

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Е.В. Бредихина, С.А. Дриго

**Современная диагностика субэпителиальных
образований верхних отделов
желудочно-кишечного тракта**

Практическое пособие для врачей

Гомель,
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»
2016

УДК 616.33/.34-006-072.1-08(048)

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей, 13.09.2016 г., протокол №7

А в т о р ы: Бредихина Е.В., Дриго С.А.

Р е ц е н з е н т ы:

Зам. гл. врача по хирургии УЗ «Гомельская областная клиническая больница», канд. мед. наук, доцент А.А. Литвин

Зам. декана медико-диагностического факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет», доцент, канд. мед. наук В.В. Берещенко

Современная диагностика субэпителиальных образований верхних отделов желудочно-кишечного тракта: практическое пособие для врачей. Е.В. Бредихина, С.А. Дриго. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2016. – с.36

В практическом пособии изложено современное состояние проблемы диагностики субэпителиальных образований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Описаны возможности и преимущества эндоскопической ультрасонографии – нового для Республики Беларусь диагностического метода. Подробно рассмотрены наиболее значимые виды субэпителиальных образований. Представлены современная классификация образований, их дифференциально-диагностические признаки, алгоритм оценки риска злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Предназначено для врачей-эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов, онкологов.

УДК 616.33/.34-006-072.1-08(048)

© Бредихина Е.В., Дриго С.А., 2016

© Оформление ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Список сокращений	4
2. Актуальность проблемы	5
3. Субэпителиальные образования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Общие сведения:	
3.1. Эпидемиология	6
3.2. Клинические проявления	6
3.3. Инструментальная диагностика	6
4. Виды субэпителиальных образований:	
4.1. Доброкачественные субэпителиальные образования	10
4.2. Злокачественные и потенциально злокачественные субэпителиальные образования:	
4.2.1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли	14
4.2.2. Карциноид	18
4.2.3. Лимфома	22
5. Заключение	25
6. Приложение	26
7. Литература	29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИСО – Гастроинтестинальные стромальные опухоли

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

НЭО – нейроэндокринная опухоль

СЭО – субэпителиальные образования

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЭИ – эндоскопическое исследование

ЭПЖ – эктопированная поджелудочная железа

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ЭУС-ТАБ – ЭУС-ассистированная тонкоигольная биопсия

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Термин «субэпителиальное образование» (СЭО) используют для описания отчетливо выраженного и неverifiedированного выбухания стенки полого органа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в его просвет, покрытого неизменной слизистой оболочкой. При обнаружении таких образований можно заподозрить мезенхимальные опухоли (ГИСО, лейомиомы, лейомиосаркомы, липомы, липосаркомы, невриномы, гемангиомы, зернистоклеточные опухоли), сосудистые образования (аневризмы, варикозные узлы), кисты, псевдокисты, а также опухоли прилежащих органов. Стандартное эндоскопическое исследование (ЭИ) с биопсией редко позволяет получить образцы ткани для морфологического исследования. Другие методы визуализации, такие как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) могут характеризовать структуры за пределами стенки желудка, но не всегда могут отличить интрамуральное поражение от экстраорганный компрессии. В настоящее время одним из наиболее важных диагностических методов в оценке СЭО ЖКТ считается эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). ЭУС считается методом выбора в оценке размера, границ, структуры образования, слоя, из которого оно исходит, дает возможность провести дифференциальную диагностику между внутростеночными (интрамуральными) образованиями и экстраорганный компрессией. ЭУС-ассистированная тонкоигольная аспирационная биопсия (ЭУС-ТАБ) позволяет установить гистологическое строение образования, определить потенциальный риск его злокачественности, что приобретает особую значимость при определении тактики ведения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), обладающими высоким злокачественным потенциалом.

СУБЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Эпидемиология и классификация

Каждый эндоскопист в своей практической работе сталкивается с СЭО. Они выявляются при рутинном ЭИ в 0,36 – 4% случаев и составляют 5% всех патологических образований ЖКТ. СЭО верхних отделов ЖКТ распределены неравномерно – примерно 60% обнаруживаются в желудке, 30% – в пищеводе и 10% – в двенадцатиперстной кишке. Классификация СЭО согласно их локализации и распространенности представлена в приложении 1.

Клинические проявления

Как уже указывалось выше, СЭО чаще имеют небольшие размеры, протекают бессимптомно, покрыты нормальной слизистой, поэтому обнаруживаются случайно при эндоскопических или лучевых методах исследования. Лишь в небольшом числе случаев при значительном размере опухоли клинической манифестацией может быть кровотечение вследствие изъязвления опухоли, симптомы дисфагии, обструкция просвета. При ГИСО больших размеров болевой синдром и потеря веса могут возникать как вследствие малигнизации, так и в результате давления на чревное сплетение или врастания в него.

Инструментальная диагностика

Эндоскопические методы позволяют, в первую очередь, выявить факт наличия СЭО или её заподозрить. Визуально они имеют вид выступающей опухоли, покрытой неизменной слизистой оболочкой. Основными визуальными характеристиками СЭО являются: локализация, размер, цвет, состояние вышележащей слизистой, плотность при инструментальной «пальпации» (рис. 1). Стандартные биопсийные щипцы, как правило, непригодны для выполнения адекватной биопсии ввиду подслизистого расположения опухоли. Некоторые специалисты применяют поэтапную биопсию (по типу «bite on bite»), однако и

ее диагностическая ценность невысока (17–42%).



Рис. 1. ФГДС. Субэпителиальное образование желудка.

Эндоскопическая ультрасонография

При ЭУС стенок ЖКТ с частотой сканирования 5–12 МГц обычно визуализируется пять слоев. Слои, которые видны при ЭУС нормальной стенки, не соответствуют в буквальном смысле гистологическим слоям, но приблизительно равны им: 1-й слой – поверхность слизистой оболочки, 2-й слой – мышечная пластинка слизистой оболочки, 3-й – подслизистый слой, 4-й – мышечный слой и 5-й слой – серозный (или адвентиция – в пищеводе) (рис. 2). ЭУС-характеристика СЭО основана на определении слоя, из которого оно исходит, размера, контуров (четкие/нечеткие), эхогенности (анэхогенные, гипоэхогенные, гиперэхогенные, смешанной эхогенности), структуры (однородная, неоднородная), наличия внутренних структур (кальцификаты, деформации, трубчатые структуры) и положение по отношению к соседним анатомическим образованиям (приложение 2). Кроме этого, можно выявить увеличенные регионарные лимфатические узлы, с помощью доплеровского картирования оценить кровоток в образовании.

ЭУС обладает высокой разрешающей способностью (возможна визуализация изменений размером менее 1 мм). При проведении

ультразвукового сканирования оценке подлежат не только стенки органов ЖКТ, но и окружающие органы и другие внестеночные анатомические структуры. ЭУС может сопровождаться стандартным эндоскопическим осмотром органов ЖКТ. Безопасность метода сопоставима с таковой у обычного ЭИ в белом свете (риск осложнений $< 0,05\%$ при диагностической ЭУС). ЭУС позволяет не только дифференцировать СЭО от экстраорганный компрессии стенки, но и точно определить слой стенки органа, из которого данное образование исходит, точную локализацию, а также ряд ЭУС-признаков, характерных для внутрстеночных образований. В настоящее время данное исследование является методом выбора для визуализации и диагностики СЭО.

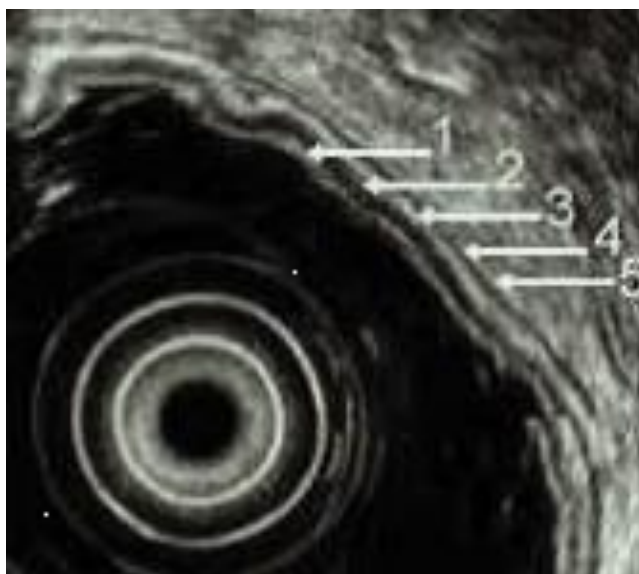


Рис. 2. ЭУС-строение стенки желудка.

1 – слизистая оболочка, 2 – мышечная пластинка слизистой оболочки, 3 – подслизистый слой, 4 – мышечный слой, 5 – серозная оболочка.

Неоднократно предпринимались попытки соотнести ЭУС-признаки с гистологическим строением некоторых поражений, так как исследования показали, что до 20% из них могут быть неопластическими. СЭО желудка со сниженной эхогенностью клинически являются наиболее важными ввиду их злокачественного потенциала. В восьми крупных исследованиях, в которых выполнялись ЭУС образований с биопсией и морфологической верификацией, были опреде-

лены следующие критерии их злокачественности: нечеткие контуры, наличие экзогенных или кистозных включений, неоднородность структуры, размер больше 3-4 см, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов. Тем не менее, корреляция ЭУС-критериев с гистологическим типом СЭО наблюдалась только в 77% случаев. Если обнаруженное СЭО расположено в 3-м или 4-м эхослое и имеет сниженную экзогенность, необходимо обязательное получение образцов ткани для уточнения диагноза.

В настоящее время ЭУС является наиболее эффективным методом в дифференциальной диагностике между СЭО и деформациями стенки полого органа извне. Метод позволяет определить размер образования, его границы, плотность, структуру, васкуляризацию, слой, из которого оно исходит. Хотя все эти данные полезны в классификации образования, они не позволяют абсолютно точно определить его структуру, злокачественный потенциал. В дополнение к эндоскопической картине, эндосонографическим данным, необходимо выполнение ЭУС-ассистированной ТАБ.

ЭУС-ассистированная ТАБ

ЭУС-ТАБ, внедренная в начале 1990-х годов, является технически сложной манипуляцией и требует специальной подготовки. Её эффективность во многом зависит от опыта врача, что объясняет, почему ранние исследования демонстрировали низкую чувствительность и специфичность метода. ЭУС-ТАБ выполняется иглой калибра 19G или 22G под контролем ультразвука. Использование пункционной иглы калибром 19G позволяет получить количество ткани, достаточное для гистологического исследования, что дает еще более широкий спектр диагностических возможностей, чем мазки для цитологии. Эффективность ЭУС-ТАБ при биопсии лимфатических узлов, образований поджелудочной железы, внекишечных опухолей также подтверждена во многих исследованиях.

Осложнения ЭУС-ТАБ наблюдаются редко и включают в себя перфорацию, инфицирование и кровотечение. Исключением являются пункции кист, когда инфицирования регистрируются в 15% случаев, что требует профилак-

ческого назначения антибиотиков.

ВИДЫ СУБЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Доброкачественные СЭО

Липомы – доброкачественные опухоли, состоящие из зрелых липоцитов. Встречаются они редко и составляют менее 1% всех СЭО желудка. Являясь доброкачественными образованиями с тенденцией к медленному росту, липомы редко вызывают существенные клинические симптомы, такие как кровотечение (вследствие изъязвления), обструкция (при пролабировании из привратника в луковицу 12-перстной кишки), а также боли в верхней половине живота. Липомы обычно представлены одиночными образованиями, при визуальном осмотре имеющие слегка желтоватый оттенок, при инструментальной «пальпации» отмечается положительный симптом «подушки». При ЭУС липома представляет собой образование, расположенное и исходящее из 3-го (гиперэхогенного, подслизистого) эхослоя, чаще повышенной, реже смешанной эхогенности, однородное и гомогенное по эхоструктуре (рис. 3). Диагностика липом, как правило, не вызывает затруднений, последующий динамический ЭУС-контроль не требуется. Необходимости в удалении липом нет, за исключением случаев кровотечений из них или явлений обструкции при их больших размерах.

Лейомиома – доброкачественная гладкомышечная опухоль. Наиболее частая локализация – пищевод (75%) , затем – желудок (12–14%) и около 10% лейомиом располагаются в 12-перстной кишке. При ЭИ лейомиома определяется как образование округлой или овальной формы, плотное при инструментальной «пальпации». Слизистая оболочка над ним не изменена, подвижна, эластична (положительный симптом «шатра»). При ЭУС лейомиома представляет собой гипозэхогенное, однородное по своей эхоструктуре, с четкими контурами образование, локализующееся в пределах 2-го или 4-го эхослоев стенки ЖКТ (рис. 4). На практике наиболее часто возникает необходимость дифференциальной диагностики лейомиомы с гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО), имеющей также

миогенную природу. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) лейомиомы дают положительное окрашивание на актин и десмин и отрицательное – на CD117, CD34 и S1009.

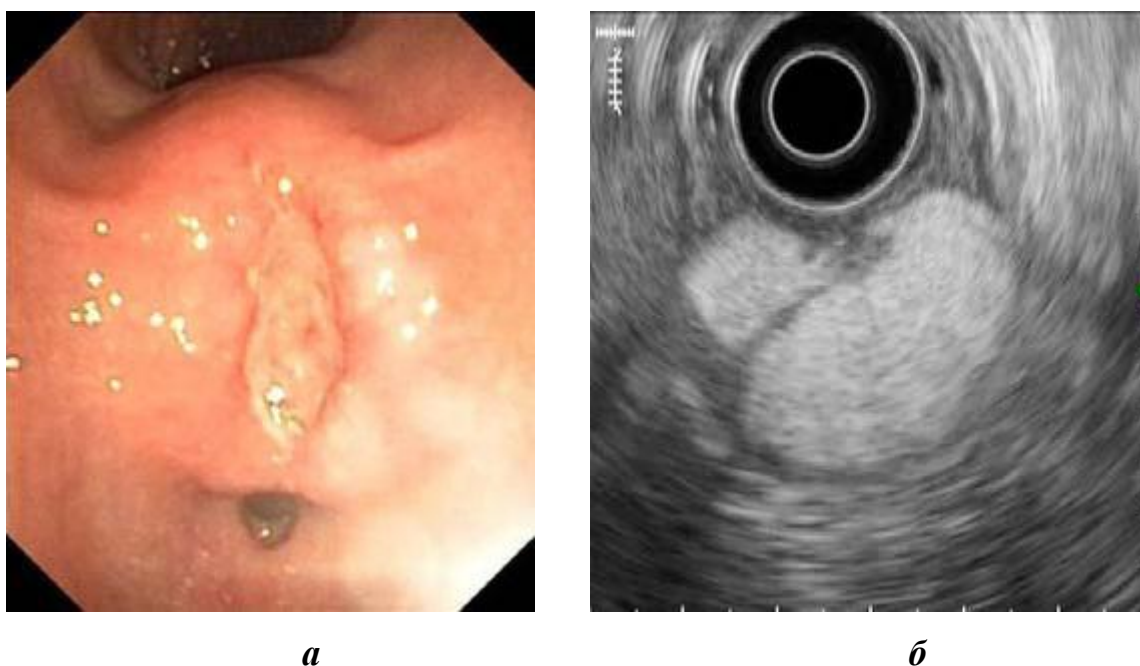


Рис. 3. Субэпителиальное образование желудка.
а – ФГДС. Наличие изъязвления, бугристые контуры образования позволяют заподозрить злокачественную ГИСО. *б* – ЭУС-признаки липомы, без инвазии за пределы стенки желудка.

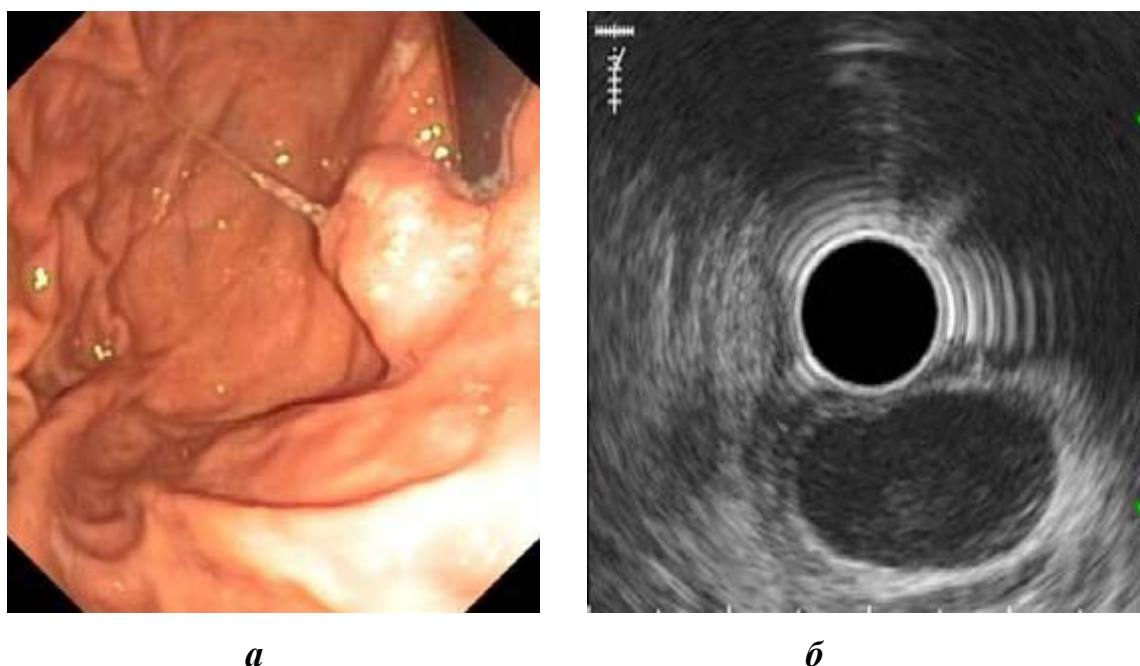


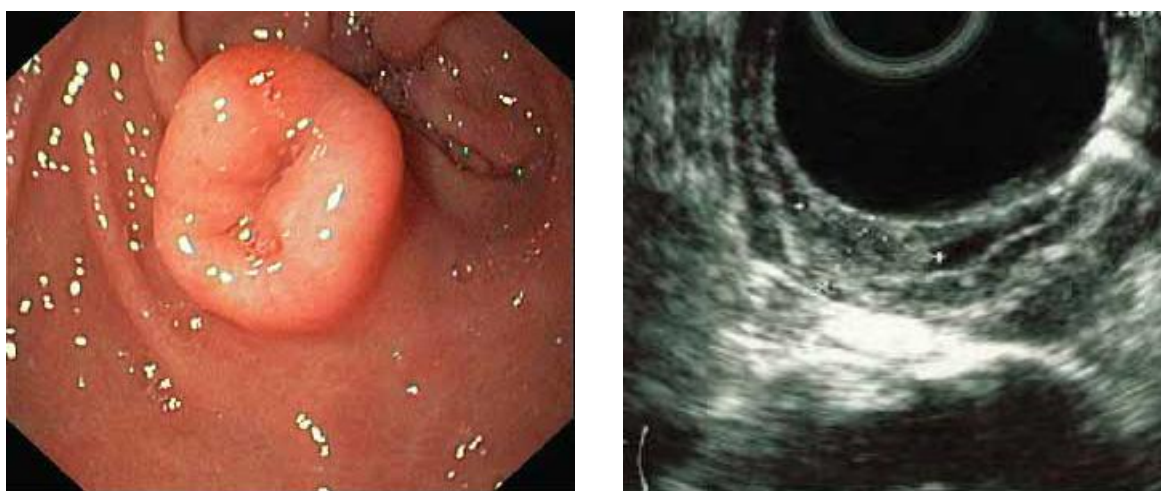
Рис. 4. Субэпителиальное образование с бугристой поверхностью.
а – ФГДС. Визуальная картина подозрительна на ГИСО.
б – ЭУС-признаки лейомиомы, расположенной во 2-м эхослое.

Эктопированная поджелудочная железа (ЭПЖ) – образование, расположенное под слизистой оболочкой желудка, схожее по строению с поджелудочной железой. ЭПЖ составляет около 10% от всех выявляемых во время ЭИ СЭО желудка. При стандартном ЭИ в белом свете ЭПЖ выглядит как полиповидное образование на широком основании с «кратерообразным» или «пупковидным» втяжением (что соответствует устью выводного протока), расположенным в центре образования или эксцентрично, при инструментальной пальпации плотное, локализуется преимущественно в антральном отделе желудка. По ЭУС-признакам, ЭПЖ представляет собой образование, исходящее из мышечной пластинки слизистой, подслизистого или мышечного слоя (2, 3 или 4-й эхослой), средней или пониженной эхогенности, с наличием анэхогенной трубчатой структуры, соответствующей выводному протоку (рис. 5). Зачастую возникает необходимость дифференцировать ЭПЖ с эпителиальными образованиями (полипы, хронические эрозии). Гиперпластические полипы, хронические эрозии, очаговая гиперплазия слизистой при выполнении ЭУС характеризуются наличием локального утолщения в пределах слизистого слоя, сопоставимого с ним по эхоструктуре или более низкой эхогенности, без нарушения дифференцировки других слоев стенки ЖКТ. Хотя ЭУС-признаки весьма переменны, типичная эндоскопическая картина и результаты морфологического исследования образцов ткани дают основание говорить об ЭПЖ с достаточной степенью уверенности.

Дупликационная киста (ДК) – это врожденная аномалия, которая может развиваться в любом месте ЖКТ. Такие кисты локализуются, как правило, в самой стенке или прилежат к стенке какой-либо части ЖКТ. Чаще встречаются в педиатрической практике, у взрослых обычно протекают бессимптомно. ДК при ЭИ визуализируются в виде шаровидного или овального жидкостного образования, мягкого при инструментальной “пальпации”. По данным ЭУС ДК лоцируются в подслизистом слое в виде анэхогенного образования, легко смещаемого и компрессируемого баллоном. Слизистая над ним и мышечный

слой четко прослеживаются. Из осложнений, которые встречаются крайне редко, отмечены развитие кровотечения или панкреатита в случае локализации кисты около ампулы фатерова соска. Описаны случаи перфорации кисты с развитием медиастенита и перитонита. Возможность малигнизации кист достоверно не доказана.

ЭУС-ТАБ позволяет провести дифференциальную диагностику с панкреатическими псевдокистами и кистозными неоплазиями. При уверенности в диагнозе и отсутствии клинических симптомов необходимости в оперативном вмешательстве нет.



а

б

Рис. 5. Эктопированная долька поджелудочной железы.

а - ФГДС. Подслизистое образование с пупковидным втяжением в центре.

б - ЭУС. Образование с четкими ровными контурами и выражено неоднородной эхоструктурой.

Злокачественные и потенциально злокачественные СЭО

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными новообразованиями ЖКТ. Принято считать, что ГИСО происходят из интерстициальных клеток Кахаля, которые являясь пейсмекерами, играющими важную роль в регуляции спонтанной моторики различных отделов ЖКТ. В литературе ГИСО часто путают с истинными образованиями, происходящими из гладких мышц, из-за их схожести при световой микроскопии. Клиническая картина ГИСО может варьировать от бессимптомного течения, когда они обнаруживаются случайно во время ЭИ, вы-

полняемой по поводу других причин, до желудочно-кишечных кровотечений и абдоминальной боли. Все ГИСО в той или иной степени обладают злокачественным потенциалом, а 10-30% являются клинически злокачественными. Размеры и локализация опухоли позволяют дать предварительную оценку риска злокачественности, однако надежной гистологической верификации риска злокачественности на данный момент не существует.

Эпидемиология

ГИСО составляют до 1% всех новообразований желудочно-кишечного тракта, но среди злокачественных образований количество их достигает 80%. Наиболее частой локализацией ГИСО является желудок. По данным американского регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), в США ежегодно регистрируется 3–4 тыс. подобных случаев, это составляет 0,32 случая на 100 тыс. населения (0,34 – у мужчин и 0,31 – у женщин). По данным этого же источника, средний возраст заболевших составляет 60 лет, трехлетняя выживаемость – 73%.

Морфология

Диагноз ГИСО основывается на данных световой микроскопии и ИГХ. Морфологически большинство ГИСО состоят из веретенообразных клеток, 20-30% – преимущественно из эпителиальных клеток. ИГХ должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания. Наличие мутации в генах *c-kit* и *PDGFRA* (α -рецептор тромбоцитарного фактора роста) может подтвердить диагноз ГИСО в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117-негативные ГИСО).

Обязательно должен быть определен митотический индекс путем подсчета числа митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив $\times 40$, общая площадь исследуемого материала в 50 полях – 5 мм²) (таблица 1).

Таблица 1

Определение степени дифференцировки ГИСО

Низкий митотический индекс	Частота митозов ≤ 5 в 50 полях зрения
Высокий митотический индекс	Частота митозов > 5 в 50 полях зрения

Клиническая картина

Около 70% ГИСО имеют клинические проявления. В исследовании Tryggvason в большой когорте пациентов с ГИСО наиболее распространенным симптомом было желудочно-кишечное кровотечение (53%). Другим частым симптомом была боль в животе (32%). Специфическими симптомами являлись дисфагия (ГИСО пищевода) и перфорация (ГИСО толстой кишки). В больших популяционных исследованиях у 15–30% пациентов клиническая симптоматика отсутствовала и ГИСО обнаруживались случайно при хирургических резекциях, выполненных по другим причинам, или во время аутопсий. По данным нескольких исследований, существуют микроскопические (субклинические) формы ГИСО желудка. Aгайму и соавт. наблюдали микроскопические формы ГИСО желудка в 22,5% случаев аутопсий, выполненных лицам в возрасте от 50 лет и старше. Kawanowa и соавт. сообщили об обнаружении микроскопических форм ГИСО желудка в 35% случаев его хирургического удаления по поводу карциномы. Таким образом, данные исследований доказывают, что ГИСО встречаются значительно чаще, чем ранее было известно.

Злокачественный потенциал ГИСО

10–30% ГИСО являются злокачественными. Также считается, что все ГИСО обладают злокачественным потенциалом. ГИСО тонкой кишки более агрессивны, чем ГИСО желудка: малигнизация ГИСО тонкой кишки наблюдается в 40–50% случаев, в то время как в желудке – в 20–25%. Сообщения о ГИСО с редкой локализацией (пищевод, толстая или прямая кишка) немногочисленны, однако, с прогностической точки зрения такие опухоли имеют уровень риска малигнизации, аналогичный опухолям тонкой кишки. Одной из наиболее ярких особенностей ГИСО является их

непредсказуемое «поведение». Большие по размеру, предположительно злокачественные, могут иметь доброкачественный характер, и наоборот, маленькие ГИСО могут обладать высоким злокачественным потенциалом. В связи с этим ГИСО не классифицируют как «доброкачественные» или «злокачественные». Необходимо оценивать риск злокачественности как «очень низкий», «низкий», «средний» и «высокий» (приложение 3). Предоперационная оценка предположительной злокачественности ГИСО может быть выполнена только по размеру и расположению опухоли. Достоверных морфологических критериев для оценки злокачественности в предоперационном периоде в настоящее время не существует.

Методы инструментальной диагностики

➡ Эндоскопия. Стандартное ЭИ позволяет поставить точный диагноз только в 39% случаев ГИСО, поэтому следующим диагностическим этапом является ЭУС.

➡ ЭУС позволяет более точно определить размеры, форму опухоли, слой, из которого она произрастает, ее структуру. ГИСО при ЭУС выглядит как круглое или овальное гипоэхогенное образование, исходящее из 2-го или 4-го эхослоя (Рис 6). Границы опухоли ровные, четко очерченные (нечеткие, неровные границы чаще являются одним из признаков злокачественности ГИСО). Структура опухоли может быть гомогенной или гетерогенной с эхогенными включениями, кистозными полостями. Эти признаки также характерны для лейомиом, однако последние локализуются преимущественно в пищеводе и значительно реже в желудке и тонкой кишке.



а



б

Рис. 6. ГИСО.

а - ФГДС. Подслизистое образование тела желудка.

б - ЭУС. Образование с четкими ровными контурами, смешанной эхоструктурой, исходящее из 4-го эхослоя.

ЭУС-признаки в дифференциальной диагностике ГИСО и других СЭО.

Huntc и соавт. установили, что для ГИСО наиболее характерны следующие признаки: размер опухоли больше 4 см, наличие изъязвлений и кистозных полостей. Диагностическая чувствительность этих критериев составила 64%, специфичность 91,7%. Также они выяснили, что 80% СЭО, обнаруженных в желудке и тонкой кишке, являлись ГИСО. В пищеводе ГИСО обнаружены у 11% пациентов. Окаис и соавт. полагали, что наличие ободка высокой эхогенности является критерием ГИСО, однако в дальнейшем было установлено, что чувствительность данного признака крайне мала.

Чувствительность ЭУС в дифференциальной диагностике СЭО равна 45% и во многом зависит от опыта эндоскописта.

ЭУС-признаки злокачественности ГИСО

Несмотря на то, что чувствительность ЭУС в диагностике ГИСО невысока, все же можно выделить ряд критериев, позволяющих заподозрить ГИСО с высоким злокачественным потенциалом. Shah и соавт. выделяют три критерия злокачественности ГИСО: размер более 5 см; нечеткие, неровные границы; эхогенные включения и кистозные полости. Наличие двух из трех вышеперечисленных признаков позволяют заподозрить злокачественность опухоли с точно-

стью до 80%. При отсутствии всех трех признаков злокачественные ГИСО выявлялись в 11% случаев. Эти же критерии, в незначительных вариациях, выделяли и другие авторы. Однако все эти исследования являлись ретроспективными. Единственным большим проспективным исследованием считается работа Nickl и соавт. Ими установлено, что размер опухоли более 3 см, изъязвления, неправильная форма, нечеткие и неровные границы являются признаками высокого злокачественного потенциала ГИСО. Кистозные полости и экзогенные включения не считаются признаками малигнизации. Единственный признак злокачественности отмеченный всеми исследователями – большой размер опухоли (≥ 3 см). Важность остальных признаков (гетерогенность структуры, экзогенные включения, неправильная форма опухоли, неровные границы) широко варьирует у различных авторов. Отсутствие единых критериев оценки результатов исследований не позволяет считать ЭУС методом выбора для определения злокачественного потенциала ГИСО.

ЭУС-ассистированная ТАБ

ЭУС-ТАБ позволяет получить достаточное количество тканевого материала для правильной постановки диагноза. Многие исследования продемонстрировали хорошие результаты ЭУС-ТАБ в диагностике ГИСО: чувствительность метода составляет 95%, точность – 60%. В 2009 году Sere и соавт. провели ретроспективный анализ 38 случаев хирургически удаленных и гистологически верифицированных ГИСО. Диагностическая ценность и чувствительность дооперационной ЭУС-ТАБ составила 78,5%. При этом было отмечено, что присутствие патоморфолога во время проведения биопсии, оценивающего качество полученного материала, значительно повышала эффективность метода. К недостаткам ЭУС-ТАБ можно отнести невозможность достоверной оценки злокачественности материала и получение неинформативного материала в 33,3% случаев. В целом же в настоящее время ЭУС-ТАБ считается наиболее чувствительным методом диагностики ГИСО.

Карциноид – это нейроэндокринная опухоль (НЭО), которая возникает в любом органе, где в норме имеются эндокринные клетки. Впервые карциноид-

ная опухоль была описана Oberndorfer в 1907 году. Термин использовался для опухолей ЖКТ с менее агрессивным клиническим течением, чем у аденокарцином. В настоящее время такое понятие как «карциноид» используется для НЭО ЖКТ, клетки которых продуцируют гистамин, серотонин, простагландин и другие пептидные гормоны. В желудке и 12-перстной кишке карциноид диагностируется в 3–6 % случаев. К моменту постановки диагноза метастазирование определяется у 45 % больных.

НЭО пищевода встречаются очень редко и составляют примерно 0,05% всех НЭО ЖКТ. Они обычно крупные (более 4 см), локализуются в дистальном отделе пищевода и не дают специфических гормональных синдромов. Опухоли представлены двумя гистологическими типами: в виде солидных комплексов высокодифференцированных клеток и мелко- или крупноклеточными эндокринными карциномами, аналогичными соответствующим опухолям легких. Еще реже встречаются смешанные экзoэндокринные карциномы. Прогноз зависит от степени дифференцировки опухолевых клеток и от стадии опухоли.

НЭО желудка, по разным данным, составляют 11–41% всех НЭО ЖКТ. Их делят на 4 типа. 1 тип, самый многочисленный, составляет до 70–80% всех случаев, из которых большинство (до 80%) – у женщин в возрасте 50–60 лет. Опухоли обычно не дают эндокринных синдромов и проявляются общими желудочными симптомами. Как правило, это небольшие округлые, полиповидные, мультифокальные образования, размером 0,5–1 см, чаще локализованные в теле желудка. Это обычно высокодифференцированные опухоли, локализованные в пределах слизистого или подслизистого слоев желудка и ассоциированные с хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом. Они состоят из ECL-клеток, продуцирующих гистамин, которые дают интенсивную положительную реакцию с хромогранином. Прогноз обычно хороший, так как опухоли имеют небольшие размеры и могут быть удалены эндоскопически.

Опухоли 2 типа обычно возникают в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 (МЭН 1) и, как правило, ассоциированы с синдромом

Золлингера–Эллисона, встречается одинаково часто у женщин и мужчин в возрасте около 50 лет. Как и опухоли 1 типа, они локализируются в теле желудка, имеют размеры менее 1,5 см, ограничены слизистым и подслизистым слоями, часто бывают множественными. В 10% случаев при наличии инвазии сосудов, размерах более 2 см и/или инвазии мышечной пластинки дают метастазы.

3 тип – это обычно спорадические солитарные опухоли, не ассоциированные ни с хроническим атрофическим гастритом, ни с МЭН 1, без преимущественной локализации. Это высокодифференцированные опухоли из ECL-клеток, серотонин- или гастрин-продуцирующих клеток, которые в трети случаев к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см. В 70% случаев при опухолях размером более 2 см с инвазией сосудов и прорастанием мышечной пластинки имеются метастазы в лимфатические узлы.

НЭО желудка 4 типа соответствуют низкодифференцированным солидным карциномам из мелких или средних клеток. Чаще встречаются у мужчин, очень редко ассоциированы с МЭН 1 (но не с хроническим атрофическим гастритом), к моменту постановки диагноза обычно достигают крупных размеров (более 4 см) и дают обширные метастазы. Прогноз неблагоприятный; примерно 2/3 пациентов умирают от метастазов в течение года с момента постановки диагноза.

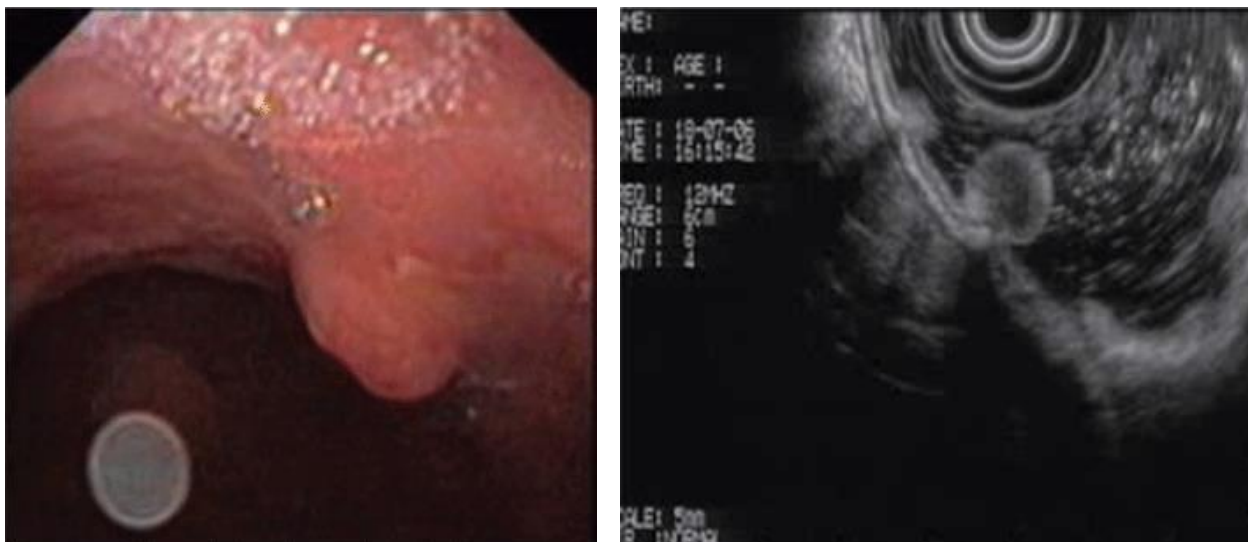
НЭО 12-перстной и тощей кишки составляют не менее 22% всех НЭО ЖКТ, обычно протекают бессимптомно, чаще встречаются у мужчин возрасте 50–60 лет. Выделяют 4 морфологических типа НЭО данной локализации: гастриномы, соматостатиномы, нефункционирующие серотонин-, гастрин- или кальцитонин-продуцирующие низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы. Чаще всего (до 2/3 опухолей) встречаются гастриномы, затем соматостатиномы, низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы очень редки и обычно локализованы в области Фатерова соска.

Методы инструментальной диагностики

➡ Эндоскопия. Опухоли 1 и 2 типов визуализируются как множественные мелкие (менее 1 см), хорошо выраженные образования

желтоватого цвета. Иногда они не обнаруживаются при рутинном ЭИ. Опухоли 3 типа обычно выглядят как крупные полипы.

➡ ЭУС ЭУС-критериями НЭО желудка являются: наличие гипоехогенного образования с четкими ровными контурами, гомогенной структуры, возможно – с гетероехогенными включениями (в случае больших размеров опухоли), исходящее из второго или третьего эхослоя (рис. 7). Характер распространения зависит от макроскопической формы новообразования. Также ЭУС применяется для определения глубины проникновения опухоли в стенку полого органа, оценки локальной распространенности процесса и состояния регионарных лимфоузлов.



а

б

*Рис. 7. Нейроэндокринная опухоль желудка
а – ФГДС, б – ЭУС.*

Лимфома. Лимфомы ЖКТ охватывают от 14% до 27% всех экстранодальных поражений и составляют от 1% до 15% всех злокачественных опухолей ЖКТ. Чаще всего поражается желудок (50–75%), сравнительно реже тонкая кишка (20–35%). Лимфомы толстой кишки наблюдаются в 5–10% случаев. Самыми редкими признаны первичные неходжкинские лимфомы пищевода (менее 0,1%).

Впервые высказали предположения о связи между хроническим воспалением слизистой оболочки желудка и развитием лимфомы в своих ис-

следованиях Brooks и Enterline. Авторы также предположили, что длительно текущие доброкачественные лимфоцитарные поражения со временем приводят к злокачественной трансформации. Isaacson и Wright акцентировали внимание на то, что большая часть первичных лимфом желудка развивается на фоне хронических гастритов, а также было установлено, что другие варианты экстранодальных лимфом также связаны с хроническими воспалительными процессами. В 1993 г. были представлены доказательства, что *H. pylori* играет важную роль в возникновении подгруппы лимфом желудка MALT-типа. По данным последних исследований 90% больных MALT-лимфомой инфицированы *H. Pylori*, который непосредственно и посредством цитокина вызывает пролиферацию Т-клеток и макрофагов, что сопряжено с высвобождением цитокинов (интерлейкина-2 и интерлейкина-6). Последние, в свою очередь, вызывают пролиферацию В-клеток, способствуют развитию лимфоидных фолликулов и агрегатов лимфоцитов в толще слизистой оболочки желудка.

Выделяют следующие типы лимфом желудка:

- Первичная;
- Вторичная;
- Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина);
- Неходжкинские лимфомы;
- Псевдолимфома (лимфоматоз желудка).

Так же как аденокарциномы, *первичная лимфома* локализуется в дистальной части желудка. Эндоскопическая картина первичных лимфом схожа с таковой при раке желудка. Выделяют язвенную, полиповидную, узловую, инфильтративную и смешанную формы (рис. 8). Инфильтративная диффузная лимфома поражает всю слизистую оболочку желудка и подслизистый слой. Отличительной чертой первичных лимфом является то, что они не связаны с поражением периферических лимфатических узлов и костного мозга. Большинство первичных лимфом желудка развиваются на фоне хронических

гастритов. Вторичная лимфома, как правило, представляет собой широко распространенный процесс и характеризуется мультицентричностью поражения стенок органа.

Лимфогранулематоз желудка обычно возникает в результате перехода процесса на его стенку с лимфатических узлов, расположенных рядом. Изолированное поражение желудка встречается редко.

Неходжкинская лимфома представляет собой хорошо дифференцированную опухоль разной степени злокачественности. Развитие данного заболевания связывают с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Псевдолимфома, составляющая около 10% лимфом желудка, относится к доброкачественным новообразованиям. Это желудочный лимфатоз, для которого характерна инфильтрация стенок желудка (слизистой оболочки и подслизистого слоя). Для псевдолимфомы метастазирование в лимфатические узлы не характерно. Псевдолимфома может сочетаться со злокачественной лимфомой.

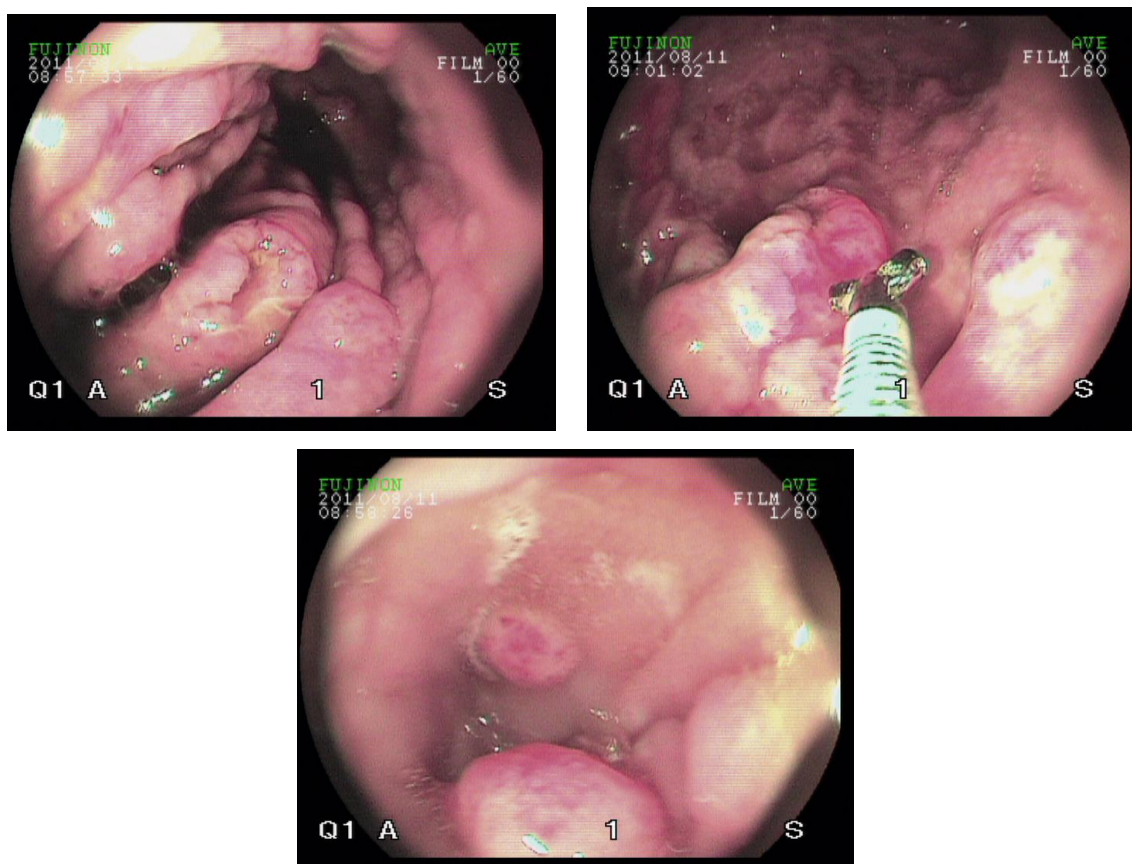


Рис. 8. ФГДС. Неходжкинская лимфома, смешанный тип.

Поражение желудка и 12-перстной кишки.

ЭУС-картина. При выполнении ЭУС необходимо определить глубину опухолевой инвазии, распространение опухоли в стенке желудка. Так, по данным исследования Малиховой О. А. и соавт. при экзофитной форме роста в 55,6% опухоль распространялась на слизистый и подслизистый слои стенки желудка, в 33,3% – на мышечный слой, и только в 11,1% случаев опухоль локализовалась в слизистом слое стенки желудка; при инфильтративной форме роста в 36,4% опухолевая инвазия ограничивалась слизистым и подслизистым слоями, в 27,2% распространялась на мышечный слой стенки желудка и в 36,4% выявлялась инвазия всех слоев желудочной стенки. При язвенном поражении в 33,3% опухолевая язва ограничивалась поражением слизистого и подслизистого слоев стенки желудка, а в 66,7% отмечалась инвазия мышечного слоя; при инфильтративно-язвенном поражении отмечалось более глубокое распространение опухолевого процесса, который пенетрировал все слои стенки желудка и «выходил» за пределы органа в 30,75%, прорастая серозную оболочку. Подобные изменения выявлены и при смешанной форме: в 50% опухоль прорастала все слои и в 25% распространялась и за пределы стенки желудка. При гастритоподобном варианте опухоль в 100% случаев ограничивалась инвазией слизистого и подслизистого слоев стенки желудка.

ЭУС также позволяет выявлять изменения в парагастральных лимфатических узлах и проводить дифференциальную диагностику обнаруженных изменений между гиперпластическими и метастатическими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случаях выявления СЭО при проведении эндоскопических или рентгенологических исследований верхних отделов ЖКТ или при подозрении на их наличие используется ряд неинвазивных диагностических методов: УЗИ, КТ, МРТ. Однако эти методы зачастую оказываются неинформативными для постановки точного диагноза. Преимущества применения ЭУС перед другими методами визуализации для уточняющей диагностики СЭО в настоящее время совершенно очевидны. ЭУС позволяет не только дифференцировать СЭО от экстраорганный компрессии стенки, но и точно определить слой стенки органа, из которого данное образование исходит, точную локализацию, а также ряд ЭУС-признаков, характерных для внутрстеночных образований. ЭУС может сопровождаться ЭУС-ТАБ для получения биопсийного материала и последующего морфологического исследования. Безопасность метода сопоставима с таковой у обычного ЭИ в белом свете (риск осложнений $< 0,05\%$ при диагностической ЭУС). В настоящее время ЭУС является методом выбора для визуализации и диагностики СЭО.

По совокупности клинико-эндоскопических и ЭУС-признаков возможно предположить вероятность злокачественности обнаруженного образования, определить дальнейшую тактику ведения пациента: динамическое наблюдение или соответствующая терапия.

**Классификация СЭО верхних отделов ЖКТ
согласно их локализации и распространенности**



**Дифференциальная диагностика СЭО,
основанная на ЭУС-характеристиках**

СЭО	ЭУС-слой	ЭУС-характеристики
<i>Доброкачественные СЭО</i>		
Лейомиома	2, 3 и/или 4-й	Гипоэхогенное образование
Липома	3	Гиперэхогенное образование
Кисты	3	Анэхогенное, округлое или овальное образование (3- или 5-слойная стенка предполагает наличие дупликационной кисты)
Эктопированная долька поджелудочной железы	2, 3 и/или 4-й	Гипоэхогенное или смешанной эхогенности образование (может присутствовать анэхогенная трубчатая (протоковая) структура)
Зернистоклеточная опухоль	2-й или 3-й	Гомогенное, гипоэхогенное тканевое образование с ровными контурами
Варикозно-расширенные вены	3-й	Анэхогенные, тубулярные, извитые структуры
Неврома, шваннома, ганглио-неврома	3-й или 4-й	Гипоэхогенное образование
<i>Злокачественные и потенциально злокачественные опухоли</i>		
ГИСО	4-й, редко 2-й	Гипоэхогенное образование (неровные контуры, эхогенные включения, анэхогенные участки – предположительный признак малигнизации)
Лимфома	2, 3 и/или 4-й	Гипоэхогенное образование
Карциноид	2-й и/или 3-й	Гипоэхогенное, гомогенное образование

Оценка риска злокачественности ГИСО в зависимости от размера, локализации, митотического индекса

Размер	Митотическое число	Риск злокачественности в зависимости от локализации, %			
		Желудок	Тощая, подвздошная кишка	12-перстная кишка	Прямая кишка
≤ 2 см	≤5 в 50 полях зрения	Нет (0)	Нет (0)	Нет (0)	Нет (0)
>2см, ≤ 5см	≤5 в 50 полях зрения	Очень низкий (1,9)	Низкий (4,3)	Низкий (8,3)	Низкий (8,5)
>5см, ≤10см	≤5 в 50 полях зрения	Низкий (3,6)	Средний (24)	Недостаточные данные	Недостаточные данные
>10 см	≤5 в 50 полях зрения	Средний (12)	Высокий (52)	Высокий (34)	Высокий (57)
≤ 2 см	>5 в 50 полях зрения	Нет (0)	Высокий (50)	Недостаточные данные	Высокий (54)
>2см, ≤ 5см	>5 в 50 полях зрения	Средний (16)	Высокий (73)	Высокий (50)	Высокий (52)
>5см, ≤10см	>5 в 50 полях зрения	Высокий (55)	Высокий (85)	Недостаточные данные	Недостаточные данные
>10 см	>5 в 50 полях зрения	Высокий (86)	Высокий (90)	Высокий (86)	Высокий (71)

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина.— 2007.— Т. 18. № 2 (прил. 1).—С. 156.
2. Значение эндосонографии и традиционной эзофагогастродуоденоскопии в диагностике абберантной поджелудочной железы и эпителиальных образований желудка / Т.Л. Силина [и др.]. // Клиническая эндоскопия.— 2006.— № 7.—С. 34 – 35.
3. Кащенко, В. А. Эндосонографическая диагностика неэпителиальных образований желудка / В.А. Кащенко, Е.А. Сишкова, Е.Г. Солоницын Е. Г. // Актуальные вопросы эндоскопии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/38-2012-god/dobrokachestvennye-i-zlokachestvennye-opukholi-zheludka/247-endosonograficheskaya-diagnostika-neepitelialnykh-obrazovaniy-zheludka.html> – дата доступа 24.08.2016
4. Клинические протоколы "Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований". Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 № 258.
5. Кузин, Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / Р.М. Кузин, А.В. Егоров // Практическая онкология.—2005.—Т.6 (4).—С. 206-212.
6. Старков, Ю. Г. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, А.В. Новожилова // Клиническая эндоскопия.—2010.—№2.—С. 30 – 38.
7. Эндосонографические критерии индолентных и агрессивных неходжкинских лимфом желудка / О.А. Малихова [и др.]// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.—2010.—№10.—С. 32-36.
8. ЭУС-бука. Руководство по эндоскопической ультрасонографии /А.М. Нечипай [и др.]. // Москва. Практическая медицина.—2013.

9. Accurate diagnosis of gastrointestinal (GI) submucosal (SM) lesions with endoscopic ultrasound (EUS) and histology / D.M. Zakai [et al.]. // The American journal of gastroenterology.—2000.—№ 95.—P. 2644
10. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study/ T. Rosch [et al.]// Scandinavian journal of gastroenterology.—2002.—№ 37.—P. 856-62.
11. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review / K. Kuraoka [et al.]. // Journal of clinical pathology.—2004.—№ 57(4).—P. 428 - 441.
12. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses / J.H. Hwang [et al.]. // Gastrointestinal endoscopy.—2005.—№ 62.— P. 202–208.
13. Arnold, R. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options / R. Arnold // Best practice & research. Clinical gastroenterology.—2005.—Vol. 19 (4).— P.491-505.
14. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration / D. O'toole [et al.]. // Gastrointestinal endoscopy.—2001. №53.—P.470 - 474.
15. Bornstein-Quevedo, L. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical and cell kinetic comparison / L. Bornstein-Quevedo, A. Gamboa-Domnguez // Human Pathology.—2001.—Vol. 32.—P. 1252-1256.
16. Brooks, J.J. Primary gastric lymphomas. A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review/ J.J. Brooks, H.T. Interline // Cancer.—1983.—№51(3).—P.701-711.
17. Cantor, M. J Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection / M. J. Cantor, R. E. Davila, and D. O. Faigel // Gastrointestinal endoscopy.—2006.—№64 P.—29–34.

18. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland / G. Tryggvason [et al.]. // Digestive diseases and sciences.—1990–2003.—№52.—P.2249–2253.
19. Crabtree, J. E. Immunologic aspects of Helicobacter pylori infection and malignant transformation of B cells / J. E. Crabtree, J. Spencer // Seminars in gastrointestinal disease.—1996.—V. 7.—P. 30–40.
20. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors / M. Mekky [et al.]. // Gastrointestinal endoscopy.—2010.—№71.—P. 913-919.
21. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy / J. Hedenbro [et al.] // Surgical endoscopy.—1991.—№5(1)—P. 20-23.
22. Endoscopic ultrasound features of protein-losing gastropathy with hypertrophic gastric folds / K. Hizawa [et al.]. // Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society.—2000.—№ 12.—P. 120.
23. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: predictive factors of accurate diagnosis and cost-minimization analysis of on-site pathologist / M. Pellise Urquiza [et al.]. // Gastroenterología y hepatología.—2007.—№30.—P. 319–324.
24. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria / P.-H. Zhou [et al.]. // Surgical Endoscopy.—2011.—Vol. 25 (9)—P. 2926–2931.
25. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors / A. Chak [et al.]. // Gastrointestinal endoscopy.—1997.—№ 45.—P. 468 -473.
26. Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor / T. Okai [et al.]. // Abdominal imaging.—2003.—№28.—P.301–303.
27. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield / P. S. Sepe [et al.]. // Gastrointestinal endoscopy.—2009.—№ 70.—P. 254-261.

28. Gastric lipomas—an update of clinical presentation, diagnosis, and treatment / F. Maderal [et al.]. // *The American journal of gastroenterology*.—1984.—№79.—P. 964 - 967.
29. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / P.G. Casali [et al.]. // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.—2008.—№19 (suppl. 2).—P. ii35–ii38.
30. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosonographic differentiation in relation to histological risk / S. W. Jeon [et al.]. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.—2007.—№ 22.—P. 2069–2075.
31. Gastrointestinal submucosal tumors: Evaluation with Endoscopic US / K. Kawamoto [et al.]. // *Radiology*.—1997.—№ 205.—P. 733-740.
32. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma / J. Parsonnet, S. Hansen, L. Rodriguez [et al.]. // *The New England Journal of Medicine*.—1994.—V.330(18).—P.1267–1271.
33. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach / K. Kawanowa [et al.]. // *Human Pathology*.—2006.—№37.—P.1527–1535.
34. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images / M.B. Kimmey [et al.]. // *Gastroenterology*.—1989.—№96.—P.433-441.
35. Hunt, G. C. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors / G.C. Hunt, A.E. Rader, D.O. Faigel // *Gastrointestinal endoscopy*.—2003.—№57.—P. 469–474.
36. 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// *Gastroenterology*.—2006.—№130(7).—P. 2217-2228.
37. Hypoechoic intramural tumor study: final report (abstract) / N. Nickl [et al.]. // *Gastrointestinal endoscopy*.—2002.—№55.—P. AB98.

38. Hypoechoic intramural tumor study: final report [Abstract] / N. Nickl [et al.]. // *Gastrointestinal endoscopy*.—2002.—№55.—AB 98.
39. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract / B. Brand [et al.]. // *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*.—2002.—№ 34.— P. 290 -297.
40. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs / M.J. Wiersema [et al.]. // *Gastrointestinal endoscopy*.—2002.—№56.—P.275-278.
41. Interobserver agreement for EUS in the evaluation and diagnosis of submucosal masses / F. Gress [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*.—2001.—№53(1).—P. 71-76.
42. Isaacson, P. Malignant lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma / P. Isaacson, D.H. Wright // *Cancer*.—1983.—V. 52.—P. 1410–1416.
43. Janssen, C. Endoscopic ultrasound of gastrointestinal subepithelial lesions / C. Janssen, C.F. Dietrich // *Ultraschall in der Medizin*.—2008.—№29 (3).— P. 236-256
44. Kulke, M.H. Clinical presentation and management of carcinoid tumors / M.H. Kulke// *Hematology/ oncology clinics of North America*.—2007.—№ 21.—P. 433-455.
45. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal / E. L. Bedard [et al.]. // *Surgical endoscopy*.—2006.—№20.—P.500–503.
46. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions // A. Agaimy [et al.]. // *The American journal of surgical pathology*.—2008.—№ 32.—P. 867–873.
47. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases

with long-term follow-up / M. Miettinen, L.H. Sobin, J. Lasota // The American journal of surgical pathology.—2005.—№ 29.—P. 52–68.

48. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology / M. Miettinen, M. Sarlomo - Rikala, J. Lasota // Human pathology.—1999.—№30.—P.1213–1220.

49. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis/ M. Miettinen, J. Lasota // Archives of pathology & laboratory medicine.—2006.—№130.—P. 1466–1478.

50. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites / M. Miettinen, J. Lasota // Seminars in diagnostic pathology.—2006.—№23.—P.70–83.

51. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations / A. Agaimy [et al.]. // The American journal of surgical pathology.—2007.—№31.—P. 113–120.

52. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines / G. D. Demetri [et al.]. // Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.—2007.—№5 (suppl. 2).— P. 1–29.

53. Pavic, T. The Role of Endoscopic Ultrasound in evaluation of gastric subepithelial lesions / T. Pavic, D. Hrabar, M. Duvnjak // Collegium antropologicum.—2010.—№34(2).—P.757-762.

54. Polkowski, M. Submucosal lesions / M. Polkowski, E. Butruk // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.—2005.—№15.—P. 33-54.

55. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound / P. Shah [et al.]. // Digestive Diseases and Sciences.—2009.— №54(6).—P.1265-1269.

56. Preliminary experience with an EUS-guided tru-cut biopsy needle compared with EUS-guided FNA / M.J. Levy [et al.]. // *Gastrointestinal endoscopy*.—2003.—№57.— P. 101-106.
57. Prospective multi-center evaluation of endosonography guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment / M.J. Wiersema [et al.]. // *Gastroenterology*.—1997.—№ 112.—P.1087 - 1095.
58. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of helicobacter pylori / A.C. Wotherspoon [et al.]. // *Lancet (London, England)*.—1993.—V.342.—P.575–577.
59. Rindi, G. The phenotype of gut endocrine tumors / G. Rindi, A. Ubiali, V. Villanacci // *Digestive & Liver Disease*.—2004.—№36(Suppl.1).—P.26-30.
60. Rindi, G. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics/ G. Rindi, C. Bordi // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*.—2005.—Vol.19(4).—P.519-534.
61. Rodrigues, S. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors / S. Rodrigues, D. Faigel.// *Current opinion in gastroenterology*.—2007.—№23.—P. 539-543.
62. Sakamoto, H. Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography / H. Sakamoto, M. Kitano, M. Kudo// *US National Library of Medicine National Institutes of Health [Электронный ресурс]*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998868> – дата доступа 28.08.2016
63. “Seedling” mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction / S. C. Abraham [et al.]. // *The American journal of surgical pathology*.—2007.—№ 31.— P. 1629–1635.
64. Tamm, E.P Imaging of neuroendocrine tumors / E. P. Tamm, E. E. Kim, C. S. Ng. // *Hematology/Oncology Clinics of North America*.—2007.—Vol.21(3).—P. 409–432.

65. Tumor mitotic rate, size, anlocation independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GisT) / R.P. Dematteo [et al.]. // Cancer.—2008.—№112.—P.608–615.

66. Xiang, Z. Helicobacter pylori host responses in peptic ulceration / Z. Xiang, M. Bugndi, R. Rappuoli // Lancet (London, England).—1993.—V.342.—P. 900–901.

Фото для обложки: электронный ресурс <http://morehealthy.ru/material/gde-nakhoditsya-zheludok-u-cheloveka-nekotorye-anomalii-3196.html> – дата доступа 28.08.2016