

Отделение
патологической
анатомии ГУ МНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Москва

Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Д. б. н. Л.Е. Гуревич, к. м. н. Н.А. Корсакова

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут развиваться в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), легких, тимусе, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах, коже (1). По своему происхождению нейроэндокринные (эндокринные) опухоли пищеварительного тракта можно разделить на опухоли желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ)

НЭО соответственно своему эмбриональному происхождению делятся на опухоли верхней (карциномы легких, тимуса, желудка и двенадцатиперстной кишки), средней (аппендикса, подвздошной, тощей и проксимальной кишки) и нижней (дистальной части толстой и прямой кишки) кишки. Эффект применения химиотерапии (ХТ) в случае нерезектабельных и метастазирующих НЭО зависит как от их функциональной активности (клинического синдрома), так и от степени злокачественности опухоли или ее биологического потенциала. Важнейшими критериями злокачественного потенциала НЭО, определяющими степень их злокачественности (Grade¹), считают

степень дифференцировки опухоли (высокодифференцированные, низкодифференцированные), наличие инвазии сосудов и нервов, некрозов, высокую митотическую и пролиферативную активность клеток опухоли.

Степень дифференцировки и степень злокачественности (Grade) опухоли

В 2000 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [2] была принята классификация НЭО ЖКТ и ПЖ, где эти опухоли разделены на 3 основные группы: 1) высокодифференцированные опухоли, доброкачественные и неопределенной степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие); 2) высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие); 3) низкодифференцированные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности (мелко- и крупноклеточные эндокринные карциномы); 4) смешанные экзо-эндокринные карциномы. В настоящее время Европейской ассоциацией по нейроэндокринным опухолям (ENETS) предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы – G1, G2, G3 (табл. 1). В соответствии с этим в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ, а в группу G3 –

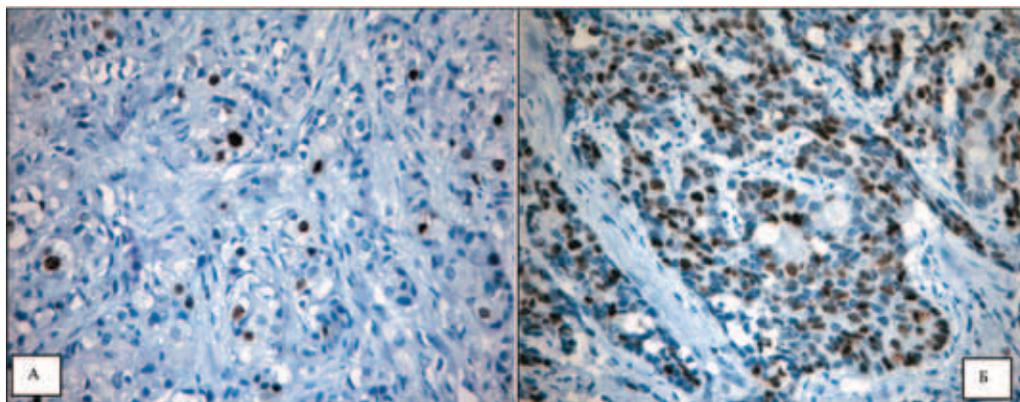


Рис. 1. А. Низкая пролиферативная активность (Ki67 = 8%) в высокодифференцированной нейроэндокринной карциноме желудка. Б. Высокая пролиферативная активность (Ki67 > 50%) в низкодифференцированной нейроэндокринной карциноме желудка



Таблица 1. Критерии злокачественности НЭО ЖКТ

Степень злокачественности опухоли	СД	Метастазы	Размер опухоли	ИС	МТ	Ki67 (%)*
Доброкачественные	ВД	-	≤1	-	<2	≤2
Доброкачественные и низкой степени злокачественности	ВД	-	≤2	-		≤2
Низкой степени злокачественности	ВД	+	>2	+	>20	>2-20
Высокой степени злокачественности	НД	+	Любой	+	2-20	>20

СД – степень дифференцировки опухоли; ИС – инвазия сосудов; МТ – количество митозов в 10 РПЗ, *определение индекса Ki67 производится в процентах как среднее значение числа меченых ядер на 100 ядер опухолевых клеток (при подсчете 1000-2000 опухолевых клеток).

Таблица 2. Типы НЭО ПЖ (цитир. по Halfdanson TR. и соавт., 2008).

Тип опухоли	Случаев в год	% от всех НЭО ПЖ	Возраст	Злокачественные	Локализ. в ПЖ (%)	При МЭН-1(%)
Инсулинома	0,7-4	30-45	30-60	5-10	>95	4-8
Гастронома	0,5-4	16-30	20-70	40-90	25-70	12-22
ВИПома	0,1-0,6	<10	20-80	>50	75-90	6-11
Глюкагонома	≤0,1	<10	40-60	>50	>95	5-13
Соматостатинома	<0,1	<5	30-80	>60	40-70	2-7
Опухоли, продуцирующие другие гормоны	редко	<1	нд	нд	нд	?
Нефункционалирующие	≤0,1	25-100	50-60	>50	100	0-21

низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) [3]. Это деление базируется на параметрах, которые непосредственно отражают степень злокачественности НЭО – индексах митотической и пролиферативной активности опухолевых клеток. Индекс митотической активности может быть подсчитан при рутинном исследовании в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, он определяется как количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ) с равномерным распределением в них опухолевых клеток, без артефидиальных изменений и при большом увеличении микроскопа (x400). Индекс пролиферации определяется при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с использованием антител Ki67 (клон М1В-1) как доля клеток, ядра которых экспрессируют. Этот маркер из расчета на 100 опухолевых клеток (%) при большом увеличении микроскопа (x400). Индекс Ki67 вычисляется как среднее значение при просчете не менее 1000 клеток (оптимально – 2000 клеток). Считается, что митотический индекс более точно отражает пропорцию делящихся клеток и, следовательно, является более надежным критерием степени злокачественности НЭО, чем индекс Ki67 (4). Поэтому в морфологическом заключении при исследовании НЭО обязательно следует указывать значения и мито-

тического индекса и индекса пролиферации. Чтобы выделить опухоли, для лечения которых рекомендовано применение более агрессивных методов терапии, следует проводить учет пролиферирующих клеток не в одном произвольно выбранном участке опухоли, а обязательно исследовать наиболее активно пролиферирующие участки опухоли – так называемые «горячие точки». Высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ – это опухоли низкой или промежуточной степени злокачественности, а низкодифференцированные – высокой. Низкодифференцированные НЭО имеют тенденцию к стремительной диссеминации, они устойчивы к терапии, быстро приводят к летальному исходу. Поэтому самым важным аспектом морфологического заключения является принципиальное разграничение высокодифференцированных и низкодифференцированных НЭО (рис. 1, А и Б). Высокодифференцированные НЭО – доброкачественные и неопределенной степени злокачественности (пограничные) – характеризуются слабо выраженной клеточной атипией; в высокодифференцированных эндокринных карциномах низкой степени злокачественности клеточная атипия слабо или умеренно выражена, ядра гиперхромные с отчетливыми ядрышками, характерно увеличение ядерно-цитоплазматического

соотношения, митотической активности и индекса пролиферации Ki67. Большинство высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ прогрессируют медленно, иногда в течение многих лет и даже десятилетий, но, тем не менее, являются потенциально злокачественными новообразованиями. В последние годы накоплены данные о том, что метастазы, в том числе и в печень, могут выявляться через много лет (10-30 и более) после удаления так называемых «доброкачественных» НЭО [5-9]. Поэтому сейчас рекомендовано вообще отказаться от термина «доброкачественные НЭО» и использовать термин «НЭО неопределенной степени злокачественности» [4].

Функционирующие и нефункционирующие НЭО

Для определения функционального статуса НЭО при гистологическом исследовании используют эндокринные маркеры – пептиды и/или амины, обладающие гормональной активностью (инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид, панкреатический полипептид, гастрин, серотонин, АКТГ, кальцитонин, и другие) [10]. НЭО часто продуцируют сразу несколько гормонов, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного гиперфункционального синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции

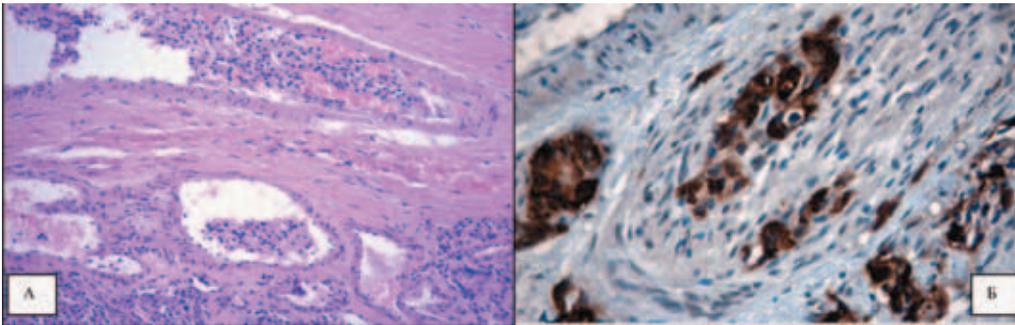


Рис. 2. А. Злокачественная инсулинома поджелудочной железы. Инвазия сосуда капсулы. Б. Злокачественная гастринома. Инвазия нерва комплексами опухолевых клеток.

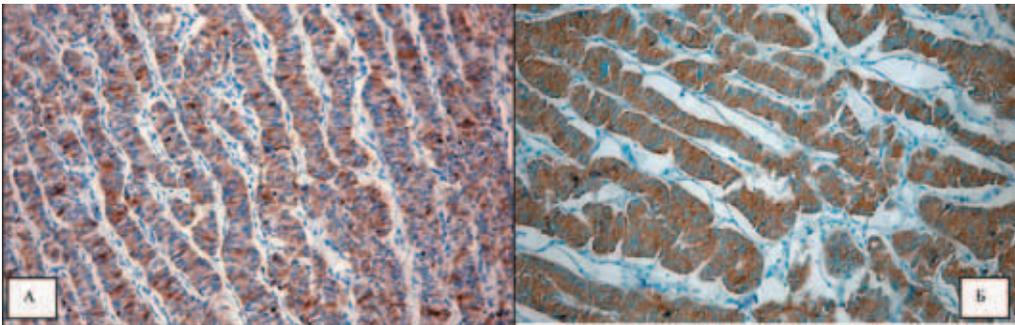


Рис. 3. Ко-экспрессия цитокератина 19 (А) и синаптофизина в смешанной экзо-эндокринной карциноме поджелудочной железы. Появление метастазов в печени через 4 года после операции

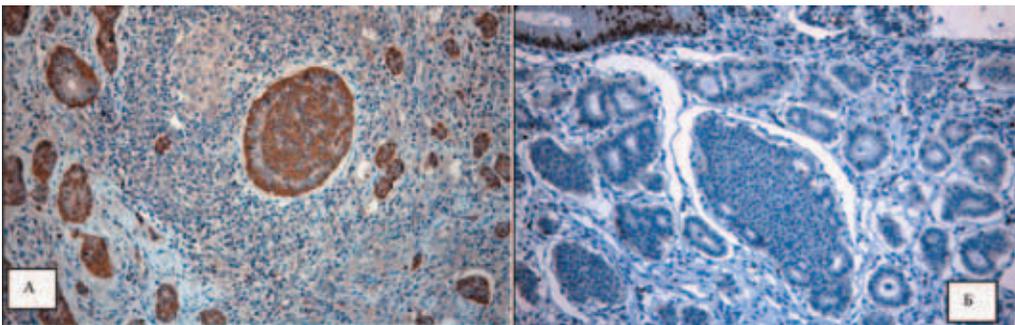


Рис. 4. А. Метастаз в лимфатический узел злокачественного карциноида подвздошной кишки: многочисленные комплексы опухолевых клеток. Реакция с серотонином. Б. То же наблюдение. Низкая пролиферативная активность клеток злокачественного карциноида (Ki67 менее 1%); высокая пролиферативная активность в кишечном эпителии (левый верхний угол)

эндокринных клеток, составляющей более 50% клеток опухоли. В соответствии с этим НЭО верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, ПИПомы, ВИ-Помы, кальцитониномы, карциноиды (серотонин-продуцирующие) и др. Важная информация о функциональном статусе опухоли может быть получена при исследовании ультраструктуры опухолевых клеток. Тип эндокринных гранул в их цитоплазме и их количество позволяют уточнить диагноз НЭО, особенно при нефункционирующих опухолях.

Для НЭО различной локализации имеются и свои специфические факторы прогноза, которые следует учитывать при постановке диагноза и выборе терапии.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ (НЭО ПЖ)

Большинство высокодифференцированных функционирующих НЭО пищеварительного тракта составляют опухоли ПЖ (табл. 2). Опухоли, которые преимущественно локализируются в теле и хвосте ПЖ (глюкагономы, ин-

сулиномы, ВИПомы), имеют склонность к гематогенной диссеминации; гастриномы ПЖ чаще метастазируют в регионарные лимфатические узлы. НЭО ПЖ, продуцирующие островковые гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид), как правило, имеют менее злокачественный потенциал, чем те, которые продуцируют эктопические гормоны, в норме не характерные для этого органа (гастрин, нейротензин, АКГГ, кальцитонин, гормон роста и другие).

Гастрономы ПЖ обладают более злокачественным потенциалом, чем соответствующие опухоли 12-перстной кишки. Хотя обычно они прогрессируют медленно, но в большинстве случаев дают метастазы в лимфатические узлы или печень. Иммунофенотип клеток гастрином ПЖ характеризуется ко-экспрессией маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки (хромогранина А, синаптофизина, цитокератинов 19 и 20 и/или ЭМА), следовательно, они обладают смешанным экзо-эндокринным иммунофенотипом, который и определяет их злокачественный потенциал [11, 12]. В последние десятилетия применение эффективных противоязвенных препаратов в лечении пациентов с гастриномами позволяет смягчить симптомы эндокринной гиперфункции, однако это не устраняет саму причину опухоли [13]. Это привело к тому, что во всех индустриально развитых странах в последние годы возросла летальность от гастрином, обусловленная их латентным ростом и прогрессированием. Риск смерти у пациентов с гастриномами ПЖ увеличивается при высоком уровне гастрина в сыворотке, наличии метастазов в лимфатические узлы, печень, кости, при крупных размерах опухоли, а также при ее поздней диагностике.

Глюкагономы ПЖ долго могут расти как нефункционирующие опухоли, а симптомы синдрома Маллисона (некротическая мигрирующая эритема, глоссит, хейлит, анемия, снижение веса, депрессия и венозный тромбоз) возникают, как правило, в тех случаях, когда опухоль достигает достаточно больших размеров. В этой стадии уже имеются метастазы и плохой прогноз заболевания. Соматостатиномы ПЖ



Таблица 3. Характеристика НЭО желудка (цитир. по Massironi S. и соавт., 2009).

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
% ко всем ВД НЭО желудка	70-80	5-10	15-25
Характеристика опухоли	Чаще небольшие, множественные, полиповидные, мультицентрические	Чаще небольшие, множественные, полиповидные, мультицентрические	Единичные, более 1-2 см, полиповидные, часто изъязвленные
Ср. возраст на момент диагноза	63	50	55
Пол	Ж>М	Ж=М	М>Ж
Ассоциированная патология	Хронический атрофический гастрит А типа	СЗЭ/МЭН-1	Спорадические
Уровень сывороточного гастрина	Повышен	Повышен	Нормальный
pH желудочного сока	Повышен	Низкий	Нормальный
Ki67 (%)	Обычно<2	Обычно<2	Обычно > 2
Метастазы (%)	2-5	<10	>10

также могут долго не давать симптомов. Характерный для этой опухоли синдром (сахарный диабет, снижение веса, холелитиаз, стеаторея и гипохлоридрия) возникает не во всех случаях. Иногда соматостатиномы могут проявляться симптомами карциноидного синдрома, синдрома Кушинга или другими. В таких случаях диагноз ставится исключительно после ИГХ и электронно-микроскопического исследования – на основании экспрессии соматостатина в большинстве опухолевых клеток и наличия в них характерных эндокринных гранул. На момент постановки диагноза соматостатиномы ПЖ обычно достигают больших размеров, дают метастазы в печень и имеют крайне плохой прогноз.

Нефункционалирующие НЭО ПЖ (вернее опухоли без выраженного клинического синдрома) – самые сложные для постановки диагноза опухоли. Определить степень нейроэндокринной дифференцировки этих опухолей позволяет только экспрессия в них общих маркеров нейроэндокринной дифференцировки – синаптофизина, хромогранина А [1, 11, 14, 15]. НЭО ПЖ чаще всего метастазируют в печень и лимфатические узлы (парапанкреатические, ворот печени, парааортальные, мезентериальные), в редких случаях – в лимфатические узлы средостения и подмышечные, еще реже в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу. Примерно 90% пациентов с НЭО ПЖ, у которых не выявлены метастазы, и около 50% пациентов с выявленными метастазами живут 5 и более лет.

Факторами более благоприятного прогноза и длительного выживания

пациентов с высокодифференцированными злокачественными НЭО ПЖ, по мнению Chu Q.D. et al. [16], являются: радикальное удаление опухоли; отсутствие метастазов в печень или появление их на поздних стадиях прогрессирования опухоли; применение «агрессивной» ХТ (в случае наличия метастазов в печени).

Факторы неблагоприятного прогноза всех высокодифференцированных НЭО ПЖ: нерадикальность выполненной операции; наличие метастазов в печень; низкая степень дифференцировки клеток опухоли; инвазия кровеносных (рис. 2 А), лимфатических сосудов и нервов (рис. 2 Б) (что наблюдается в 90% опухолей с метастазами или массивной инвазией окружающих органов и тканей и лишь в 30% опухолей без метастазов). Самыми важными факторами плохого прогноза высокодифференцированных НЭО ПЖ являются метастазы в печень, высокий митотический индекс и индекс Ki67. Определение индекса мечения Ki67 НЭО ЖКТ и ПЖ в соответствии с рекомендациями ENETS является золотым стандартом при определении риска прогрессирования НЭО ПЖ, выборе лечения и оценке эффективности ХТ (17). По нашим данным, более злокачественный потенциал и высокий риск появления метастазов в печень определяет и иммунофенотип клеток НЭО ПЖ. Так, факторами плохого прогноза является ко-экспрессия маркеров нейроэндокринной (хромогранина А, синаптофизина) и экзокринной дифференцировки (маркера клеток протокового эпителия – цитокератина 19, эпителиально-мембранного анти-

гена, муцинов) (рис. 3 А и Б), а также ко-экспрессия нескольких гормонов в одной и той же клетке опухоли (например, инсулина и гастрина, инсулина и соматостатина, соматостатина и кальцитонина, АКТГ, гастрин и т. д.) [7]. Показано также, что экспрессия ассоциированного с метастазами гена 1 (MTA1) является еще одним потенциальным маркером злокачественного потенциала НЭО ПЖ [18]. **НЭО пищевода.** Высокодифференцированные НЭО пищевода встречаются очень редко (примерно 0,05% всех НЭО ЖКТ). Обычно они имеют крупные размеры (более 4 см), локализируются в дистальном отделе пищевода и не дают специфических гормональных синдромов.

НЭО желудка. Опухоли 1 типа – самые многочисленные из высокодифференцированных НЭО желудка (табл. 3). Они локализованы в пределах слизистого и подслизистого слоев тела желудка, образованы чаще всего ECL-клетками, продуцирующими гистамин, и обычно ассоциируются с развитием эндокринных синдромов. **НЭО желудка 2 типа** встречаются реже, чем 1 типа, но могут развиваться при синдроме МЭН-1 и сопровождаться симптомами синдрома Золлингера-Эллисона (ЗЭС). Опухоли небольших размеров могут быть удалены эндоскопически и имеют хороший прогноз. **НЭО желудка 3 типа** – это обычно опухоли из ECL-, серотонин- или гастрин-продуцирующих клеток, без преимущественной локализации в желудке. Опухоли 2 и 3 типа размером более 2 см, с инвазией сосудов, глубокой инвазией мышечной пластинки обычно дают метастазы в лимфатические узлы [19, 20].

НЭО двенадцатиперстной и тощей кишки. Высокодифференцированные НЭО и локализованные в двенадцатиперстной и тощей кишке обычно растут бессимптомно [15]. Выделяют 4 типа НЭО: гастриномы, соматостатиномы, нефункционирующие серотонин-, гастрин- или кальцитонин-продуцирующие нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные паранглиомы. До 2/3 опухолей этой локализации составляют гастриномы, которые обычно локализуются в верхних отделах двенадцатиперстной кишки, ассоциированы с СЗЭ, имеют небольшие размеры (не более 1 см), могут быть спорадическими, а при синдроме МЭН-1 – множественными. *Дуоденальные гастриномы* даже небольших размеров (менее 0,5-1 см) могут давать метастазы в регионарные лимфатические узлы, которые иногда значительно больше первичной опухоли, поэтому в некоторых случаях их ошибочно трактуют как первичные гастриномы ПЖ или «первичные гастриномы лимфатических узлов». Дуоденальные соматостатиномы обычно локализуются в области Фатерова соска и не вызывают специфического синдрома. При инвазии мышечного слоя вероятность появления метастазов в регионарных лимфатических узлах очень велика. *Дуоденальные ганглиоцитарные паранглиомы* обычно локализуются вблизи Фатерова соска и даже при размерах более 2 см и инвазии мышечной пластинки имеют благоприятный прогноз.

Злокачественные серотонин-продуцирующие карциномы. Термин «карциноид» описывает НЭО различной локализации – ЖКТ, легких, тимуса и яичников. Карциномы верхней кишки редко продуцируют серотонин, приводя к развитию карциноидного синдрома, но часто продуцируют гистамин и манифестируют атипичным карциноидным синдромом. Карциномы средней кишки происходят из энтерохромаффинных клеток (ЕС) тощей, подвздошной, слепой и восходящей кишки; карциноидный синдром обычно манифестирует на поздних стадиях их роста – при наличии метастазов, чаще всего в печень. В классификации ВОЗ и в некоторых более поздних классификациях эти опухоли относят к высокодифференцированным нейроэндокринным карциномам (злокачественным карциноидам) низкой степени злокачественности. Очень важно

уже на ранней стадии заболевания выделить карциномы с риском быстрого прогрессирования и короткого срока выживания пациентов, требующие применения более агрессивных схем ХТ. Во многих классификациях НЭО ЖКТ с индексом Ki67 < 2% относят к доброкачественным. Однако подавляющее большинство злокачественных истинных карциноидов (серотонин-субстанцию Р-продуцирующих и вызывающих карциноидный синдром) с массивной инвазией мышечного слоя и окружающих структур, метастазами в печень и регионарные лимфатические узлы (рис. 4 А) имеют очень низкую митотическую и пролиферативную активность (Ki67 = 0-1,75%) [21] (рис. 4Б). По данным Chaudhry [22], у пациентов со злокачественными карциноидами с низким индексом пролиферации (Ki67 < 1%) часто наблюдают быстрое прогрессирование, отдаленное метастазирование и короткий срок выживания. В целом у пациентов с опухолями с индексом пролиферации Ki67 = 0,5-2% прогноз был существенно хуже, чем с индексом Ki67 < 0,5%, а выживаемость при индексе Ki67 ≥ 1% была вдвое меньше, чем при Ki67 < 1%. Эти данные совпадают с результатами наших исследований. Таким образом, в случае злокачественных карциноидов ЖКТ (функционирующих и нефункционирующих) индекс пролиферации Ki67 менее 2% не является фактором благоприятного прогноза. Показано также, что фактором более высокого риска прогрессирования и метастазирования этих опухолей является солидный тип строения, с которым коррелирует повышение индекса пролиферации Ki67. НЭО ПЖ также относятся к опухолям верхней кишки, но истинные карциномы этого органа встречаются крайне редко, в литературе описано всего около 100 случаев. Это очень злокачественные и резистентные к терапии опухоли, которые в 69-88,4% случаев дают множественные отдаленные метастазы [10]. Медиана выживаемости пациентов с карциноидами ЖКТ с момента постановки диагноза в среднем составляет около 6 лет (при разбросе от нескольких месяцев до десятков лет) и зависит от распространенности болезни, то есть стадии TNM [1].

НЭО дистального отдела тощей и подвздошной кишки. Высокодифференцированные НЭО этой локализации вместе с соответствующими

опухолями желудка и аппендикса являются самой многочисленной группой НЭО ЖКТ [15]. Обычно эти опухоли к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см, глубоко инвазируют мышечную пластинку и дают метастазы в регионарные лимфатические узлы. Примерно в 40% случаев опухоли бывают множественными, состоят из клеток, продуцирующих серотонин, субстанцию Р, калликреин, катехоламин, а также других типов клеток. Примерно у 20% пациентов с НЭО подвздошной кишки развивается карциноидный синдром.

НЭО толстой и прямой кишки. НЭО толстой кишки встречаются редко и чаще всего являются низкодифференцированными карциномами, которые имеют плохой прогноз и к моменту постановки диагноза уже дают метастазы. НЭО прямой кишки встречаются значительно чаще. Большинство из них выявляют эндоскопически в виде маленьких образований (менее 1 см), расположенных в подслизистом слое; эти опухоли имеют более благоприятный прогноз. Клетки таких НЭО могут экспрессировать глюкагон, глицетин, панкреатический полипептид. Метастазируют только опухоли размером более 2 см и/или опухоли с глубокой инвазией мышечной пластинки. **НЭО аппендикса** составляют 25-30% всех НЭО ЖКТ и встречаются у пациентов более молодой возрастной группы (30-50 лет), чаще у женщин, иногда развиваются у детей. Прогноз и риск злокачественного роста зависит от размера опухоли, индекса пролиферации, степени инфильтрации стенки кишки и окружающей жировой клетчатки. Для большинства пациентов с карциноидами аппендикса прогноз более благоприятный, чем для соответствующих опухолей подвздошной кишки, они редко дают метастазы в лимфатические узлы, обычно имеют низкий митотический индекс и индекс Ki67. Как правило, их обнаруживают при аппендэктомии, в основном они локализуются в верхних отделах аппендикса, редко имеют размеры более 2,5 см. НЭО аппендикса часто экспрессируют серотонин и субстанцию Р, значительно реже – энтероглюкагон. Серотонин-продуцирующие НЭО аппендикса очень редко вызывают карциноидный синдром. Эти опухоли следует дифференцировать с редкими бокаловидно-клеточными карциноидами (аденокарциноидами),



которые являются смешанными экзо-эндокринными опухолями со значительно менее благоприятным прогнозом [23]. Важным критерием прогноза НЭО аппендикса является их размер: опухоли 1-2 см в 10% случаев дают метастазы в лимфатические узлы, а при размерах 2 см и более – значительно чаще.

Низкодифференцированные нейроэндокринные (эндокринные) карциномы (НЭК). Низкодифференцированные НЭК растут в виде солидных пластов причудливой формы с участками диффузного роста, они образованы из клеток мелких или средних размеров, с крупными полиморфными ядрами с отчетливыми ядрышками; для них характерны центральные некрозы, инвазия сосудов, нервов и окружающих органов и тканей, а также множественные метастазы, в том числе отдаленные. Митотическая активность и индекс пролиферации в этих опухолях очень высокие (табл. 1). Клетки НЭК интенсивно экспрессируют синаптофизин и слабо или в виде очагов – хромогранин А. По экспрессии гормонов и клинической симптоматике НЭК очень изменчивы. Фактором очень плохого прогноза и агрессивного клинического течения является наличие у пациентов одновременно нескольких гиперфункциональных синдромов, например, синдромов Золлингера-Эллисона и Кушинга, гиперинсулинизма (гипогликемии) и Золлингера-Эллисона и т. д. [2].

Низкодифференцированные НЭО желудка чаще встречаются у мужчин, очень редко при синдроме МЭН-1. К моменту постановки диагноза опухоли обычно достигают больших размеров (более 4 см) и дают обширные метастазы. Прогноз очень неблагоприятный – примерно 2/3 пациентов умирают от прогрессирования опухоли и обширного метастазирования в течение года с момента постановки диагноза. **Низкодифференцированные дуоденальные карциномы** – это обычно гормонально неактивные мелкоклеточные карциномы, чаще всего локализованные в области Фатерова соска, которые в момент постановки диагноза обычно уже дают метастазы в регионарные лимфатические узлы и печень. **Низкодифференцированные НЭК** в подвздошной кишке не описаны, а в ПЖ и прямой кишке встречаются крайне редко и имеют исключительно плохой прогноз.

Смешанные экзо-эндокринные карциномы ПЖ – это редкий тип опухолей, в которых тесно связаны, как в первичной опухоли, так и в метастазах два гистогенетически различных компонента – протоковый и/или ацинарно-клеточный эндокринный должен составлять не менее трети ткани опухоли. Еще реже встречаются смешанные экзо-эндокринные карциномы пищевода [15] и смешанные бокаловидно-клеточные карциномы аппендикса. Прогноз для смешанных карцином значительно хуже, чем для большинства НЭО, и определяется экзокринным компонентом опухоли с более агрессивным биологическим потенциалом, что требует особых терапевтических подходов.

Другие факторы прогноза НЭО ЖКТ и ПЖ. Определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1-5 типа. Иммуногистохимическое исследование статуса рецепторов к соматостатину, интенсивности экспрессии, плотности их распределения на клетках неоперабельных НЭО или метастазов НЭО без выявленного первичного очага проводится с целью определения чувствительности опухоли к биотерапии и является обоснованием для применения аналогов соматостатина [24]. Выявление низкого уровня экспрессии этих рецепторов либо их отсутствие может объяснить слабую чувствительность или нечувствительность некоторых опухолей к соответствующей терапии [25].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Этот синдром обусловлен мутацией в перичентрической области хромосомы 11 (11q13), наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже является результатом новой мутации [26]. Эта мутация приводит к нерегулируемой пролиферации эндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: 1) парациотовидных желез (синхронная или асинхронная гиперплазия и/или опухоль); 2) НЭО и/или микроаденоматоз поджелудочной железы; 3) НЭО передней доли гипофиза. Реже синдром МЭН-1 сочетается с НЭО двенадцатиперстной кишки, желудка, тимуса, легких, папиллярным или фолликулярным раком или аденомой щитовидной железы (но не с медуллярным раком), патологией надпочечников. Клиническая мани-

фестация заболевания приходится на 3-4 декаду жизни. Среди НЭО ПЖ при этом синдроме преобладают клинически нефункционирующие опухоли, несколько реже встречаются инсулиномы, гастриномы. Инсулиномы при МЭН-1 часто множественные и более злокачественные, чем спорадические, а гастриномы, напротив, менее злокачественные. Группой риска являются пациенты с первичным гиперпаратиреозом, НЭО ПЖ и гипофиза, синдромами гиперинсулинемии, СЗЭ и другими, а также с патологией сразу нескольких эндокринных органов, которая проявляется в возрасте до 50 лет. При обследовании таких пациентов обязательным является изучение семейного анамнеза, что в большинстве случаев позволяет поставить правильный диагноз даже без проведения у них кариотипирования.

Множественные опухоли. Вероятность возникновения множественных опухолей очень велика у пациентов с синдромом МЭН-1. Показано, что у 13% пациентов с НЭО ЖКТ встречаются также синхронные и метахронные аденокарциномы. В частности, описаны синхронные аденокарциномы и НЭК толстой кишки и аппендикса, мы наблюдали такие опухоли и в желудке. Очевидно, что в подобных случаях прогноз и тактика лечения определяется наличием новообразования с более злокачественным потенциалом.

Заключение

Возраст большинства пациентов с НЭО – до 50 лет, среди них много молодых людей. При своевременном поставленном диагнозе и радикальной операции они живут долго или полностью излечиваются. Очевидно, что высокодифференцированные НЭО ПЖ и НЭО ЖКТ различаются не только по локализации, но и по злокачественному потенциалу и прогнозу. Для определения адекватного объема операции и тактики ведения пациентов необходимо опираться на четкие морфологические критерии злокачественности НЭО, которые позволяют выделить опухоли с наиболее агрессивным клиническим поведением и определить прогноз. 🌟

1. Grade – критерии злокачественности – это набор морфологических признаков, на основании которых определяется степень злокачественности опухоли.

А.А. Маркович, Н.Ф. Орел

Клинические проявления нейроэндокринных опухолей, карциноидный синдром

1. *Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B.* The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // *Endocrinol Rev.* 2004. Vol. 25. P. 458-511.
2. *Jensen R.T.* Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma* // *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10. P. 603-643.
3. *Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А.* Нейроэндокринные опухоли. М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 111, 121, 138-139.
4. *Soga J., Yakuwa Y.* Vipoma/diarrheogenic // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 17. P. 389-400.
5. *Chastain M.A.* The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives // *Amer. J. Med. Sci.* 2001. Vol. 321. P. 306-320.
6. *Soga J., Yakuwa Y.* Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. Syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases (as compared to other pancreatic endocrinomas) // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 18. P. 13-22.
7. *Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P.A.* Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives // *Cell. Moll. Life Sci.* 2008. Vol. 65. P. 940-952.
8. *Barnes N.M., Sharp T.A.* Review of central 5-HT receptors and their function // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. P. 1083-1152.
9. *Пальцев М.А., Кветной И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии // М.: Медицина, 2008. С. 79.
10. *Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J.* et al. Carcinoid tumour // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 799-805.
11. *Kulke M.H., Mayer R.J.* Carcinoid tumours // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 858-868.
12. *Woodart P.K., Feldman J.M., Paine S.S., Baker M.E.* Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. Vol. 19. P. 400-405.
13. *Modlin I.M., Lye K.d., Kidd M.A.* 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 934-959.
14. *Pellikka P.A., Tajik A.J., Khandheria B.K.* et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 1188-1196.
15. *Jian B.* et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease: serotonin-induced upregulation of transforming growth factor beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells // *Amer. J. Pathol.* 2002. Vol. 161. P. 2111-2121.
16. *Moller J.E.* et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1005-1015.
17. *Oberg K.* Neuroendocrine gastrointestinal tumours—a condensed overview of diagnosis and treatment // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10 (Suppl 2). P. S3-S8.
18. *Reubi J., Wasser B., Schaer J.* et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 836-846.
19. *Rinke A., Arnold C.* Placebo-Controlled Double-Blind, Prospective Randomized study of effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDGUT tumors // *J. Clinical Oncology.* 2009. № 22. P. 8510.

Л.Е. Гуревич, Н.А. Корсакова

Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

1. *Ganberg D., Oberg K.* // *Update on cancer treatment.* 2006. №1. P. 75-74.
2. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.* World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer, 2000.
3. *Rindi G., Kloppel G., Althman H.* et al. // *Virch. Arch.* 2006. Vol. 449. P. 395-401.
4. *Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V.* et al. // *Surg Path.* 2010. Vol. 34. № 3. P. 300-313.
5. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П.* и соавт. // *Анн. хирургии.* 2007. № 3. С. 41-46.
6. *Гуревич Л.Е.* // *Практическая онкология.* 2005. Т. 6. № 4. С. 193-201.
7. *Deshapande V., Selig M.K., Nielsen G.P.* et al. // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol. 27. № 4. P. 461-468.
8. *Gonzales-Gonzales A., Recio-Cordova J.* // *J. Pancreas (Online).* 2006. Vol. 7. № 2. P. 226-229.
9. *Sata N., Kimura W., Kanazawa T., Muto T.* // *Surg. Today.* 1995. № 25. P. 640-42.
10. *Halfdanson T.R., Rubin J., Farnell M.B.* // *Endocrine-Related Cancer.* 2008. № 15. P. 409-427.
11. *Гуревич Л.Е.* В кн.: Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека. Под ред. Райхлина Н.Т., С.В. Петрова. Казань, 2004. С. 76-92.
12. *Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V.* et al. // *Cancer.* 2003. Vol. 98. № 9. P. 1967-76.
13. *Ellison E.Ch., Sparks J.* // *Amer. J. Surg.* 2003. Vol. 186. P. 245-248.
14. *Arnold R.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 491-505.
15. *Kloppel G., Anlauf M.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 507-17.
16. *Chu Q.D., Hill H.C., Douglass H.O.* et al. // *Annals Surgical Oncology.* 2002. Vol. 9. № 9. P. 855-862.
17. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 273-281.
18. *Matthias D.H., Martin C. C., Kelly A.H.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 933-939.
19. *Modlin I.M., Lay K.D., Kidd M.* // *Surg. Oncol.* 2003. Vol. 12. P. 153-172.
20. *Massironi S., Sciola V., Spampatti M.P.* et al. // *World J. Gastroenterology.* 2009. Vol. 15. № 18. P. 2177-2183.
21. *Cunningham J.L., Grimelius L., Sundin A.* et al. // *Acta Oncologica.* 2007. P. 1-10.
22. *Chaudhry A., Oberg K., Wilander E.* // *Tumour Biol.* 1992. Vol. 13. P. 27-35.
23. *Deschamps L., Couvelard A.* // *Arch. Pathol. Lab Med.* 2010. Vol. 134. P. 871-875.
24. *Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В.* и соавт. // *Анн. хирург. гепатол.* 2010. Т. 14. № 4. С. 1-7.
25. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. V. 22. P. 273-281.
26. *Padberg B., Schroder S., Capella C.* et al. // *Virch. Arch.* 1995. Vol. 426. P. 541-48.