

На правах рукописи

ЛОЗОВАЯ ВАЛЕРИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРИТОПОДОБНОГО
ВАРИАНТА ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Малихова Ольга Александровна

Официальные оппоненты:

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федоров Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии научно-исследовательского института клинической хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита состоится «25» апреля 2024 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лимфомы относятся к группе гетерогенных злокачественных опухолей, развивающихся из лимфоидной ткани и поражающих различные системы организма. Основную долю пациентов с лимфомами, в 90% клинических наблюдений, составляют неходжкинские лимфомы (НХЛ), частота распространения которых во всем мире ежегодно растет и составляет не менее 10 – 12 тысяч новых случаев.

Наибольшую сложность в своевременной диагностике НХЛ представляют пациенты с экстранодальным характером поражения, на долю которых приходится, по данным разных авторов, от 24% до 48% всех НХЛ. Наиболее распространенной локализацией первичной опухоли при экстранодальном варианте поражения, в 38,7% наблюдений, является желудок.

В настоящее время не вызывает сомнений, что эндоскопический метод является ведущим в визуальной диагностике НХЛ желудка.

Как следует из самого определения, гастритоподобный вариант вызывает особые трудности в своевременной диагностике, так как визуальные проявления опухоли имитируют воспалительные изменения слизистой оболочки желудка – атрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), эрозивный и гиперпластический (болезнь Менетрие) гастрит. Макроскопический полиморфизм опухоли также вызывает трудности в проведении дифференциальной диагностики со злокачественными гастритоподобными поражениями желудка – ранние формы аденокарциномы, ранние и распространенные формы перстневидноклеточного рака, нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудка.

Появление новых методов уточняющей эндоскопической диагностики – осмотр в режимах узкоспектральной визуализации, близкого фокуса, оптического увеличения, сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, эндосонографического исследования, а так же методов получения биопсийного материала – эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и аспирационная тонкоигольная биопсия опухоли под контролем эндосонографического исследования, позволяют своевременно устанавливать диагноз первичных НХЛ желудка, проводить дифференциальную диагностику на этапе выполнения эндоскопического исследования, охарактеризовать саму опухоль (критерий T «Tumor») и регионарные лимфатические узлы (критерий N «Nodus»), а также осуществлять оценку эффективности лекарственной терапии.

Следует отметить высокую диагностическую ценность эндосонографического исследования в достоверном определении границ опухолевого поражения и выявлении важных дифференциально-диагностических признаков, характерных как для первичных, так и вторичных НХЛ желудка, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями желудка.

Отсутствие дифференциально-диагностических критериев, характерных для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, а также оптимального алгоритма эндоскопической диагностики являются одними из основных проблем некорректной интерпретации выявленных макроскопических изменений и несвоевременной установки диагноза, что приводит к диссеминации опухолевого процесса и неблагоприятному прогнозу для пациентов.

Цель исследования

Повышение качества эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.

Задачи исследования

1. Определить основные дифференциально–диагностические эндоскопические критерии, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.
2. Оценить эффективность комплексного эндоскопического исследования в диагностике гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на основании оценки чувствительности, специфичности и диагностической точности отдельных методов эндоскопической диагностики.
3. Разработать эндоскопическую классификацию гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на основании макроскопических особенностей опухоли.
4. Разработать и внедрить оптимальный алгоритм комплексной эндоскопической диагностики пациентов с подозрением на гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка.

Методология и методы исследования

1. В проспективном исследовании были проанализированы результаты комплексной эндоскопической и морфологической диагностики 142 пациентов с различными формами злокачественных гастритоподобных заболеваний желудка, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2019 по 2023 гг.

2. Все эндоскопические исследования проводились при помощи видеоэлектронных систем EVIS EXERA III CV 190 PLUS, а также EVIS EUS EU-ME 2 фирмы «Olympus», система Pentax и Fujinon ELUXEO VP-7000 фирмы «Fujifilm». Визуальный осмотр выполнялся видеогастроскопами GIF – HQ 180, GIF – HQ 185, GIF – HQ 190, GIF - H 180 фирмы Olympus (Япония), EG27-i10, EG-2990Zi фирмы Pentax (Япония) и видеогастроскопами «Fujifilm» EG-720R, EG-760R, EG-760Z (Япония). Для эндосонографического исследования были использованы видеоэхоэндоскопы фирмы «Olympus» GF-UM 160 с радиальным датчиком и изменяющейся частотой сканирования от 5 до 20 МГц и ультразвуковые зонды UM-2R-3 и UM-3R-3 с частотой сканирования 12,5 и 20 МГц, соответственно, и фирмы «Fujifilm» EG-580 UR с радиальным датчиком и изменяющейся частотой сканирования от 5 до 20 МГц. Видеозапись результатов визуального и эндосонографического осмотра регистрировалась с помощью системного видеочентра VISERA OTV – S7.

3. Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере Mac Os с созданием и анализом базы данных в компьютерной программе «Microsoft Excel».

4. Статистический анализ материала проводили с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 23). Различия между группами по категориальным параметрам оценивали с использованием таблиц 2x2, использовали точный тест Фишера для малых выборок, всегда использовали 2-сторонний критерий p .

5. Для оценки эффективности методов уточняющей эндоскопической диагностики и эндосонографического исследования определялись критерии чувствительности (Se), специфичности (Sp) и диагностической точности (Ac) с помощью программы Diagnostic test evaluation calculator.

6. Для повышения диагностической точности исследования с 55% до 90%, с мощностью исследования 80%, ошибкой 5% 1-го типа и 80% 2-го типа, в группу исследования необходимо было включить не менее 88 пациентов, по 22 пациента в каждой группе.

Научная новизна

В исследовании впервые на значительном клиническом материале с использованием новых современных методов уточняющей эндоскопической диагностики (осмотр в режимах узкоспектральной визуализации, близкого фокуса, оптического увеличения, сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, эндосонографическое исследование) будут определены основные дифференциально–диагностические критерии, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.

На основании результатов исследования будет разработан и обоснован оптимальный и эффективный алгоритм диагностики гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, позволяющий увеличить частоту выявления гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на ранней стадии опухолевого процесса, а так же провести дифференциальную диагностику со злокачественными гастритоподобными поражениями желудка.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного научного исследования позволят разработать оптимальный алгоритм и практические рекомендации по комплексной эндоскопической диагностике гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, что существенно увеличит частоту выявления гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на ранней стадии опухолевого процесса и приведет к улучшению отдаленных результатов лечения данной группы пациентов.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований пункт 3. Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении эндоскопического исследования всем пациентам, вне зависимости от направительного диагноза, а так же в группе пациентов с предположительным диагнозом гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, рекомендовано проведение комплексного эндоскопического исследования с применением всех современных методов уточняющей эндоскопической диагностики (осмотр в режимах узкоспектральной визуализации, близкого фокуса, оптического увеличения, сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, эндосонографическое исследование), согласно разработанному алгоритму.

2. В группе пациентов, которым по результатам комплексного эндоскопического исследования был установлен предварительный диагноз – гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, не подтвержденный по результатам морфологического исследования биоптатов, полученных методом щипцовой биопсии, рекомендовано проведение повторного эндоскопического исследования и получения морфологического материала методами глубокой щипцовой биопсии и эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРС) и частично подслизистого слоя.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу алгоритма комплексной эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом желудка, который используется в клинической работе отделения эндоскопического консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на научной конференции с участием отделения эндоскопического, отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, отделения абдоминальной онкологии №1, отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся «19» декабря 2023 года.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 4 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы. Работа иллюстрирована 68 рисунками и 35 таблицами. Библиографический указатель содержит 282 источника (43 отечественных и 239 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании были проанализированы результаты комплексной эндоскопической и морфо-иммунологической диагностики 142 пациентов с различными формами злокачественных гастритоподобных заболеваний желудка, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2019 по 2023 гг. (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от морфологического варианта опухоли

	Характеристика пациентов	Количество пациентов	%
Пол	Мужчины	54	38
	Женщины	88	62
Медиана возраста (от 1 до 100 лет)		70	
Диагноз	Первичные НХЛ желудка, гастритоподобный вариант:	43	30,3
	- MALT-лимфома	39	27,5
	- ДВКЛ	4	2,8
	Перстневидноклеточный рак (диффузный тип)	35	24,7
	Аденокарцинома	33	23,2
	Низкодифференцированная	8	5,64
	Умереннодифференцированная	10	7,04
	Высокодифференцированная	15	10,56
	Нейроэндокринные опухоли	31	21,8
	G1	17	12,0
G2	14	9,8	
	Всего	142	100

Всем пациентам была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режиме белого света, узкоспектральной визуализации, в режиме оптического увеличения в 145 раз, сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, сопровождающаяся

обязательным взятием биопсийного материала с целью морфологической верификации диагноза. В нашем исследовании эндоскопическая картина опухоли на этапе выполнения комплексного эндоскопического исследования оценивалась по нескольким параметрам 1) локализация; 2) мультицентричность поражения желудка; 3) макроскопический тип опухоли; 4) цвет опухоли; 5) участки депрессии в структуре опухоли; 6) наличие эрозий и рубцовых изменений в структуре опухоли; 7) характер изменений микрососудистого рисунка; 8) характер изменений ямочного рисунка; 9) наличие или отсутствие демаркационной линии; 10) эластичность и подвижность тканей желудка в зоне опухоли; 11) локализация, глубина инвазии опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов по данным эндосонографического исследования.

Основную группу исследования составили 43 пациента с морфо-иммунологически подтвержденным диагнозом первичных НХЛ желудка, в группу сравнения были включены пациенты с различными морфологическими вариантами злокачественных гастритоподобных поражений желудка, сопоставимых по численности с основной группой исследования, – 35 пациентов с перстневидноклеточным раком желудка, 33 – аденокарциномой желудка и 31 – нейроэндокринной опухолью желудка. В структуре пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом первичная НХЛ желудка преобладает морфо-иммунологический вариант MALT-лимфомы желудка (39 пациентов), относящийся к группе индолентных вялотекущих опухолей, характеризующийся более доброкачественным характером течения болезни.

В зависимости от макроскопического типа опухоли в исследование были включены: 43 пациента с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка, согласно классификации И.В. Поддубной и О.А. Малиховой (2010 г.); 68 пациентов с различными морфологическими вариантами рака желудка, из которых, согласно Парижской классификации неоплазий (2002 г.), у пациентов наиболее часто встречался приподнятый тип (0-IIa) раннего рака желудка (N=11; 7,7%) и тип 4 распространенного рака желудка (N=22;15,5%); 31 пациент с НЭО желудка, из которых, согласно классификации Ю.П. Кувшинова и И.Б. Перфильева (2012 г.), у пациентов в 9,8% случаев (N=14) определялась плоская сосудистая форма, в 7% (N=10) – полиповидная, в 4,9% (N=7) – бляшковидная формы.

В структуре пациентов с диагнозом первичные НХЛ желудка (N=43; 30,3%) преобладали пациенты женского пола – 76,7 % (N=33), тогда как мужского составили 23,3 % (N=10). Установка диагноза первичных НХЛ желудка происходила преимущественно у лиц в возрасте 61-70 лет, в отличие от пациентов из группы сравнения, у которых манифестация опухолевого процесса происходила вне зависимости от возраста пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка и с различными морфологическими вариантами злокачественных гастритоподобных поражений желудка по полу и возрасту

Морфологический вариант опухоли	Макроскопический тип опухоли, (N; %)	Использованные классификации
Первичные НХЛ желудка, гастритоподобный вариант: - MALT-лимфома - ДВКЛ	Гастритоподобный вариант (43; 30,3)	Классификация первичных НХЛ желудка, разработанная И.В. Поддубной и О.А. Малиховой, 2010 г.
Рак желудка - Аденокарцинома	Ранний рак желудка Тип 0 (4; 2,8) Тип 0-I (9; 6,3) Тип 0-II (2; 1,4) Тип 0-IIIa (9; 6,3) Тип 0-IIIb (3; 2,1) Тип 0-IIIc (5; 3,5) Тип 0-III (1; 0,7)	Парижская классификация неоплазий, 2002 г.
- ПКР	Ранний рак желудка Тип 0 (0; 0) Тип 0-I (1; 0,7) Тип 0-II (0; 0) Тип 0-IIIa (2; 1,4) Тип 0-IIIb (0; 0) Тип 0-IIIc (1; 0,7) Тип 0-III (1; 0,7) Распространенный рак желудка Тип 1 (2; 1,4) Тип 2 (0; 0) Тип 3 (6; 4,2) Тип 4 (22; 15,5) Тип 5 (0; 0)	Парижская классификация неоплазий, 2002 г.
НЭО - G1 - G2	Полиповидная форма (10 7,0) Бляшковидная форма (7; 4,9) Плоская сосудистая форма (14; 9,8) Инфильтративная (0;0)	Классификация, разработанная Ю.П. Кувшиновым и И.В. Перфильевым, 2012 г.

Медиана возраста пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка вне зависимости от пола составила 62 года. У женщин медиана возраста – 65 лет, у мужчин – 45 лет.

В связи с преобладанием морфо-иммунологического варианта MALT-лимфомы желудка у пациентов из основной группы исследования, патогенез развития которой сопряжен с инфекцией *H. pylori*, всем пациентам было выполнено дополнительное цитологическое исследование препаратов измененной слизистой оболочки желудка для определения наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

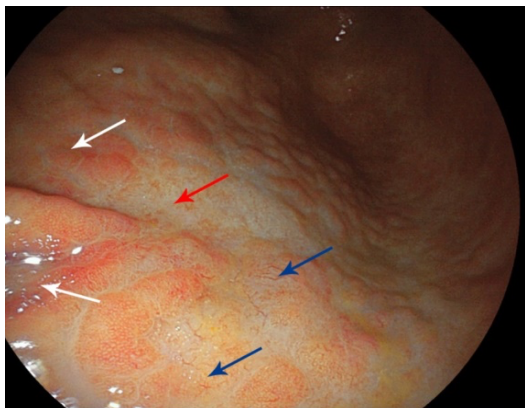
Основной задачей нашего исследования является анализ макроскопической картины опухоли у 43 пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка и выявление дифференциально-значимых критериев, позволяющих на этапе выполнения ЭГДС заподозрить наличие опухолевого процесса и провести предварительную дифференциальную диагностику с другими злокачественными гастритоподобными поражениями желудка – ПКР, аденокарциномой и НЭО желудка.

Также в исследовании осуществляется **оценка** чувствительности (доля лиц с положительным результатом теста в группе с наличием определяемой патологии), специфичности (доля лиц с отрицательным результатом теста в группе с отсутствием определяемой патологии) и диагностической точности (сумма истинноположительных и истинноотрицательных результатов теста, делённая на общее количество результатов) отдельных дополнительных уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режиме белого света (WLI), узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), в режиме оптического увеличения (ME-WLI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan), и эндосонографического исследования (EUS), с целью разработки оптимального **алгоритма** проведения эндоскопического исследования у пациентов с подозрением на наличие гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.

Результаты исследования

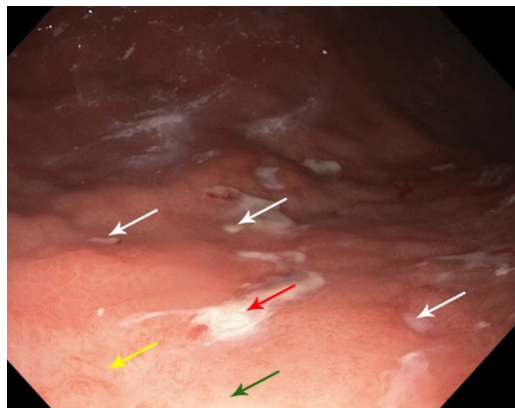
В зависимости от особенностей макроскопической картины опухоли все пациенты с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка были разделены на 4 группы:

- 1) первичные НХЛ желудка **по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*** (N=10; 23,25%) (Рисунок 1);
- 2) первичные НХЛ желудка **по типу эрозивного гастрита** (N=10; 23,25%) (Рисунок 2);
- 3) первичные НХЛ желудка **по типу гиперпластического гастрита** (N=8; 18,6%) (Рисунок 3);
- 4) первичные НХЛ желудка **по типу комбинированного гастрита**, сочетающего в себе признаки, характерные для разных макроскопических типов гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка (N=15; 34,9%) (Рисунок 4, Таблица 3).



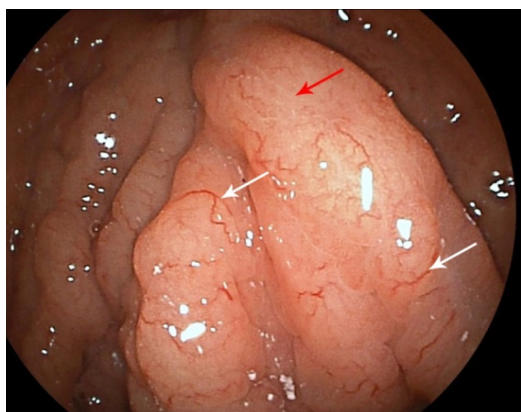
Белые стрелки – участки опухолевой инфильтрации насыщенно розового цвета; красная стрелка – атрофические изменения; синие стрелки – микрососудистый рисунок «древовидного типа»

Рисунок 1 – Гастритоподобный вариант первичной НХЛ желудка по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, при осмотре в режиме узкоспектральной визуализации (LCI)



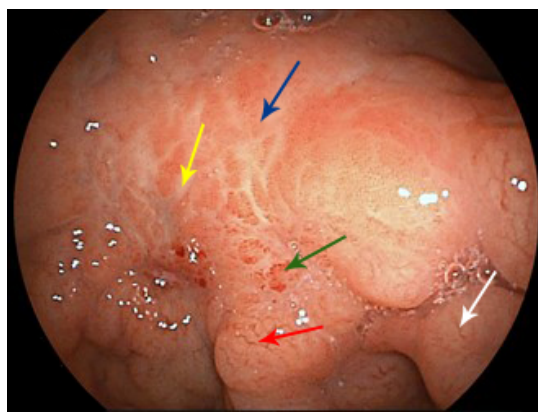
Белые и красная стрелки – множественные эрозии; желтая стрелка – микрососудистый рисунок «древовидного типа»; зеленая стрелка – атрофические изменения

Рисунок 2 – Гастритоподобный вариант первичной НХЛ желудка по типу эрозивного гастрита, при осмотре в режиме белого света (WLI)



Белые стрелки – микрососудистый рисунок «древовидного типа»; красная стрелка – деструкция желудочных «ямок»

Рисунок 3 – Гастритоподобный вариант первичной НХЛ желудка по типу гиперпластического гастрита, осмотр в режиме белого света (WLI)



Синяя стрелка – атрофические изменения; желтая – рубцовые изменения; красная – «древовидный тип» микрососудистого рисунка; зеленая – недифференцируемый тип микрососудистого рисунка

Рисунок 4 – Гастритоподобный вариант первичной НХЛ желудка по типу комбинированного гастрита, осмотр в режиме белого света (WLI)

Таблица 3 – Частота распределения пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка в зависимости от макроскопического типа опухоли

Макроскопический тип опухоли при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка	Абс.	%
по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией <i>H. pylori</i>	10	23,25
по типу эрозивного гастрита	10	23,25
по типу гиперпластического гастрита	8	18,6
по типу комбинированного гастрита	15	34,9
ВСЕГО	43	100

При осмотре в режиме белого света (WLI) наиболее часто опухоль определялась в виде **мелкобугристой плосковозвышающейся инфильтрации** (N=38; 88,4%), с **неравномерной гиперемированной поверхностью** (N=39; 90,7%), реже – в виде плоской не возвышающейся над поверхностью слизистой оболочки опухолевой инфильтрации (N=4; 9,3%) или полиповидного образования (N=1; 2,3%), с бледно-розового цвета поверхностью (N=4; 9,3%). Так же, в зависимости от макроскопического типа опухоли, в структуре опухоли определялись белесоватые изменения поверхности – **рубцовые или атрофические** (N=23; 53,5%), единичные точечные (N=2; 4,6%) и **множественные точечные и линейные эрозии** (N=25; 58,1%). Особенно следует отметить, что сочетание признаков, характерных для первичных НХЛ желудка по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, эрозивного и гиперпластического гастрита, было отмечено у 15 пациентов (34,9 %).

Также при осмотре в режиме белого света (WLI) в 100% наблюдений (N=43) отмечалась **мультицентричность поражения** желудка в виде чередования участков опухолево-измененной слизистой оболочки с визуально интактной слизистой оболочкой, свободной от опухоли. При осмотре в режимах оптического увеличения и белого света (ME-WLI), а также сочетанного осмотра в режимах близкого фокуса, оптического увеличения и узкоспектральной визуализации (Close focus mode-NBI/BLI/LCI/i-scan, ME- NBI/BLI/LCI/i-scan) в 100% наблюдений (N=43) в структуре опухоли определялись **множественные точечные участки микродепрессий**, не сливающиеся между собой, придающие неравномерный и разрыхленный рельеф поверхности опухоли.

При осмотре в режиме узкоспектральной визуализации LCI, вне зависимости от макроскопического типа гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, участки опухолевой инфильтрации приобретали более **насыщенный розовый** (N=35; 81,4%) или **малиново-фиолетовый цвет** (N=8; 18,6%) по сравнению с окружающей, свободной от опухоли

слизистой оболочкой. В участках инвазии опухоли в подслизистый слой и мышечный слой стенки желудка (N=25; 58,1%) опухолевая ткань приобретала **белесовато-желтый оттенок**. Окрашивание микрососудов в структуре опухоли было различным в зависимости от диаметра сосудов: **микрососуды небольшого диаметра** приобретали **красный** оттенок, более **крупные – фиолетовый цвет**. Ввиду более выраженной цветовой контрастности поверхности опухоли, в сравнении с осмотром в режиме WLI, метод позволял более точно определять границы опухолевого поражения.

Вне зависимости от макроскопического типа опухоли гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка наиболее **часто определялся в антральном отделе** (N=22; 51%) и теле желудка (N=11; 26%), реже – в нижней трети тела и антральном отделе (N=6; 14%) и в субкардиальном отделе (N=4; 9%) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Распределение пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка в зависимости от локализации и макроскопического типа опухоли

Оценка изменений микрососудистого рисунка в структуре опухоли была возможна лишь при применении уточняющих методов эндоскопического исследования – осмотра в режимах узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и оптического увеличения и/или близкого фокуса (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan; Close focus mode-NBI/BLI/LCI/i-scan) и в единичных клинических наблюдениях (N=9; 20,9%) при осмотре в режимах белого света (WLI) и/или оптического увеличения и белого света (ME-WLI).

У пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка отмечались три основных варианта изменений микрососудистого рисунка: 1) **древовидный тип микрососудистого рисунка**, напоминающий ствол дерева с отходящими от него ветками, характеризующийся множественными извитыми ангулированными микрососудами, разного диаметра (N=34; 79,1%); 2) **линейный тип** – наличие в структуре опухоли

единичного/единичных кровенаполненных микрососудов линейной формы (N=9; 20,9%) и 3) **не дифференцируемый тип** микрососудистого рисунка, встречающийся только в сочетании с 1-м (N=25; 58,1%) и 2-м типами изменений микрососудистого рисунка (N=2; 4,6%). Вне зависимости от макроскопического типа опухоли отмечалось диффузное неравномерное распределение патологически измененных микрососудов в структуре опухоли (N=43; 100%).

Для оценки архитектоники ямочного рисунка в зоне опухоли осмотр поверхности как измененных, так и неизмененных участков слизистой оболочки желудка осуществлялся с применением всех методов уточняющей эндоскопической диагностики, однако наибольшая диагностическая ценность в определении характерных изменений ямочного рисунка в структуре опухоли при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка была отмечена при осмотре в режимах узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), в режиме близкого фокуса (Close focus mode) и оптического увеличения (ME-WLI), а также сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации близкого фокуса и увеличения (Close focus mode-NBI/BLI/LCI/i-scan; ME-NBI/BLI/LCI/i-scan).

У пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка отмечались **три основных варианта изменений архитектоники ямочного рисунка**: 1) изменения по типу **«воздушного шара»**, при котором отмечалось расширение «ямок», приобретающих вид овальных и округлых паттернов, с четкими дифференцируемыми контурами (N=33; 76,7%); 2) **деструкция желудочных «ямок»** – потеря контуров паттернов, расширение желудочных полей, слияние нескольких «ямок» в единую не дифференцируемую площадку (N=43; 100%) и 3) **атрофические и рубцовые изменения**, белесоватого цвета (N=25; 58,1%), встречающиеся только в сочетании с 1-м или 2-м типом изменений ямочного рисунка. Следует отметить, что сочетанное изменение ямочного рисунка по типу «воздушного шара» и деструкции желудочных полей было отмечено у 43 пациентов, а изолированное изменение архитектоники ямочного рисунка по типу деструкции желудочных «ямок» – лишь у 10 пациентов (23,25%). Атрофические и рубцовые изменения ямочного рисунка в структуре опухоли носят дополнительный характер и не могут выступать в качестве основного дифференциально-диагностического признака, в отличие от 1- и 2-го типов изменений архитектоники ямочного рисунка. Так же следует отметить, что четкой демаркационной линии, выступающей в качестве границы между измененным эпителием в зоне опухоли и интактной слизистой оболочкой у пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка, отмечено не было.

В исследовании мы также оценивали эластичность, подвижность и контактную ранимость тканей опухоли при пальпации стенок желудка биопсийными щипцами. При инструментальной

пальпации в 100% наблюдений (N=43) отмечались **сохранение подвижности тканей в зоне опухоли, ее мягкость и повышенная контактная кровоточивость.**

При **эндосонографическом** исследовании, вне зависимости от макроскопического типа гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, в 100 % наблюдений (N=43) опухоль определялась в виде **гипоэхогенного неравномерного утолщения** стенок желудка от 4 до 12 мм в виде чередования участков измененных утолщенных слоев стенок и неизмененных дифференцируемых слоев стенок желудка, что указывает на мультицентричный характер поражения. В 100% наблюдений опухоль исходила **из глубоких слоев слизистой оболочки** и распространялась в пределах слизистой оболочки (N=18; 41,9%), подслизистого слоя (N=16; 37,2%) и в редких случаях (N=9; 20,9%) распространялась на мышечный слой стенки желудка, **с сохранением пятислойной дифференцируемой структуры слоев** стенок желудка. При распространении опухоли на мышечный слой стенки желудка и при макроскопическом типе гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка по типу комбинированного гастрита, морфологически соответствующий ДВКЛ, характеризующейся агрессивным клиническим течением болезни, отмечались измененные увеличенные парагастральные лимфатические узлы (ЛУ), округлой формы, с гипоэхогенной однородной структурой, размерами до 15 мм в диаметре. В остальных клинических наблюдениях, морфологически соответствующие MALT-лимфоме желудка (N=39; 90,7%), **измененные и/или увеличенные парагастральные ЛУ не определялись.**

По результатам цитологического исследования биоптатов опухолевой ткани, **инфекция H. pylori** была обнаружена лишь у 12 из 43 пациентов (28%) с MALT-лимфомой желудка, что ставит **под сомнение ведущую роль** инфекции H. pylori в патогенезе развития **первичных НХЛ желудка** (Рисунок 6).

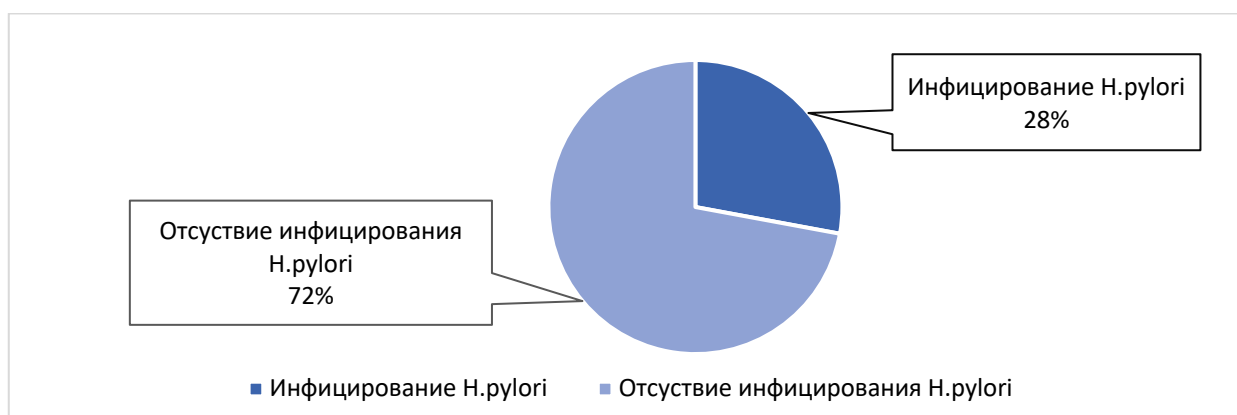


Рисунок 6 – Распределение пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка в зависимости от инфицирования H. pylori

При сравнении чувствительности, специфичности и диагностической точности отдельных методов уточняющей эндоскопической диагностики в определении дифференциально-значимых критериев, характерных для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, наибольшие показатели были отмечены при дополнении стандартного эндоскопического исследования осмотрами в режимах узкоспектральной визуализации и сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan), однако данные методы диагностики не могут использоваться изолированно, а должны выступать в качестве этапов диагностического алгоритма (Таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Сравнение диагностической ценности метода сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения в определении изменений ямочного рисунка при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка

Метод эндоскопического исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Осмотр в режиме белого света (WLI)	30,2	90,9	72,54
Осмотр режимах узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan)	88,4	96,0	93,0
Осмотр режиме близкого фокуса (Close focus mode)	100,0	90,9	93,7
Осмотр в режиме оптического увеличения (ME-WLI)	100,0	90,9	93,7
Сочетанный осмотр в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan)	100,0	90,9	93,7

Таблица 5 – Сравнение диагностической ценности метода сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения в определении изменений сосудистого рисунка при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка

Метод эндоскопического исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Осмотр в режиме белого света (WLI)	20,93	86,87	66,9
Осмотр режимах узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan)	81,4	90,91	88,03
Осмотр режиме близкого фокуса (Close focus mode)	41,86	89,9	75,35
Осмотр в режиме оптического увеличения (ME-WLI)	51,16	81,82	72,54

Сочетанный осмотр в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan)	100,0	90,91	93,66
--	-------	-------	-------

В связи с особенностями распространения опухолевой инфильтрации при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка преимущественно по глубоким слоям слизистой оболочки и подслизистому слою несовпадение границ опухолевого поражения при осмотре в режиме белого света (WLI), проведении комплексного эндоскопического исследования с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики и результатов эндосонографического исследования составили 79,1%, 58,1% и 2,3% наблюдений, соответственно, в связи с чем метод эндосонографического исследования, характеризующийся большей диагностической точностью, может быть рекомендован как обязательный в алгоритме диагностики пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с гастритоподобным вариантом первичных НХЛ желудка в зависимости от макроскопического типа опухоли и границ опухолевого поражения

Метод эндоскопического исследования	Макроскопический тип опухоли	Совпадение границ	
		абс	%
Осмотр в режиме белого света	по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией <i>H.pylori</i>	0/10	0
	по типу эрозивного гастрита	0/10	0
	по типу гиперпластического гастрита	2/8	25
	по типу комбинированного гастрита	5/15	33,3
Комплексное эндоскопическое исследование с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики *	по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией <i>H.pylori</i>	2/10	20
	по типу эрозивного гастрита	3/10	30
	по типу гиперпластического гастрита	6/8	75
	по типу комбинированного гастрита	14/15	93,3

Эндоскопическое исследование	по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией <i>H. pylori</i>	10/10	100
	по типу эрозивного гастрита	9/10	90
	по типу гиперпластического гастрита	8/8	100
	по типу комбинированного гастрита	15/15	100

*Примечание: к уточняющим методам эндоскопической диагностики относили: осмотр в режиме узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), близкого фокуса (Close focus mode), оптического увеличения (ME-WLI) и сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan)

При анализе пациентов с диагнозом гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка, информативность первичной щипцовой биопсии составила 67,4% (N=29). В 32,6% наблюдений (N=14) производилось повторная биопсия методом глубокой ступенчатой биопсии, информативность которой составила 25,6% (N=11). В 7,0% наблюдений (N=3) потребовалось проведение биопсии методом ЭРС и частично подслизистого слоя, информативность которой составила 7,0% (N=3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что несоответствие результатов первичного морфологического исследования и результатов эндоскопической диагностики отмечалось в 32,6% наблюдений, однако при последующих морфологических исследованиях биопсийного материала, полученного методами глубокой ступенчатой биопсии и ЭРС и частично подслизистого слоя, диагноз первичных НХЛ желудка был подтвержден, что указывает на высокую диагностическую ценность комплексной эндоскопической диагностики.

По результатам комплексного эндоскопического исследования изменение предварительно установленного диагноза в сравнении с результатами морфологического исследования произошло в 20,9% наблюдений (N=9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ является основным методом инструментальной диагностики злокачественных новообразований желудка, позволяющее на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии оценить визуальную картину как измененных, так и неизмененных участков слизистой оболочки желудка, заподозрить наличие неопластического процесса в стенке желудка, установить предварительный диагноз и провести

дифференциальную диагностику между различными поражениями желудка, а также получить биоматериал для гистологической и цитологической верификации диагноза, проведения дополнительных молекулярно-биологических исследований, иммунофенотипирования опухоли и цитогенетического анализа.

Современные методы уточняющей эндоскопической диагностики (NBI, BLI, LCI, i-scan; Close focus mode; Close focus mode-WLI; ME-WLI; ME-NBI/BLI/LCI/i-scan; EUS) позволяют обнаружить минимальные изменения архитектоники ямочного и сосудистого рисунков слизистой оболочки и частично подслизистого слоев стенки желудка, на основании которых становится возможным обнаружение злокачественного процесса на ранней стадии болезни. Данные критерии – характерные изменения ямочного и микрососудистого рисунков, относятся к группе основных дифференциально-значимых признаков, позволяющих на этапе эндоскопического исследования проводить дифференциальную диагностику между различными морфологическими вариантами злокачественных поражений желудка и, как результат, установить предварительный эндоскопический диагноз.

На основании комплексного эндоскопического исследования с применением всех методов уточняющей эндоскопической диагностики нами была разработана эндоскопическая макроскопическая классификация гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка, выявлены основные дифференциально-значимые признаки макроскопической картины опухоли, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка (Таблица 7), позволяющие установить диагноз на ранней стадии опухолевого процесса и провести дифференциацию с другими морфологическими вариантами злокачественных гастритоподобных поражений желудка, и разработан оптимальный алгоритм комплексной эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.

Таблица 7 – Основные эндоскопические дифференциально-значимые признаки, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка

Основные эндоскопические дифференциально-значимые признаки, характерные для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка	Особенности эндоскопической картины опухоли, характерные для всех макроскопических форм гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка
Макроскопический тип опухоли	плосковозвышающаяся опухолевая инфильтрация (N=38; 88,38%); не возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки (N=4; 9,3%); полиповидный тип (N=1; 2,32%)

Локализация	антральный отдел (N=28; 65,0%); тело желудка (N=11; 25,6%); проксимальный отдел желудка (N=4; 9,3%)
Мультицентричность поражения	чередование участков визуально измененной и неизмененной слизистой оболочки (N=43; 100%)
Демаркационная линия	отсутствие четкой демаркационной линии при осмотре в режимах NBI/BLI, LCI (N=43; 100%)
Участки микродепрессии в структуре опухоли	множественные точечные участки микродепрессий в структуре опухоли, доступные при осмотре в режиме ME- WLI, ME-NBI/BLI, ME-LCI (N=43; 100%)
Изменения в структуре опухоли	рубцовые изменения (N=23; 53,48%), эрозированные участки (N=25; 58,15%)
Изменения ямочного рисунка	по типу «воздушного шара» (N=33; 76,75%) и деструкции желудочных «ямок» (N=43; 100%)
Изменения сосудистого рисунка	«древовидный тип» (N=34; 79,0%), линейный (N=9; 20,9%) и не дифференцируемый (в сочетании с остальными типами) (N=25; 58,14%)
Подвижность, и эластичность тканей	сохранение подвижности и эластичности опухолевой ткани и ее повышенная контактная кровоточивость при инструментальной пальпации (N=43; 100%)
Эндосонографическая картина	локализация опухоли в пределах слизистой и подслизистого слоев стенок желудка (N=34; 79,0%), распространение опухоли на мышечный слой (N=9; 20,93%), гипоэхогенная структура (N=43; 100%); без МТС-измененных регионарных ЛУ (N=39; 90,7%)

Алгоритм эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных НХЛ представлен на рисунке 7.

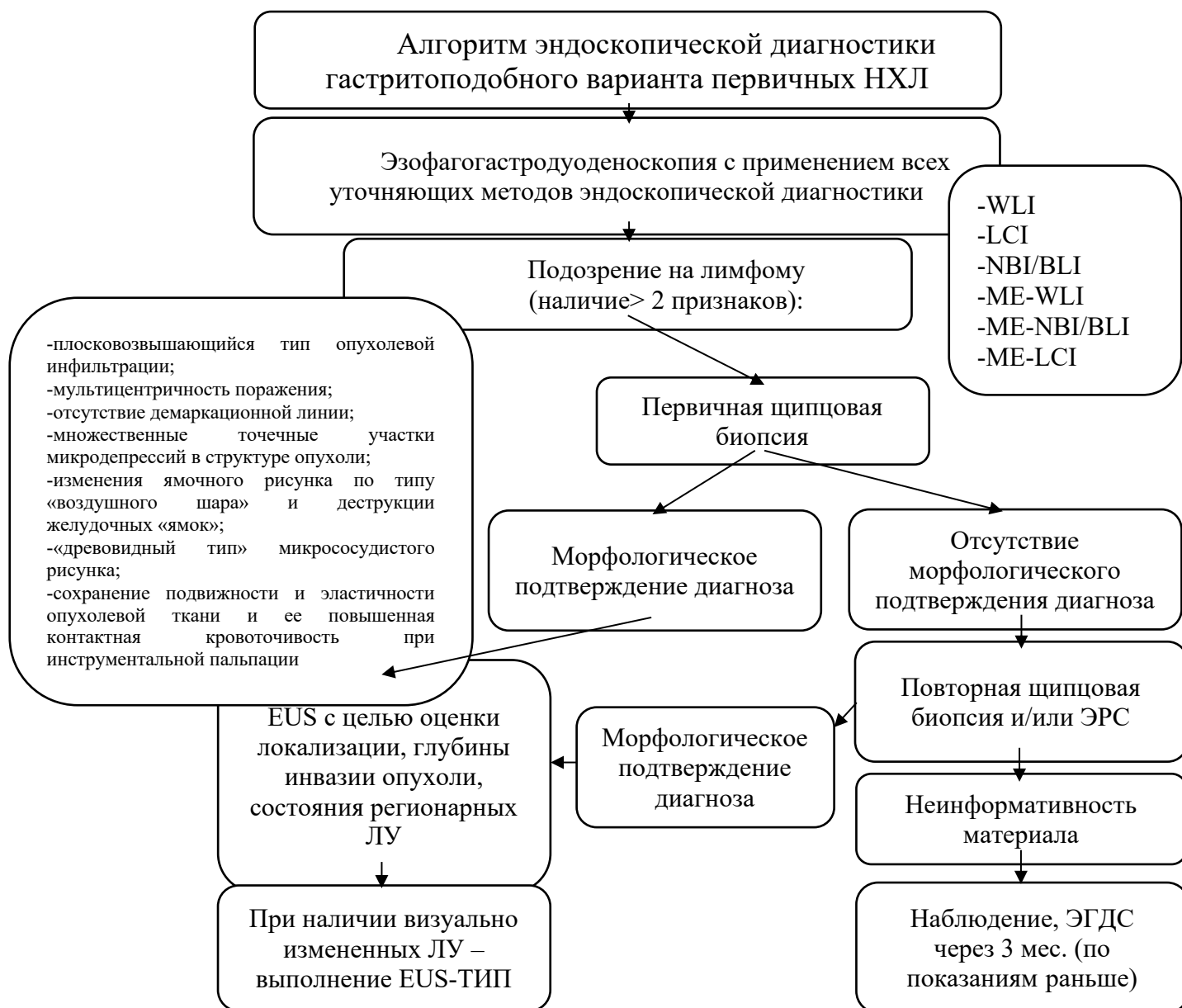


Рисунок 7 – оптимальный алгоритм комплексной эндоскопической диагностики гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка

Таким образом, проведение комплексного эндоскопического исследования с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режиме белого света (WLI), узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), в режиме близкого фокуса (Close focus mode) и оптического увеличения (ME-WLI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan) и эндосонографическое исследование (EUS), позволяют своевременно установить диагноз гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка на ранних стадиях болезни, а также провести дифференциальную диагностику на этапе выполнения эндоскопического исследования с заболеваниями желудка опухолевой и неопухолевой этиологии.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическими дифференциально-значимыми диагностическими критериями гастритоподобного варианта НХЛ желудка являются: плосковозвышающийся тип опухолевой инфильтрации; мультицентричность поражения; отсутствие демаркационной линии; множественные точечные участки микродепрессий в структуре опухоли; изменения ямочного рисунка по типу «воздушного шара» и деструкции желудочных «ямок»; «древовидный тип» микрососудистого рисунка; сохранение подвижности и эластичности опухолевой ткани и ее повышенная контактная кровоточивость при инструментальной пальпации.

2. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность стандартного – осмотр в режиме белого света (WLI) и комплексного эндоскопического исследования составили 20,9%, 86,9% и 66,9% и 100,0 %, 90,9% и 93,7% соответственно, что обуславливает необходимость проведения именно комплексной эндоскопической диагностики пациентов.

3. Для гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка характерны следующие макроскопические формы: 1) первичные НХЛ желудка по типу атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H.pylori*; 2) первичные НХЛ желудка по типу эрозивного гастрита; 3) первичные НХЛ желудка по типу гиперпластического гастрита и 4) первичные НХЛ желудка по типу комбинированного гастрита, сочетающего в себе признаки, характерные для разных макроскопических форм гастритоподобного варианта первичных НХЛ желудка.

4. Не информативность первичной стандартной щипцовой биопсии в морфологической верификации диагноза MALT-лимфома и ДВКЛ составила 32,6%, что обусловлено особенностями локализации опухоли в глубоких участках слизистого и подслизистого слоев стенки желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При подозрении на гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка необходимо выполнение комплексного эндоскопического исследования по разработанному на основании сравнительного анализа алгоритму с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режиме белого света (WLI), узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI, i-scan), в режиме близкого фокуса (Close focus mode) и оптического увеличения (ME-WLI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения (ME-NBI/BLI/LCI/i-scan) и эндосонографическое исследование (EUS). Эндоскопическое исследование должно сопровождаться обязательным взятием биопсийного материала для морфо-иммунологической верификации диагноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение особенностей макроскопической эндоскопической картины опухоли при гастритоподобном варианте первичных НХЛ желудка требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжать изучение особенностей макроскопической картины опухоли при гастритоподобном варианте первичных НХЛ с целью поиска новых статистически-значимых эндоскопических критериев, характерных для данной группы неоплазий;
- оценить эффективность разработанного алгоритма комплексного эндоскопического исследования в диагностике и дифференциации гастритоподобного варианта первичных НХЛ с другими злокачественными и неспецифическими гастритоподобными поражениями желудка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лозовая, В.В. Эндоскопическая дифференциальная диагностика гастритоподобной формы первичных неходжкинских лимфом и нейроэндокринных опухолей желудка / В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян, А.Г. Малихов, О.А. Гусарова // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т.13. – №2. – С. 27-37.

2. Лозовая, В.В. Эндоскопическая семиотика гастритоподобной формы первичных неходжкинских лимфом желудка / В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т.16. – №4. – С. 380-386.

3. Лозовая, В.В. Эндоскопические критерии ранней дифференциальной диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом и рака желудка / В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян О.А. Гусарова // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – №3. – С. 357-364.

4. Бакулин, И.Г. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение / И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, С.Л. Воробьев, Е.А. Попова, О.А. Малихова, П.А. Зейналова, Т.А. Ильчишина, В.В. Лозовая, Ф.М. Аббасбейли // Онкогематология. – 2019. – Т.14. – №3. – С. 23-37.