированных больных с НЭПО верхних отделов пищеварительного тракта. Процент обследованных нами пациентов составил 89,9% от общего количества оперированных больных (n-139).

У 11/125 (8,8%) пациентов ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены спустя 6-24 месяца, при этом контрольные обследования проводились через каждые 6-12 месяцев. Рецидив НЭПО зафиксирован у 1 пациента через 1 год после парциальной резекции желудка, выполненной лапароскопическим способом, по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли, была осуществлена повторная операция: субтотальная резекция желудка по Гофмейстеру-Финстереру с благоприятным течением послеоперационного периода, назначен иматиниб по 400 мг в сутки в течение 3 лет. При дальнейшем мониторинге пациента на протяжении 4 лет после операции признаков рецидива новообразования выявлено не было. Вероятной причиной развития рецидива послужило, труднодоступное расположение опухоли (верхняя треть тела желудка по задней стенке), что усложняло выполнение оперативного вмешательства. Подобное наблюдение подтверждает необходимость селективного подхода при выборе метода оперативного лечения больных с НЭПО ВОПТ.

Отдаленные результаты оперативного лечения больных с НЭПО через 2-5 лет после выписки из стационара получены у 52/125 (41,6%) пациентов. У всех 52 (100%) больных отсутствовали признаки рецидива заболевания. Всем пациентам

регулярно выполнялась ЭГДС, при рентгенографии грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости данных за прогрессирование онкологического процесса не выявлено.

Результаты оперативного лечения пациентов с НЭпО ВОПТ через 5-10 лет после выписки из стационара изучены у 50/125 (40%) больных. В 49 (98%) наблюдениях данных за местный рецидив и прогрессирование опухоли не выявлено. Контрольные исследования пациентам проводились регулярно, через каждые 6-12 месяцев.

Отдаленные результаты лечения спустя более 10 лет после выписки из стационара получены у 12/125 (9,6%) больных оперированных по поводу НЭпО ВОПТ. При контрольном обследовании пациентов спустя более 10 лет, во всех 12 (100,0%) наблюдениях данных за местный рецидив заболевания и признаков прогрессирования онкологического процесса не получено.

Пациентам, оперированным по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли с высоким и промежуточным потенциалом злокачественности (29), а также больным после циторедуктивных операций (2) и пациенту с рецидивом гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (1) назначалась таргетная адъювантная терапия иматинибом в дозировке 400 мг в сутки на протяжении 3 лет. От проведения адъювантной терапии категорически отказались двое больных.

Таким образом, ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены у 125 больных, перенесших оперативное вмешательство (внутрипросветное эндоскопическое - 53, лапароскопическое - 22, внутрипросветное эндоскопическое удаление опухоли с лапароскопической ассистенцией - 3, традиционное хирургическое - 47). Результаты малоинвазивного оперативного лечения (внутрипросветное эндоскопическое или лапароскопическое) получены у 78 пациентов.

У 76 неоперированных больных с неэпителиальными новообразованиями ВОПТ изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения в течение от 1 года

до 15 лет, что составило 58,5% от общего числа неоперированных пациентов (n=130). Оперативные вмешательства данным больным (76) не выполнялись так как: в 63 (82,9%) наблюдениях диаметр НЭПО с низким индексом злокачественного роста не превышал 1,5 см, у 9 (11,9%) пациентов сопутствующая патология имела декомпенсированную степень, 3 (3,9%) больных от предложенного оперативного лечения отказались и 1 (1,3%) пациент с В-клеточной лимфомой желудка нуждался в неоадьювантной терапии.

Неэпителиальная опухоль данных больных локализовалась преимущественно в желудке - 50 (65,8%), меньше в пищеводе - 18 (23,7%) и двенадцатиперстной кишке - 8 (10,5%). Большинство пациентов наблюдались по поводу лейомиомы - 22 (29,0%), остальные по поводу: воспалительного фиброзного полипа - 16 (21,0%), липомы - 16 (21,0%), фибромы - 11 (14,5%), фибролипомы - 5 (6,6%), ГИСО - 4 (5,3%), ангиофибромы - 1 (1,3%) и лимфосаркомы - 1 (1,3%). У 63 неоперированных пациентов диаметр опухоли не превышал 1,5 см, средний диаметр новообразований остальных 13 больных составил $3,8 \text{ см} \pm 1,4$.

Результаты наблюдения и обследования в течение 1-2 года получены у 19 неоперированных пациентов с НЭПО ВОПТ. В 14/19 (73,7%) наблюдениях динамики роста ранее выявленных новообразований и признаков прогрессирования заболевания не зафиксировано. Новых образований ВОПТ также не обнаружено.

У 1 пациентки верифицирован значительный рост опухоли, потребовавший выполнения оперативного вмешательства, выполнена лапароскопическая парциальная резекция желудка, гистологически и иммуногистохимически верифицирована лейомиома желудка, в последующие 4 года данных за рецидив опухоли не выявлено.

Спустя 2-5 лет после выписки из стационара получены результаты наблюдения у 26/76 (34,2%) неоперированных больных. За данный период наблюдения в результате регулярных контрольных обследований через каждые 6-

12 месяцев у всех 26 пациентов данных за прогрессирование заболевания, увеличения размеров ранее выявленной опухоли пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не было зафиксировано.

Через 5-10 лет после выписки из стационара изучены отдаленные результаты лечения у 22/76 (29%) неоперированных пациентов. За указанный период наблюдения при контрольной ЭГДС у 21 больного не был зафиксирован рост ранее выявленных опухолей, у одной пациентки отмечен умеренный рост опухоли. При дополнительном исследовании (УЗИ, КТ брюшной полости и малого таза) данных за прогрессирование заболевания не выявлено.

Спустя более 10 лет после выписки из стационара получены результаты наблюдения у 9/76 (11,8%) неоперированных больных с НЭПО ВОПТ, данных за прогрессирование опухоли и появление нового новообразования у всех обследованных пациентов не выявлено.

Всем (4) неоперированным больным с гастроинтестинальной стромальной опухолью назначался иматиниб в дозировке 400 мг в сутки в течение 3 лет.

Таким образом, среди неоперированных больных с НЭПО ВОПТ у 70/76 (92,1%) пациентов данных за рост ранее выявленных опухолей и прогрессирование заболевания не выявлено.

В 1/63 (1,5%) наблюдении спустя 2 года после первичной госпитализации выполнено оперативное вмешательство в связи с увеличением размеров опухоли, что подтверждает необходимость наблюдения за больными с неэпителиальными новообразованиями диаметром менее 1,5 см с низким потенциалом злокачественности.

Прогрессирование заболевания после выписки из стационара зафиксировано у 3,4% (7/201) больных, из них 3/125 (2,4%) - перенесшие оперативные вмешательства и 4/76 (5,2%) - получившие консервативное лечение. Стоит отметить, что все 3 пациентов были оперированы в экстренном порядке по жизненным показаниям по поводу крупного ГИСО желудка, осложненного ЖКК, с прорастанием в печень (1), поджелудочную железу (1) и поперечную ободочную

кишку (1), а также признаками лимфорегионарного метастазирования. Среди неоперированных пациентов (4) в двух наблюдениях через 3 месяца и у одного больного спустя 6 месяцев после выписки из стационара зафиксировано прогрессирование заболевания, послужившее причиной их смерти, у данных пациентов при первичном поступлении в стационар были выявлены распадающиеся ГИСО (2) и лимфосаркома (1) желудка, с метастазами в печени и развитием асцита, в связи с чем оперативное лечение не проводилось за счет тяжелого состояния больных, высокого операционно-анестезиологического риска и IV стадии заболевания. У одного пациента спустя 1 год после выписки из клиники отмечен умеренный рост новообразования, при последующем наблюдении (в течение 2 лет от начала наблюдения) динамики опухолевого роста не выявлено, жалоб не предъявляет.

У 9/201 (4,4%) больных в различные сроки после выписки из стационара (6 месяцев - 8 лет) обнаружено появление новых образований верхних отделов пищеварительного тракта, в основном представленные в виде доброкачественных неэпителиальных опухолей и гиперпластических полипов малых размеров. Лишь в одном наблюдении спустя 1 год после дистальной субтотальной резекции желудка из лапаротомного доступа по поводу кровоточащей гемангиомы выявлена низкодифференцированная аденокарцинома в культе желудка, что явилось показанием для ее экстирпации.

Осложненное течение неэпителиальных опухолей в виде рецидива кровотечения из новообразования у неоперированных пациентов выявлено у 2 (2,6%) из 76 обследованных больных, что составило 22,2% (2/9) от общего числа неоперированных пациентов, первично поступавших в стационар с НЭПО, осложненной кровотечением.

За период наблюдения летальный исход зафиксирован у 24 (11,9%) из 201 обследованных нами пациентов. Прогрессирующее течение заболевания стало причиной смерти в 6 наблюдениях, остальные 18 больных скончались в результате других заболеваний, не связанные с неэпителиальными опухолями.

Таким образом, динамическое наблюдение за больными в ближайшем и отдаленном периоде после оперативного вмешательства позволило вовремя обнаружить рецидив НЭпО **(0,8%)**, что дало возможность своевременно осуществить успешное повторное хирургическое лечение. За счет мониторинга неоперированных больных удалось констатировать рост опухоли **(1,5%)** потребовавшей выполнения оперативного вмешательства, а также в **22,2%** наблюдениях выявить рецидив кровотечения из опухоли и выполнить адекватный эндоскопический гемостаз.

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованный алгоритм ведения больных с неэпителиальными опухолями в отдаленном периоде позволяет объективно оценить состояние пациентов и своевременно выявить возможный рецидив или прогрессирование заболевания. Частота и сроки проведения контрольных исследований зависят от потенциала злокачественности опухоли.

2. Проведение эффективного комплексного гемостаза при осложненном течении неэпителиальных опухолей позволило выполнить 91,8% оперативных вмешательств после полного дообследования и адекватной предоперационной подготовки больного, а также выбрать оптимальный срок и метод операции, о чем свидетельствуют благоприятные отдаленные результаты.

3. В группе неоперированных больных с кровоточащими неэпителиальными новообразованиями у 22,2% пациентов в срок от 1 года до 7 лет зафиксированы повторные эпизоды кровотечения, что доказывает необходимость оперативного лечения в этой группе больных.

4. Неосложненное течение заболевания и низкий потенциал злокачественности неэпителиальных опухолей позволяет наблюдать подобных больных с ежегодными контрольными обследованиями, поскольку лишь у 1,4% пациентов этой группы в отдаленном периоде зафиксирован рост опухоли, потребовавший выполнения оперативного вмешательства.

5. Отсутствие летальности и минимальное число рецидивов (1,2%) после малоинвазивных операций в отдаленном периоде свидетельствуют об обоснованном включении этих вмешательств в алгоритм лечения пациентов с неэпителиальными новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Абсолютным показанием к оперативному лечению необходимо считать неэпителиальные опухоли верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением. Указанным пациентам следует выполнять оперативные вмешательства после комплексного гемостаза, дообследования и предоперационной подготовки.

2. Эндосонография имеет важнейшее значение при определении тактики лечения, изучении рецидивов заболевания и является обязательным компонентом диагностики у больных с неэпителиальными опухолями.

3. Пациентам с неэпителиальными новообразованиями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки диаметром менее 1,5 см, с низким потенциалом злокачественности рекомендовано динамическое наблюдение.

4. Больным с неэпителиальными опухолями диаметром более 5 см, а также при осложненном течении заболевания рекомендуется выполнение традиционных хирургических вмешательств. При диаметре опухоли менее 5 см и ее локализации в мышечном слое стенки органа следует выполнять лапароскопические операции. Эндоскопические внутрипросветные операции целесообразно выполнять при росте опухоли из мышечной пластинки слизистой оболочки или из подслизистого слоя и ее диаметре не более 5 см.

5. Пациентам, оперированным по поводу доброкачественных неэпителиальных опухолей, а также гастроинтестинальных стромальных опухолей с очень низким и низким потенциалом злокачественности, контрольные исследования необходимо проводить ежегодно, при гастроинтестинальных стромальных опухолях с промежуточным и высоким потенциалом злокачественности каждые 6 месяцев.

6. Больным, оперированным по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли с промежуточным и высоким потенциалом злокачественности, после паллиативных операций и при рецидиве опухоли следует назначать таргетную

терапию иматинибом в дозировке 400 мг в сутки на протяжении 3 лет под наблюдением онколога с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике.

7. В группе неоперированных больных при нерезектабельной гастроинтестинальной стромальной опухоли или метастатической болезни показана таргетная терапия иматинибом с оценкой эффективности терапии каждые полгода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК - аргонплазменная коагуляция

ВОПТ - верхние отделы пищеварительного тракта

ГИСО - гастроинтестинальная стромальная опухоль

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИГХ - иммуногистохимический

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

НЭпО - неэпителиальная опухоль

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭДПС - эндоскопическая диссекция подслизистого слоя

ЭРОТД - эндоскопическая резекция опухоли тоннельным доступом

ЭУС - эндоскопическая ультрасонография

NBI - узкоспектральная эндоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М.Ю. Предварительные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое при образованиях желудка и толстой кишки/ М.Ю. Агапов, Е.Ф. Рыжков, Е.Р. Двойникова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2014.- №4.- С.48-51.
2. Архири, П.П. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта/ П.П. Архири, И.С. Стилиди, И.В. Поддубная, С.Н. Неред, М.П. Никулин, В.Ю. Бохан, О.Б. Абу-Хайдар, И.Н. Перегородиев, С.А. Меликов, Н.Ц. Цымжитова// Российский онкологический журнал.- 2016.- №21(5).- С.233-237.
3. Афанасьев, С.Г. Отдаленные результаты хирургического лечения гигантской GIST пищевода / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, Н.В. Васильев, О.В. Савенкова, В.М. Перельмутер, С.А. Тузиков, Е.Н. Самцов, В.М. Одышев, С.В. Авдеев. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - №1.- С. 71-74.
4. Афанасьев, С.Г. Случай успешного хирургического лечения гигантской GIST-опухоли пищевода / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, В.М. Одышев // Тюменский медицинский журнал.- 2010. - №3-4.- С. 36-37.
5. Байдо, С.В. Лапароскопические радикальные операции при раке желудка / С.В. Байдо, П.Д. Фомин, Д.А. Голуб, М.А. Силеверстов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.- 2014.- №3.- С.34-39.
6. Барсуков, Ю.А. Сфинктеросохраняющее лечение гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки нижеампулярной локализации: клиническое наблюдение / Ю.А. Барсуков, Р.И. Тамразов, Ж.М. Мадьяров, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, В.М. Кулушев, Х.Э. Джумабаев // Онкологическая колопроктология. – 2014. - №4.- С. 32-38.
7. Барыков, В.Н. Гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением, непроходимостью и

врастанием в нижнюю полую вену / В.Н. Барыков // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2012.- №11.- С. 78-80.

8. Блохин, Н.Н. Клиническая онкология / Н.Н. Блохин, Б.Е. Петерсон. – Москва, 1979г.–262с.

9. Богданович, А.В. Структура и тактика лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ А.В. Богданович, В.Н. Шиленок, Э.Я. Зельдин// Вестник Витебского государственного медицинского университета.- 2016.- Т.15.- №3 С. 40-46.

10. Богомоллов, Н.И. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения/ Н.И. Богомоллов, П.П. Пахольчук, Н.Н. Томских, А.Г. Гончаров, М.А. Гончарова, А.С. Голякова// Acta Biomedica Scientifica.- 2017.- №6.- С. 52-58.

11. Боровская, Т.Ф. Прогностическое значение лимфогенных микрометастазов при раке желудка/ Т.Ф. Боровская, А.С. Зенюков, М.П. Никулин, Э.Х. Курпас, Т.В. Зенюкова, И.С. Стилиди// Российский онкологический журнал.- 2011.- №3.- С.24-28.

12. Брюханов, Е.А. Лапароскопическое удаление лейомиомы желудка под контролем гибкого эндоскопа/ Е.А. Брюханов, А.А. Реутов, В.О. Тимошенко// Эндоскопическая хирургия. – 2001.- №1.- С.42-43.

13. Бурдюков, М.С. Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии и альтернативные способы биопсии/ М.С. Бурдюков, И.Н. Юричев, А.М. Нечипай// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2012.- №10.- С.3-6.

14. Бурмистров, М.В. Диагностика и лечение доброкачественной патологии пищевода/ М.В. Бурмистров// Дисс. док. мед. наук.- Москва.- 2005.- 205с.

15. Верхулецкий, И.Е. Лейомиома желудка, симулирующая псевдокисту поджелудочной железы/ И.Е. Верхулецкий, Г.Г. Пилюгин, А.Г. Осипов, Ю.Г.

Луценко, С.В. Скубенко// Украинский журнал хирургии.- 2012.- №2 (17).- С. 92-93.

16. Волков, В.Е. Актуальные вопросы диагностики и лечения демпинг-синдрома у больных после гастрэктомии/ В.Е. Волков, Ю.А. Игонин, С.В. Волков// Вестник Чувашского Университета.- 2006.- №2.- С.70-74.

17. Воробей, А.В. Неязвенные гастроинтестинальные кровотечения / А.В. Воробей, В.В. Климович.- Минск: Полипринт, 2008.- 228с.

18. Галимов, О.В. Способ эндохирургического удаления доброкачественных подслизистых опухолей пищевода / О.В. Галимов, Э.Х. Гаптракипов, В.О. Ханов // Патент РФ № 2007128809/14 от 18.07.2007.

19. Галкин, В.Н. Диагностика и хирургическое лечение неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта/ В.Н. Галкин, Н.А. Майстренко// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2003.- №3.- С.34-38.

20. Глузман, М.И. Неэпителиальные образования желудочно-кишечного тракта: собственные 238 наблюдений/ М.И. Глузман, В.А. Кащенко, Е.Г. Солоницын, Е.Г. Бескровный, М.В. Глушков // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.- 2015.- С. 698-700.

21. Горбашко, А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения/ А.И. Горбашко// Медицина. Ленинградское отделение, 1974.- 240с.

22. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и СНГ/ М.И. Давыдов, Е.М. Аксель.- Москва, 2002.- 281с.

23. Давыдов, М.И. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы)/ М.И. Давыдов, З.О. Мачаладзе, Б.Е. Полоцкий, А.И. Карселадзе, Н.А. Савёлов// Сибирский онкологический журнал.- 2008.- № 1 (25).- С.64-74.

24. Дашиев, Ц.Д. Современные подходы к консервативному лечению кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Ц.Д. Дашиев, А.Н. Плеханов, Л. Золбоот// Acta Biomedica Scientifica.- 2010.- №2 (72).- С.30-35.

25. Джабари, Х.К. Роль ультразвукового исследования в диагностике новообразований пищевода/ Х.К. Джабари// Автореферат дисс. канд. мед. наук.- Санкт-Петербург.- 2015.- 21с.

26. Дуболазова, Ю.В. Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка: данные литературы и описание собственного наблюдения/ Ю.В. Дуболазова В.Т. Ивашкин, Н.Н. Напалкова с соавт.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2008.- Т.18.- №6.- С.81-87.

27. Егоров, В.И. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки/ В.И. Егоров, В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский, А.И. Щеголев, Г.Г. Кармазановский, Н.И. Яшина, Ю.А. Степанова, Е.Н. Солоднина, Е. А. Дубова // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2007.- №10.- С. 66-77.

28. Егоров, В.И. Значение предоперационной визуализации для выбора хирургической тактики при гастроинтестинальных стромальных опухолях двенадцатиперстной кишки/ В.И. Егоров, Г.Г. Кармазановский, А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, Н.И. Яшина, Н.Ю. Осипова, Ю.А. Степанова, Е.Н. Солоднина, // Медицинская визуализация.- 2007.- №2.- С. 34-43.

29. Земляной, В.П. Случай успешного лечения пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью подвздошной кишки, осложненной рецидивирующими кровотечениями с тяжелой степенью кровопотери/ В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.Б. Сингаевский, А.В. Никифорова, Е.П. Бурлаченко, Д.В. Гуржий, П.А. Котков// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.- 2014.- Т6. №2.- С.110-112.

30. Иванов, А.И. Эндоскопическая ультрасонография в условиях эндоскопического отделения онкологического диспансера/ А.И. Иванов, В.Ю. Муравьев// Поволжский онкологический вестник.- 2015.- №2.- С. 64-68.

31. Иванова, Е.В. Возможности эндоскопической диагностики и лечения новообразований тонкой кишки, осложненных кровотечением/ Е.В. Иванова, Е.Д.

Федоров, О.И. Юдин, Д.Е. Селезнев// Медицинский совет.-2015.- №15.- С.124-129.

32. Казанцева, И.А. Морфологические особенности ГИСО / И.А. Казанцева // Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST)».- Современная онкология.- 2007.- Экстра-выпуск.- С.50–79.

33. Карев, И.Д. Непосредственные и отдаленные результаты лечения диссеминированных сарком мягких тканей с использованием общей гипертермии/ И.Д. Карев, А.А. Родина, А.И. Карева, М.В. Фролов // Медицинский альманах.- 2010.- №3 (12).- С.73-76.

34. Кащенко, В.А. «Редкие» причины желудочно-кишечных кровотечений: обзор литературы/ В.А. Кащенко, Е.Г. Солоницын, Д.В. Распереза, А.В. Лодыгин, Е.Г. Бескровный, А.С. Климов, И.О. Шацилло, М.И. Глузман, Н.Н. Лебедева// Дальневосточный медицинский журнал.- 2016.- С.119-127.

35. Кащенко, В.А. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями/ В.А. Кащенко, М.И. Глузман, М.В. Глушков// Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.- 2016.- С.699-701.

36. Кащенко, В.А. Особенности хирургического подхода в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей/ В.А. Кащенко, А. М. Карачун, Р.В. Орлова, Ю. В. Пелипасъ, В. В. Петрова, С.Л. Непомнящая, М. И. Глузман, Е. Г. Бескровный// Вестник хирургии имени И.И. Грекова.- 2017.- Т.176. № 6.- С.22-27.

37. Клишина, И.Н. Значение трансабдоминального ультразвукового исследования в диагностике патологии дистального отдела пищевода/ И.Н. Клишина// Дисс. канд. мед. наук.- Москва.- 2006.- 128с.

38. Кныш, В.И., Злокачественные опухоли анального канала/ В.И. Кныш, Ю.М. Тимофеев.- Москва: Медицина, 1997.- 304с.

39. Козлов, Е.Г. Гастроинтестинальная стромальная опухоль печеночного изгиба ободочной кишки/ Е.Г. Козлов, В.Б. Иванов // Вестник новых медицинских технологий.- 2008. - Т.15.- №1.- С.136-138.
40. Колесник, Е.А. Лечение стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) / Е.А. Колесник // Онкология.- 2009.- Т.11.- №4.- С.289-292.
41. Колобаев, И.В. Опыт лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями / И.В. Колобаев, Л.А. Вашакмадзе, В.М. Хомяков// Сибирский онкологический журнал.- 2011.- №1.- С.63-64.
42. Колоцей, В.Н. Случай лейомиомы желудка, осложненной желудочным кровотечением и пилоростенозом/ В.Н. Колоцей, В.П. Страпко// Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2016.- №3.- С.167-169.
43. Комаров, И.Г. Влияние эндохирургического вмешательства на результаты лечения онкологических заболеваний/ И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина// Эндоскопическая хирургия.- 2008.- №6.- С.19-24.
44. Константинова, М.М. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Стандарты диагностики и тактики лечения/ М.М. Константинова// Вестник Московского Онкологического Общества.- 2005.- №11+.- С.2-3.
45. Копп, М.В. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей/ М.В. Копп, И.А. Королева// Злокачественные опухоли.- 2013.- С.15-27.
46. Корейба, К.А., Проблемы диагностики и лечения осложненного течения гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкого кишечника/ К.А. Корейба, Р.А. Низамов, С.Ф. Гараева, З.Г. Шакирова, А.И. Шестаков, М.А. Усманов// Практическая медицина.- 2010.- №8(47).- С.113-114.
47. Корнилова, А.Г. Адьювантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями: стратификация больных по группам риска/ А.Г. Корнилова, С.В. Морданов, О.С. Оксенюк, Л.М. Когония// Злокачественные опухоли.- 2014.- №1(8).- С.39-47.

48. Корнилова, А.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии?/ А.Г. Корнилова, Л.М. Когония, В.С. Мазурин, С.В. Морданов, О.С. Оксенюк// Сибирский онкологический журнал.- 2015.- № 2.- С. 81-87.

49. Королева, И.А. Выбор второй и третьей линии терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей/ И.А. Королева, М.А. Королева// Поволжский онкологический вестник.- 2016.- №3(25).- С. 16-22.

50. Кравцов, В.Г. Клинико-морфологическая, иммуногистохимическая характеристика и критерии прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей/ В.Г. Кравцов// Автореферат дисс. канд. мед. наук.- Москва.- 2007.- 21с.

51. Крекотень, А.А. Осложнения эндоскопического удаления новообразований желудочно-кишечного тракта и методы их коррекции/ А.А. Крекотень, М.Ю. Агапов, А.С. Барсуков, К.В. Стегний, М.С. Елисейцев// Тихоокеанский медицинский журнал.- 2011.- №4.- С. 17-18.

52. Кригер, А.Г. Гигантская гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка/ А.Г. Кригер, А.В. Кочатков, А.В. Колыгин, С.В. Королев, М.М. Константинова, Н.Ю. Макеева-Малиновская// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2011.- №2.- С.69-72.

53. Кригер, А.Г. Диагностика и тактика хирургического лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли/ А.Г. Кригер, Ю.Г. Старков, Г.Г. Кармазановский, С.В. Берелавичус, Д.С. Горин, А.В. Солодкий, Н.Н. Ветшева, Н.А. Курушкина // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2014.- №1.- С.15-20.

54. Кригер, А.Г. Первично-множественные гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной и тонкой кишок/ А.Г. Кригер, С.В. Берелавичус, А.В. Кочатков, А.В. Солодкий, Н.Н. Ветшева, Н.А. Курушкина// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2014.- №2.- С.50-52.

55. Кубышкин, В.А. Клиника, диагностика и лечение доброкачественных неэпителиальных опухолей желудка/ В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский, И.П. Колганова, К.Д. Будаев, С.А. Дубинин// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 1999.- №2.- С.4-7.

56. Кудрявцева, А.В. Клинические перспективы эндосонографии в диагностике подслизистых образований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта/ А.В. Кудрявцева// Смоленский медицинский альманах.- 2018.- С.182-184.

57. Кузин, Н.М. Доброкачественные опухоли желудка. Руководство по гастроэнтерологии/ Кузин Н.М.// Под ред. Комарова Ф.И., Гребенева А.Л.- М.: Медицина.- 1995.- Т.1.- С.562-570.

58. Курушкина, Н.А. Эндосонография в диагностике и выборе лечебной тактики при подслизистых новообразованиях верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Н.А. Курушкина// Дисс. канд. мед. наук.- Москва.- 2014.- 108с.

59. Магарилл, Ю.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей/ Ю.А. Магарилл, М.А. Красильникова// Российский онкологический журнал.- 2013.- №4.- С.46-47.

60. Мазуренко, Н.Н. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей/ Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова// Успехи молекулярной онкологии.- 2015.- №2.- С.29-40.

61. Мазурин, В.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Стандарты диагностики и лечения/ В.С. Мазурин, И.А. Казанцева, А.В. Фролов, М.И. Прищеп, И.Л. Андреева// Альманах клинической медицины.- 2007.- С.122-125.

62. Малков, И.С. Прогнозирование риска рецидива кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на современном этапе/ И.С. Малков, Г.Р. Закирова, И.И. Хамзин, Х.М. Халилов// Вестник современной клинической медицины.- 2014.- Т.7. №2.- С.116-121.

63. Мальцева, И.М. Значение эндоскопии и эндосонографии в диагностике, лечении и динамическом наблюдении доброкачественных неэпителиальных опухолей пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки/ И.М. Мальцева// Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Москва.- 2001.

64. Мещеряков, А.А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли – современные возможности лекарственного контроля/ А.А. Мещеряков// Трудный пациент.- 2006.- №11.-Т.4.- С. 14-15.

65. Мещеряков, А.А. Сунитиниб – стандартная терапия второй линии диссеминированных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта/ А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, С.В. Петухова// Российский онкологический журнал.- 2015.- №2.- С. 48-53.

66. Мещеряков, А.А. Эффективность иматиниба (гливека) в лечении больных гастроинтестинальными стромальными опухолями/ А.А. Мещеряков, Д.А. Шубина, О.А. Анурова с соавт.// Вестник Московского Онкологического Общества.- 2005.- №11+.- С.4.

67. Митина, Л.А. Ультразвуковая диагностика опухолей пищевода, желудка и толстой кишки/ Л.А. Митина// Дисс. док. мед. наук.- Москва.- 2010.- 247с.

68. Напалков, Н.П. Общая онкология: Руководство для врачей/ Под О-28 ред. Н.П. Напалкова. – Ленинград: Медицина, 1989.-648с.

69. Нартайлаков, М.А. Клинические случаи лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST)/ М.А. Нартайлаков, Р.Р. Иштуков, Р.Р. Абдеев, Р.Р. Шавалеев// Креативная хирургия и онкология.- 2013.- С. 26-29.

70. Нечипай А.М., ЭУСбука: руководство по эндоскопической ультрасонографии/ А.М. Нечипай, С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров.- Москва: Практическая медицина, 2013.- С.399.

71. Никитин, Н.А. Доброкачественные неэпителиальные опухоли тонкой кишки, осложненные кровотечением/ Н.А. Никитин, Т.П. Коршунова,// Вятский медицинский вестник.- 2000.- С.1-2.

72. Никулин, М.П. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей / М.П. Никулин, П.П. Архири, Л.Ю. Владимирова, А.С. Жабина, Д.А. Носов, И.С. Стилиди//

Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей (RUSSCO).- Москва.- 2017.- С.387-394.

73. Нургалеев, Р.Г. Комплексная лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития, опухолей пищевода, желудка, протекающих с аналогичными клиническими проявлениями/ Р.Г. Нургалеев// Дисс. канд. мед. наук.- Казань.- 2010.- 151с.

74. Овчинников, А.А. Желудочно-кишечные кровотечения: лекция/ А.А. Овчинников// Врач.- 2002.- №2.- С.11-16.

75. Овчинников, В.А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические маски, диагностика и лечение/ В.А. Овчинников, А.И. Абелевич, А.Н. Володин, А.А. Артифексова, С.С. Кузнецов// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2009.- №7.- С.63-65.

76. Оскретков, В.И. Видеолапароскопические операции при доброкачественных подслизистых неэпителиальных опухолях желудка/ В.И. Оскретков, А.Г. Климов, В.А. Ганков, А.А. Гурьянов, А.Р. Андреасян, С.А. Горбунова// Эндоскопическая хирургия.- 2011.- №2.- С.7-11.

77. Оскретков, В.И. Видеолапароскопическое трансгастральное удаление доброкачественной опухоли желудка/ В.И. Оскретков, А.Г. Климов, В.А. Ганков, А.А. Гурьянов, А.Р. Андреасян// Материалы X Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии.- Москва.- 2007.- №1 С.64-64.

78. Оскретков, В.И. Видеоэндохирургия доброкачественных подслизистых опухолей пищевода и желудка / В.И. Оскретков, А.Г. Климов, В.А. Ганков, А.А. Гурьянов, С.А. Горбунова, И.А. Чуркин, Н.И. Козловский//Acta Biomedica Scientifica.- 2011.- №4 (80).- С.142-146.

79. Перцева, Е.В. Анализ причин неязвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Е.В. Перцева// Вестник Чувашского университета.- 2014.- №2.- С. 320-324.

80. Поддубная, И.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение)/ Поддубная И.В.// Практические рекомендации.- Москва.- 2008.- 53с.

81. Поддубная, И.В. Онкология/ И.В. Поддубная// Справочник практического врача.- М.: Медпресс, 2009.- 796с.

82. Прибыткин, А.А. Клинический случай лейомиомы редкой локализации/ А.А. Прибыткин, Н.С. Денисова, Д.В. Нарезкин, А.В. Сергеев// Вестник Смоленской государственной медицинской академии.- 2017.- Т.16. №3.- С. 106-111.

83. Роман, Л.Д. Гастроинтестинальная стромальная опухоль подвздошной кишки (случай из практики)/ Л.Д. Роман, К.Г. Шостка, А.З. Довгалюк, Р.М. Лукьянчук, А.А. Сахаров, Б.Л. Федотов, В.Г. Антон, А.А. Градусов// Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.- 2017.- №3-4.- С. 68-74.

84. Савельев, В.С. Клиническая хирургия. Национальное руководство/ В.С. Савельев, А.И. Кириенко// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- Т.2.- 825с.

85. Сахапова, Л.Р. Оптимизация лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике патологии верхнего этажа желудочно-кишечного тракта/ Л.Р. Сахапова, Р.Ф. Акберов, Е.В. Пузакин// Практическая медицина.- 2011.- №4(52).- С. 168-173.

86. Сельчук, В.Ю. Особенности хирургического лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями/ В.Ю. Сельчук, И.С. Стилиди, П.В. Снигур с соавт.// Вестник Московского Онкологического Общества.- 2005.- №11+.- С.4.

87. Серяков, А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли/ А.П. Серяков// Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов.- 2010.- №4.- С.49-57.

88. Сигал, Е.И. Видеоторакоскопия в лечении доброкачественных подслизистых новообразований пищевода/ Е.И. Сигал, Родион Е. Сигал, М.В.

Бурмистров, Роман Е. Сигал// Поволжский онкологический журнал.- 2016.- №2(24).- С. 48-51.

89. Сигал, Е.И. Отдаленные результаты эндохирургического лечения доброкачественных заболеваний пищевода/ Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, И.А. Иванов, И.А. Бродер, А.А. Морошек// Эндоскопическая хирургия.- 2009.- №1.- С.138-139.

90. Сигал, Р.Е. Комплексная гистологическая характеристика лейомиом пищевода/ Р.Е. Сигал, М.В. Бурмистров, Е.И. Сигал, А.Г. Сабилов// Поволжский онкологический журнал.- 2017.- №1(28).- С. 54-58.

91. Смирнов, А.А. Особенности удаления подслизистых опухолей верхней трети пищевода методом эндоскопической тоннельной диссекции/ А.А. Смирнов, О.Б. Ткаченко, А.Н. Бураков, Е.В. Блинов, Ю.В. Петрик, Д.И. Василевский, К.Д. Семенихин, С.Ф. Багненко, А.М. Беляев// Поволжский онкологический вестник.- 2017.- №5(32) .- С. 28-32.

92. Смирнов, Д.А. Видоэндоскопическое лечение доброкачественных опухолей пищевода и желудка/ Д.А. Смирнов// Дис. канд. мед. наук.- Ростов-на Дону.- 2008.- 126с.

93. Снигур, П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Клиника, диагностика, лечение/ П.В. Снигур// Дис. канд. мед. наук.- Москва.- 2004.- 156с.

94. Солодкий, А.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Диагностика и хирургическое лечение / А.В. Солодкий // Дис. канд. мед. наук.- Москва.- 2013.- 115с.

95. Старков, Ю.Г. Лапароскопическое трансгастральное удаление доброкачественной опухоли желудка/ Ю.Г. Старков, К.В. Шишин, Е.Н. Солодина, Л.В. Домарев// Материалы VIII Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии.- Москва.- 2005.- №1 С.118-118.

96. Старков, Ю.Г. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике/ Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, А.В. Новожилова// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2010.- №2.- С.51-58.

97. Старков, Ю.Г. Эндоскопическая диагностика и лечебная тактика при подслизистых новообразованиях верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, К.В. Шишин, А.В. Новожилова, Н.А. Курушкина// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2011.- №2.- С.15-20.

98. Степанова, Е.В. Экспрессия c-Kit в саркомах мягких тканей: перспективы использования Гливек / Е.В. Степанова, Р.А. Кешта, Б.Ю. Бохан, Н.Н. Петровичев, Ж.Н. Дбар, М.Д. Алиев, А.Ю. Барышников, М.Р. Личиницер// Российский биотерапевтический журнал.- 2002.- №4 (1).- С.3-21.

99. Стилиди, И.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли в эпоху лечения гливеком/ И.С. Стилиди, П.П. Архири, М.П. Никулин// Вместе против рака.- 2008.- №2.- С.45-50.

100. Стилиди, И.С. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта/ И.С. Стилиди, П.П. Архири, М.П. Никулин// Фарматека.- 2010.- №6.- С.50-55.

101. Стилиди, И.С. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местнораспространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями/ И.С. Стилиди, П.П. Архири, М.П. Никулин// Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН.- 2010.- Т.21.- №1.- С.77-82.

102. Тарасов, В.А. Лечение злокачественных опухолей легких и желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечениями/ В.А. Тарасов, Е.С. Побегалов, В.В. Ставровицкий, М.В. Виноградова, А.Ю. Литвинов// Практическая онкология.- 2006.- Т.7.- №2.- С.95-99.

103. Тишкова, Н.В. Эндосонография: новые лечебно-диагностические возможности в хирургической клинике/ Н.В. Тишкова, С.А. Дриго// Медицинские новости.- 2014.- №6.- С.28-32.

104. Фёдоров, Е.Д. «Узнай, а есть предел – там, на краю земли, и можно ли раздвинуть горизонты?!» Эндоскопия желудочно-кишечного тракта – 2014/ Е.Д. Фёдоров, Е.В. Иванова, Р.В. Плахов, О.А. Бунцева// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2014.- №3.- С.4-9.

105. Фёдоров, Е.Д. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях: первый клинический опыт/ Е.Д. Фёдоров с соавт.// Клиническая эндоскопия.- 2003.- №1.- С.12-15.

106. Фёдоров, Е.Д. Эндоскопическое удаление неэпителиальных образований пищевода путем туннелирования подслизистого слоя при помощи диссекции: первый опыт в России/ Е.Д. Фёдоров, Х.З. Иноуе, С.Г. Шаповальянц, Р.В. Плахов, З.В. Галкова, О.И. Юдин, Е.В. Иванова, М.Е. Тимофеев, Д.Е. Селезнёв, Р.З. Мазелли // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2012.- №10.- С.30-34.

107. Фетисов, И.Е. Доброкачественные неэпителиальные опухоли желудка как причина желудочно-кишечных кровотечений/ И.Е. Фетисов с соавт.// Вестник хирургии имени И.И. Грекова.- 1979.- №2.- С.60-61.

108. Фирсов, Е.И. Комплексная клиничко-лучевая диагностика доброкачественных неэпителиальных опухолей желудка/ Е.И. Фирсов, Н.С. Воротынцева, М.В. Новиков// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2009.- №2.- С.117-124.

109. Фирсов, Е.И. Комплексная клиничко-лучевая диагностика доброкачественных неэпителиальных опухолей желудка/ Е.И. Фирсов// Дисс. канд. мед. наук.- Обнинск.- 2010.- 118с.

110. Халиков, Д.Д. Клиничко-морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей/ Д.Д. Халиков, Ф.Ш. Ахметзянов, С.В. Петров// Архив патологии.- 2017.- №79 (4).- С. 48-55.

111. Чернеховская, Н.Е. Диагностика и лечение кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Н.Е. Чернеховская// Медицина неотложных состояний.- 2010.- №6(31).- С.29-33.

112. Чернова, О.Н. Особенности КТ-морфологии первичных и вторичных гастроинтестинальных стромальных опухолей/ О.Н. Чернова, А.А. Антонов, А.С. Зотова, Е.А. Надвикова// Сибирский онкологический журнал.- 2011.- №2.- С. 87-88.

113. Чернявский, А.А. Нестандартные оперативные вмешательства при гигантских мезенхимальных опухолях пищевода и желудка/ А.А. Чернявский, Н.А. Лавров, Д.Е. Мартынова, С.Е. Палагин, А.А. Пономаренко// Поволжский онкологический вестник.- 2015.- №2.- С.48-54.

114. Чикаев, В.Ф. Особенности терапии при желудочно-кишечных кровотечениях в неотложной хирургии по этиологическому признаку/ В.Ф. Чикаев, Р.А. Ибрагимов, Ю.В. Бондарев, Р.Ф. Шавалеев, Д.М. Петухов// Вестник современной клинической медицины.- 2014.- №7(2).- С. 198-201.

115. Чиссов, В.И. Руководство по онкологии/ Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой.- Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.- 840с.

116. Шаповальянц, С.Г. Непосредственные результаты лечения больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением/ С.Г. Шаповальянц, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Л.М. Михалева, З.В. Галкова, Е.В. Иванова, А.Е. Сергеенко// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2011.- №5.- С.35-40.

117. Шестаков, А.Л. Особенности хирургического и комплексного лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями/ А.Л. Шестаков, Д.Ю. Каннер, П.В. Кононец, А.О. Швейкин// Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.- 2017.- №4.- С.85-91.

118. Штурич, И.П. Гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки/ И.П. Штурич, С.Н. Ермашкевич// Новости хирургии.- 2013.- Т.21.- №1 С.112-116.

119. Щербаков, П.Л. Эндосонография в диагностике неэпителиальных опухолей пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки/ П.Л. Щербаков, Е.В. Быстровская, Г.М. Долгашева, Ю.Н. Орлова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2010.- №10.- С.29-31.

120. Юричев, И.Н. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы)/ И.Н. Юричев, М.С. Бурдюков, А.М. Нечипай, О.В. Чистякова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2012.- №9 С.60-66.

121. Ando, N. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis/ N.Ando, H.Goto, Y.Niva et al.// Gastrointest Endosc.- 2002.- N55.- P.37-43.

122. Arahoshi, K. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration/ K.Arahoshi, Y.Sumida, N.Matsui et al.// World J. Gastroenterol.- 2007.- N14.- P.2077-82.

123. Asakawa, M. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors / M. Asakawa, Y. Sakamoto, T. Kajiwara, S. Nara, M. Esaki, K.Shimada, T. Hamaguchi, T. Kosuge// Langenbeck's archives of surgery. – 2008. - Vol. – 393.- N.- 4. - P. 605-09.

124. Bauer, S. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)./ S. Bauer, P. Rutkowski, P. Hohenberger, R. Miceli, E. Fumagalli, J.A. Siedlecki, B.P. Nguyen, M. Kerst, M. Fiore, P. Nyckowski, M. Hoiczky, A. Cats, P.G. Casali, J. Treckmann, F. van Coevorden, A. Gronchi// European journal of surgical oncology.- 2014.- N40(4).- P.412-9.

125. Bennet, J.J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach/ J.J. Bennet, M.S. Rubino// Surgical Oncology Clinics.- 2012.- N21 (1).- P.21-33.

126. Berman, J. Gastrointestinal stromal tumor workshop/ J. Berman, T.J. O Leary// Human pathology.- 2001.- N32.- P.578-82.

127. Bhalgami, R. Clinicopathological study of 113 gastrointestinal stromal tumors/ R. Bhalgami, K. Manish, P. Patil, S. Mehta, K.M. Mohandas// Indian J Gastroenterol.- 2013.- N32(1) P.7-22.

128. Bialek, A. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors/ A. Bialek, A. Wiechowska-Kozłowska, J. Pertkiewicz, M. Polkowski, P. Milkiewicz, K. Karpinska, M. Lawniczak, T. Starzynska// Gastrointestinal endoscopy.- 2012.- N75 (2).- P.276-86.

129. Bialek, A. Endoscopic submucosal dissection of large gastric stromal tumor arising from muscularis propria/ A. Bialek, A. Wiechowska-Kozłowska, J. Huk// Clinical Gastroenterology and hepatology.- 2010.- N8 (12).- P.119-120.

130. Bialek, A. Treatment of large colorectal neoplasms by endoscopic submucosal dissection: a European single-center study/ A. Bialek, J. Pertkiewicz, K. Karpinska, W. Marlicz, D. Bielicki, T. Starzynska// European journal of gastroenterology and hepatology.- 2014.- N26 (6).- P.607-615.

131. Blanke, C.D. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT/ C.D. Blanke, G.D. Demetri, M.V. Mehren, M.C. Heinrich, B. Eisenberg, J.A. Fletcher, C.L. Corless, C.D.M. Fletcher, P.J. Roberts, D. Heinz, E. Wehre, Z. Nikolova, H. Joensuu// Journal of Clinical Oncology.- 2008.- N4.- P.620-625.

132. Blay, J.Y. Perspective on update treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors/ J.Y. Blay, M. Mehren, M.E. Blackstein// Cancer.- 2010.- N116 (22).- P.5126-5137.

133. Bucber, P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment/ P. Bucber, P. Villiger, J.F. Egger et al.// Swiss med wkly.- 2004.- N134.- P.145—153.

134. Cantor, M.J. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection/ M.J. Cantor, R.E. Davila, D.O. Faigel// *Gastrointest Endoscopy*.- 2006.- N64.- P.29-34.

135. Capellani, A. Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management/ A.Cappellani, G. Piccolo, F. Cardì, A. Cavallaro, E. Lo Menzo, V. Cavallaro, A. Zanghì, M. Di Vita, M. Berretta// *World journal of surgical oncology*.- 2013.- N11.- P.172.

136. Casali, P.G. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up/ P.G. Casali, J.Y. Blay// 2010.- P.147-53.

137. Catena, F. Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival/ F. Catena, M. Di Battista, L. Ansaloni, M. Pantaleo, P. Fusaroli, V. Di Scioscio, D. Santini, M. Nannini, M.Saponara, G. Ponti, R. Persiani, P. Delrio, F. Coccolini, S. Di Saverio, G. Biasco, D. Lazzareschi, A. Pinna// *Onkologie*.- 2012.- N35(11).-P.645-8.

138. Chandu de Silva, M.V. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib/ M.V. Chandu de Silva, R. Reid// *Pathol. Oncol. Res*.- 2003.- N9.- P.13-19.

139. De Matteo P. D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors recurrence patterns and prognostic factors for survival/ P. De Matteo Ronald, J. Lewis Jonathan, Leung Denis, S. Mudan Satvinder, M. Woodruff James, F. Brennan Murray// *Annals of surgery*.- 2000.- N231 (1).- P.51—57.

140. De Vogelaere, K. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST) is safe and effective, irrespective of tumor size. K. De Vogelaere, I. Van Loo, O. Peters, A. Hoorens, P. Haentjens, G. Delvaux// *Surg Endoscopy*.- 2012.- N26.- P.2339-45.

141. Demetri, G.D. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options/ G.D. Demetri // *Seminars in oncology*.- 2001.- N28 (17).- P.19-26.

142. Demetri, G.D. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines/ G.D. Demetri, R.S. Benjamin, C.D. Blanke et al// Journal of the National Comprehensive Cancer Network.- 2007.- N.-5 (2).- P.1-29.

143. Dogan, S.S. Ocular side effects associated with imatinib mesylate and perifosine for gastrointestinal stromal tumor/ S.S. Dogan, B. Esmaeli// Hematol Oncol Clin North Am.- 2009.- Vol.23(1).- P.109-114.

144. Eleftheriadis, N. Submucosal tunnel endoscopy: Peroral endoscopic myotomy and peroral endoscopic tumor resection/ N. Eleftheriadis, H. Inoue, H. Ikeda, M. Onimaru, R. Maselli, G. Santi// World Journal of Gastrointestinal Endoscopy.- 2016.- N8 (2).- P.86–103.

145. Fong, Y. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients/ Y. Fong, D.G. Coit, J.M. Woodruff, M.F. Brennan// Annals of surgery.- 1993.- N.- 217 (1).- P.72-7.

146. Gervaz, P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours/ P. Gervaz, O. Huber, P. Morel// The British journal of surgery.- 2009.-Vol.96, N6.- P. 567-78.

147. Gluszek, S. Gastrointestinal stromal tumors/ S. Gluszek, W. Karcz, J. Matykiewicz et al.// Gastroenterol. Pol.- 2004.- N11.- P.17-21.

148. Hartley, R.J. Gastro-intestinal stromal tumours (GISTs)-the Pretoria experience and literature review: general surgery/ R.J. Hartley, J.H.R. Becker, H. Van der Walt, T. Luvhengo// South African Journal of Surgery.- 2011.- N49 (3).- P.128-131.

149. He, G. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center/ G. He, J. Wang, B. Chen, X. Xing, J. Wang, J. Chen, Y. He, Y. Cui, M. Chen// Surgical endoscopy.- 2016.- N30 (10).- P.4206-13.

150. He, Z. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach/ Z. He, C. Sun, Z. Zheng, Q. Yu, T. Wang, X.

Chen, H. Cao, W. Liu, B. Wang// Journal of gastroenterology and hepatology.- 2013.- N28 (2).- P.262-267.

151. Hirota, S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause/ S. Hirota// Int J Clin. Oncol.- 2001.- N6.- P.1-5.

152. Hirota, S. Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors/ S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama et al.// Scienc.- 1998.- V.6.- P.577-580.

153. Holdsworth, C.H. CT and PET: early indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor/ C.H. Holdsworth, R.D. Badawi, J.B. Manola, M.F. Kijewski, D.A. Israel, G.D. Demetri, A.D. Van den Abbeele// AJR. American journal of roentgenology.- 2007.- Vol.189 (6).- P. 324-330.

154. Hopkins, T.G. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs)/ T.G. Hopkins, M. Marples, D. Stark// European Journal of Surgical Oncology.-2008.-N34 (8).- P.844-850.

155. Hunt, G.C. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS/ G.C. Hunt, P.P. Smith, D.O. Faigel // Gastrointest Endoscopy.- 2003.- N57.- P.68-72.

156. Hwang, J.H. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses/ J.H. Hwang, S.D. Rulyak, M.B. Kimmey et al.// Gastroenterology.- 2006.- N130.- P.2217-28.

157. Inoue, H. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia/ H. Inoue, H. Ikeda, T. Hosoya, M. Onimaru, A. Yoshida, N. Eleftheriadis, R. Maselli, S. Kudo// Endoscopy.- 2012.- N44.- P.225–230.

158. Ioannidis, O. Duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting with acute upper gastrointestinal bleeding treated with segmental resection/ O. Ioannidis, F. Iordanidis, T. Fidanis, S. Chatzopoulos, A. Kotronis, G. Paraskevas, A. Konstantara, N. Papadimitriou, A. Makrantonakis, E. Kakoutis // Klinicka onkologie. - 2012. - Vol. – 25.- N.- 2.- P. 130-34.

159. Italiano, A. Gastrointestinal stromal tumors: molecular aspects and therapeutic implications/ A. Italiano, B. Bui // *Bulletin du cancer*.- 2008.- N95 (1).- P. 107-16.

160. Jeong, I.H. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach/ I.H. Jeong, J.H. Kim, S.R. Lee et al.// *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*.- 2012.- N22.- P.244-50.

161. Joensuu, H. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts/ H. Joensuu, A. Vehtari, J. Riihimäki, T. Nishida, S.E. Steigen, P. Brabec, L. Plank, B. Nilsson, C. Cirilli, C. Braconi, A. Bordoni, M.K. Magnusson, Z. Linke, J. Sufilarsky, M. Federico, J.G. Jonasson, A.P. Dei Tos, P. Rutkowski // *The lancet oncology*.- 2012.- N13 (3).- P. 265-274.

162. Joensuu, H. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO)/ H. Joensuu, M. Eriksson, J. Hatrman et al.// *Journal of clinical oncology*.- 2011.- N.-29 (suppl. abstr. LBA1).

163. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumour/ H. Joensuu, P. Hohenberger, C.L. Corless// *Lancet*.- 2013.- N382.- P. 973-83.

164. Kim, S.Y. Management of gastric subepithelial tumors: The role of endoscopy/ S.Y. Kim, K.O. Kim// *World Journal Gastrointestinal Endoscopy*.- 2016.- N8(11).- P.418–424.

165. Kobara, H. Indications of endoscopic submucosal dissection for symptomatic subepithelial or carcinoid tumors originating in the submucosa// H. Kobara, H. Mori, K. Rafiq, S. Fujihara, N. Nishiyama, M. Ayaki, T. Yachida, J. Tani, H. Miyoshi, H. Kamada, A. Morishita, M. Oryu, K. Tsutsui, R. Haba, T. Masaki// *Molecular and clinical oncology*.- 2013.- N1 (6).- P.1002-1008.

166. Kojima, T. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection// T. Kojima, H. Takahashi, A. Parra-Blanco et al.// *Gastrointest Endosc*.- 1999.- N50.- P.516-22.

167. Lang, C.C. Features endoscopic ultrasonography and pathology of gastric stromal tumors/ C.C. Lang, Y.H. Li, X.Q. Dong// *Zhonghua Xiao Hua Nei Jing Za Zhi.*- 2011.- N6,- P.305-308.

168. Li, Q.L. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video)/ Q.L. Li, W.F. Chen, C. Zhang, J.W. Hu, P.H. Zhou, Y.Q. Zhang, Y.S. Zhong, L.Q. Yao, M. D. Xu// *Surgical endoscopy.*- 2015.- N29 (12).- P.3640-3646.

169. Liu, B.R. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria / B.R. Liu, J.T. Song, B. Qu, J.F. Wen, J.B. Yin, W. Liu// *Surgical endoscopy.*- 2012.- N26 (11).- P.3141-3148.

170. Lv, X.H. Efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors: a systematic review and meta-analysis/ X.H. Lv, C.H. Wang, Y. Xie// *Surgical endoscopy.*- 2017.- N31 (1).- P.49-63.

171. Mastoraki, A. Metastatic liver disease associated with gastrointestinal stromal tumors: controversies in diagnostic and therapeutic approach/ A. Mastoraki, E. Toliaki, E. Chrisovergi, S. Mastoraki, L.S. Papanikolaou, N. Danias, V. Smyrniotis, N. Arkadopoulou // *Journal of gastrointestinal cancer.*- 2015.- N46 (3).- P. 237-242.

172. Maydeo, A. Submucosal tunneling and endoscopic resection of a large, esophageal leiomyoma/ A. Maydeo, A. Sharma, S. Bhandari, V. Dhir// *Gastrointestinal endoscopy.*- 2015.- N82 (5).- P. 954.

173. Mazur, M.T. Gastric stromal tumors. Reappraisal of gistogenesis/ M.T. Mazur, H.B. Clark// *The American journal of surgical pathology.* - 1983.- V.7.- P. 507-519.

174. Mennigen, R. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST) / R. Mennigen, H.H. Wolters, B. Schulte, F.W. Pelster// *World journal of surgical oncology.*- 2008.- Vol.-6.- P.105.

175. Micev, M. Gastrointestinal stromal tumors: a review and considerations on histogenesis and different diagnosis/ M. Micev, V. Todorovi, I.Bori, V. Kati // *Archives of oncology.* – 2004. - Vol. –12(7).- P. 7-8.

176. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis/ M. Miettinen, J. Lasota// Virchows Arch.- 2001.- N438.- P.1-12.

177. Miettinen, M. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review / M. Miettinen, M. Majidi, J. Lasota// European Journal of Cancer.- 2002.- N38 (5).- P.39-50.

178. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases / M. Miettinen, J. Kopczynski, H.R. Makhoul, M. Sarlomo-Rikala, H. Gyorffy, A. Burke, L.H. Sobin, J. Lasota // The American journal of surgical pathology. – 2003. - Vol.- 27.- N.- 5.- P.625-41.

179. Nakano, A. Giant esophageal gastrointestinal stromal tumor: report of a case/ A. Nakano, Y. Akutsu, K. Shuto, M. Uesato, T. Kono, I. Hoshino, N. Akanuma, T. Maruyama, Y. Isozaki, H. Matsubara// Surgery today.- 2015.- N.-45(2).- P.247-52.

180. Natoli, C. Tyrosine kinase inhibitors/ C. Natoli, B. Perrucci, F. Perrotti, L. Falchi, S. Lacobelli // Current cancer drug targets.-2010.-N10 (5).- P.462-483.

181. Nichimura, J. Surgical strategy for gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection/ J. Nichimura, K. Nakajima, T. Omori, T.Takahashi, A. Nishitani, T. Ito, T. Nishida// Surgical endoscopy.- 2007.- N21.- P.875-78.

182. Nilson, B. Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course and Prognostication in the Imatinib Mesilate Era/ B. Nilson, P. Bunting, JM. Meis-Kindblom et al.// Cancer.- 2005.- N103(4).- P.821-29.

183. Nilson, B. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: imatinib, sunitinib – and then? /B. Nilson, O. Nilson, H. Ahlman //Expert Opin Investig Drugs.- 2009.- N18(4).- P.457-68.

184. Nishida, T. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract/ T. Nishida, S. Hirota // Histology and histopathology.- 2000.- N15 (4).- P.1293-1301.

185. Novitsky, Y.W. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors/ Y.W. Novitsky, K.W. Kercher, P.F. Sing, B.T. Heniford// *Annals of surgery*.- 2006.- N243 (6).- P.738-745.
186. Pavlidis, T.E. The role of laparoscopic surgery in gastric cancer/ T.E. Pavlidis, E.T. Pavlidis, A.K. Sakantamis// *J Minim Access Surg*.- 2012.- N8.- P.35-38.
187. Pidhorecky, I. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. / I. Pidhorecky, R.T. Cheney, W.G. Kraybill, J.F. Gibbs // *Annals of Surgical Oncology*.- 2000.- N7 (9).- P.705—12.
188. Rijcken, E. Esophageal resection for giant leiomyoma: report of two cases and a review of the literature/ E. Rijcken, C.M. Kersting, N. Senninger, M. Bruewer// *Langenbeck's archives of surgery*.- 2009.- N.-394(4).- P.623-9.
189. Rosch, T. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study/ T. Rosch, B. Kapfer, U. Will et al.// *Scand J Gastroenterol*.- 2002.- N37.- P.856-62.
190. Rossi, S. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size/ S. Rossi, D. Gasparoto, L. Tofolati et al.// *Am J Surg Pathol*.- 2010.- N34.- P.1480-91.
191. Sato, S. Role of metastasectomy for recurrent/metastatic gastrointestinal stromal tumors based on an analysis of the Kinki GIST registry. S. Sato, T. Tsujinaka, T.Masuzawa, K. Yamamoto, T. Takahashi, Y.Yamashita, J. Fujita, M. Takagi, S.Hirota, T. Nishida// *Surgery today*.- 2017.- N47(1).- P.58-64.
192. Sepe, P.S. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors/ P.S. Sepe, W.R. Brugge // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.- 2009.- N6 (6).- P. 363-71.
193. Steigen, S.E. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review/ S.E. Steigen, T.J. Eide//*APMIS*.- 2009.- N117 (2).- P.73—86.
194. Stout, A.P. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach/ A.P. Stout// *Cancer*.- 1962.- N15.- P.400—409.

195. Tan, G.H. Role of upfront surgery for recurrent gastrointestinal stromal tumours/ G.H. Tan, J.S. Wong, R.Quek, B.K. Goh, L.L. Kwok, S.Pan, K.C. Soo, M.C. Teo// ANZ journal of surgery.- 2016.-N86(11).- P.910-915.
196. Tan, Y. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the muscularis propria layer/ Y. Tan, L. Lv, T. Duan, J. Zhou, D. Peng, Y. Tang, D. Liu// Surgical endoscopy.- 2016.- N30(7).- P.3121-3127.
197. Tarcoveanu, E. Laparoscopic wedge resection of gastric leiomyoma/ E. Tarcoveanu, C. Bradea, G. Dimofte et al.// J. Soc. Laparoendosc. Surg. Publ.- 2006.- N10.- P.368-74.
198. Wakamatsu, K. Feasibility of Laparoscopic Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach/ K. Wakamatsu, E.Lo Menzo, S.Szomstein, Y. Seto, S. Chalikonda, R.J. Rosenthal// Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.- 2018.- N28(5).- P.569-573.
199. Walsh, R.M. Combined endoscopic/laparoscopic intragastric resection of gastric stromal tumors/ R.M. Walsh, J. Ponsky, F. Brody et al.// J. Gastrointest. Surg.- 2003.- N7.- P.386-92.
200. Walz, B. Endoscopic full-thickness resection of subepithelial tumors with the use of resorbable sutures/ B. Walz, D.v. Renteln, A. Schmidt, K. Caca// Gastrointestinal endoscopy.- 2011.- N73 (6).- P.1288-1291.
201. Wang, H. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer/ H. Wang, Y. Tan, Y. Zhou, Y. Wang, L. Chenji, J. Zhou, T. Duan, J. Zhang, D. Liu// European journal of gastroenterology and hepatology.- 2015.- N27(7).- P.776-780.
202. Wang, X.Y. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos)/ X.Y. Wang, M.D. Xu, L.Q. Yao, P.H. Zhou, D. Pleskow, Q.L.Li, Y.Q. Zhang, W.F. Chen, Y.S. Zhong// Surgical Endoscopy.- 2014.- N28 (6).- P.1971-7.

203. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition. International Agency for Research on Cancer (IARC)// Lion.- 2010.- 417P.

204. Wilhelm, D. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses – analysis of 93 interventions/ D. Wilhelm, S. Delius, M. Burian// World J Surg.- 2008.- N32.- P.1021-28.

205. Wong, J.S.M. Is multivisceral resection in locally advanced gastrointestinal stromal tumours an acceptable strategy?/ J.S.M. Wong, G.H.C. Tan, R. Quek, B.K.P. Goh, L.L. Kwok, M. Kumar, K.C. Soo, M.C.C. Teo// ANZ journal of surgery.- 2017.- N87(6).- P.477-482.

206. Yamagiwa, H. Clinicopathological study of gastric leiomyogenic tumors/ H. Yamagiwa, O. Matsuzaki, A. Ishihara, H. Yoshimura// Gastroenterol Jpn.- 1978.- N13(4).- P.80-272

207. Yang, W.L. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis / W.L. Yang, J.R. Yu, Y.J. Wu, K.K. Zhu, W. Ding, Y. Gao, Q.Y. Shen, K.Z. Lv, Q. Zhang, X.J. Yang // Journal of surgical oncology.– 2009.- Vol.- 100.- N7.- P.606-10.

208. Yoshida, H. Spurt bleeding from a calcificated gastrointestinal stromal tumor in the stomach/ H. Yoshida, Y. Mamada, N. Taniai et al.// J. Nippon. Med. Sch.- 2005.- V.72.- №5.- P.304-7.

209. Zhang, C. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal multiple submucosal tumors originating from the muscular propria layer: a feasibility study/ C. Zhang, J.W. Hu, T. Chen, P.H. Zhou, Y.S. Zhong, Y.Q. Zhang, W.F. Chen, Q.L. Li, L.Q. Yao, M.D. Xu// Indian journal of cancer.- 2014.- N51(6).- P.52.

210. Zhou, D.J. Submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors at the esophagogastric junction/ D.J. Zhou, Z.B. Dai, M.M. Wells, D.L. Yu, J. Zhang, L. Zhang// World Journal Gastroenterology.- 2015.- N21(2).- P.578-83.