

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Нейроэндокринные опухоли в структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта

Черкасов М.Ф., Помазков А.А., Хиндикайнен А.Ю.
Пиховкин Д.Н., Печников Т.А.

Определение

- ▶ **Нейроэндокринные опухоли (НЭО)** представляют собой гетерогенную группу новообразований происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами.
- ▶ Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов.



- ▶ Стандартизованные показатели заболеваемости НЭО в разных странах варьируют в пределах 0,71–1,36 на 100 000 человек в год.
- ▶ Большинство исследователей отмечают увеличение частоты заболеваемости за последние 30 лет с ежегодным приростом заболеваемости на 3 %.



Эпидемиология НЭО

- ▶▶ НЭО органов брюшной полости и забрюшинного пространства составляют до 20 % всех новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы и других органов и около 2 % всех злокачественных новообразований другого генеза.
- ▶▶ НЭО в 73,7 % развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), включая поджелудочную железу.
- ▶▶ Общая 5-летняя выживаемость больных НЭО независимо от локализации составляет 67,2–82 %.



Локализация НЭО ЖКТ

- пищевод (1%);
- желудок (5%);
- 12-типерстная кишка (3%);
- тощая кишка (2%);
- подвздошная кишка (15%);
- аппендикс (35%);
- слепая кишка (17%);
- восходящая ободочной кишка (4%);
- нисходящая ободочной кишка (3%);
- прямая кишка (10%);
- поджелудочная железа (5%).



Классификация НЭО ЖКТ

В 2000 г. ВОЗ была разработана новая клиническая классификация НЭО ЖКТ и ПЖ, учитывающая органную локализацию, клинические проявления, степень дифференцировки и биологический потенциал опухолевых клеток

Характеристика опухоли	Высокодифференцированная НЭО	Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома	Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома
Биологическое течение	Доброкачественное или неопределенной степени злокачественности	Низкая степень злокачественности	Высокая степень злокачественности
Метастазы	-	+	+
Ki-67(%)	<2	>2	>30
Инфильтрация, сосудистая инвазия, некрозы	-	+	+
Размер опухоли (см)	<2	>2	Любой размер



Классификация НЭО ЖКТ

Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) в 2010 г, было предложено делить НЭО ЖКТ на 3 группы исходя из потенциала их злокачественности, который зависит от митотической и пролиферативной активности опухолевых клеток.

Степень злокачественности Grade	Митотический индекс (на 40 РПЗ)*	Индекс Ki-67 (%)**
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	20	20

* Подсчет митотического индекса производится в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином не менее чем в 40 РПЗ, если это возможно;
** для определения индекса Ki-67 следует использовать клон MIB-1 и, если это возможно, как среднее при подсчете в 2000 опухолевых участков с наиболее высокой ядерной экспрессией



Классификация НЭО ЖКТ

По закономерности эмбриогенеза (по отделу первичной кишки), была разработана E.D. Williams и M. Sanders:

- ▶ **Переднекишечный тип (Foregut)** - НЭО пищевода, желудка, поджелудочной железы, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. Особенностью этого типа опухолей является отсутствие секреторной активности или ее низкая степень, не сопровождающаяся развернутой картиной карциноидного синдрома.
- ▶ **Среднекишечный тип (Midgut)** - опухоли дистальной части двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки и проксимальных отделов толстой кишки, включая аппендикс. Они часто сопровождаются клиникой карциноидного синдрома.
- ▶ **Заднекишечный тип (Hindgut)** - опухоли в дистальных отделах сигмовидной кишки и прямой кишке.



НЭО различных локализаций сопровождаются различными сочетаниями клинических проявлений. Среди общих признаков всех НЭО можно назвать:

- **кахексию** (синдром проявляющийся отсутствием аппетита, тошнотой и снижением массы тела);
- **энтеропатию** (нарушение работы клеток стенки кишечника, сопровождающееся потерей белка и иногда отеками конечностей);
- **нефропатию** (патология почек, сопровождающаяся значительной потерей белка с мочой, появлением отеков, преимущественно на лице, и повышением артериального давления).



Карциноидный синдром

Классическая **триада карциноидного синдрома** включает:

- приступы гиперемии и приливов крови к лицу, туловищу, нередко сопровождающиеся бронхоспазмом и обусловленные периодическим выбросом массы брадикинина, простагландинов, 5-гидрокситриптофана;
- диарею (стул может быть до 20–30 раз в сутки), возникающую в результате как гипермоторики кишечника на фоне избыточной секреции серотонина, так и нарушения полостного пищеварения вследствие закисления двенадцатиперстной кишки (ДПК) и инактивации ферментов ПЖ;
- развитие эндокардиального фиброза с отложением карциноидных бляшек на створках трехстворчатого клапана, клапана легочной артерии, что приводит к формированию трикуспидальной недостаточности и стенозу легочной артерии.



Основные гиперфункциональные синдромы при НЭО ЖКТ



НЭО пищевода

- Среди всех опухолей пищевода встречаются в 1,3-2,4% случаев;
- Обычно крупные опухоли, которые локализуются в дистальном отделе пищевода;
- Не дают гиперфункциональных эндокринных синдромов, но при иммуногистохимическом исследовании обнаруживают АКТГ, серотонин, кальцитонин.



- Составляют 0,6-0,8% всех опухолей желудка;
- Преимущественная локализация - антральный отдел (30,2%) или тело желудка (59,3%);
- Может ассоциироваться с синдромом Золлингера-Элиссона или с МЭН-1 (Синдром Вермера).



НЭО тонкой кишки

- НЭО тонкой кишки по локализации их делят на НЭО 12-перстной кишки, проксимального и дистального отделов тощей кишки и подвздошной кишки, дивертикула Меккеля;
- Наиболее часто локализуется в подвздошной кишке;
- Наблюдается местное паракринное действие серотонина на стенку кишки – спазм, фиброз, непроходимость.



НЭО 12-перстной кишки

- Опухоли этой локализации составляют примерно 3% всех НЭО ЖКТ;
- Обычно локализуются в верхних отделах кишки;
- Это синдромальные гастрин-продуцирующие опухоли (гастриномы), соматостатин-продуцирующие, редко серотонин-продуцирующие.



НЭО дистального отдела тощей и подвздошной кишки

- Большинство из них ЕС-клеточные, серотонин-продуцирующие, реже L-клеточные, продуцирующие - РР/РУУ или глюкагон-подобный пептид;
- Постановка диагноза связана с большими сложностями, поскольку опухоли этой локализации плохо визуализируются, растут медленно, а у пациентов в течение многих лет может прослеживаться медленно нарастающая неспецифическая абдоминальная симптоматика.



НЭО дивертикула Меккеля

- ▶ Растут медленно, а у пациентов в течение многих лет может прослеживаться медленно нарастающая неспецифическая абдоминальная симптоматика;
- ▶ Встречаются редко, обычно не обладают выраженной нейроэндокринной активностью.



НЭО аппендикса

- Соответствует картине острого или хронического аппендицита, а само поражение устанавливается лишь при гистологическом исследовании;
- Стойкий болевой синдром в правой подвздошной области при отсутствии выраженных воспалительных проявлений обусловлен местным паракринным действием серотонина.



НЭО прямой кишки

- ▶ Специфическая клиническая картина отсутствует, признаки карциноида такие же, как и при других опухолевых поражениях прямой кишки;
- ▶ Гормональная активность опухоли не выражена, карциноидного синдрома обычно не наблюдают.



Среди функционирующих НЭО ПЖ выделяют следующие:

- Гастронома
- Инсулинома
- Глюкагонома
- Соматостатинома
- ВИПома



Диагностика НЭО

1. Изучение личного и семейного анамнеза, а также наследственных заболеваний.
2. Оценка клинического течения заболевания (жалоб пациента) и данных общего (физикального) осмотра.
3. Лабораторные исследования.
Особенностью нейроэндокринных опухолей является их способность секретировать различные гормоны и другие биологически активные субстанции – эти вещества являются специфическими маркерами для диагностики этих новообразований.



4. Эндоскопическое исследование с биопсией пораженного органа с последующими исследованиями полученного материала (чувствительность - 96,3 - 100 %):

а. Гистологическое исследование – микроскопическое исследование материала, окрашенного специальными красителями для выявления патологических клеток.

б. Иммуногистохимическое исследование – при этом исследуемый материал взаимодействует с реактивами, содержащими специфические белковые молекулы – антитела. При наличии в материале клеток с определенными структурами (антигенами) происходит их взаимодействие с антителами реактива, на основе чего выявляется опухолевая трансформация этих клеток.



Диагностика НЭО

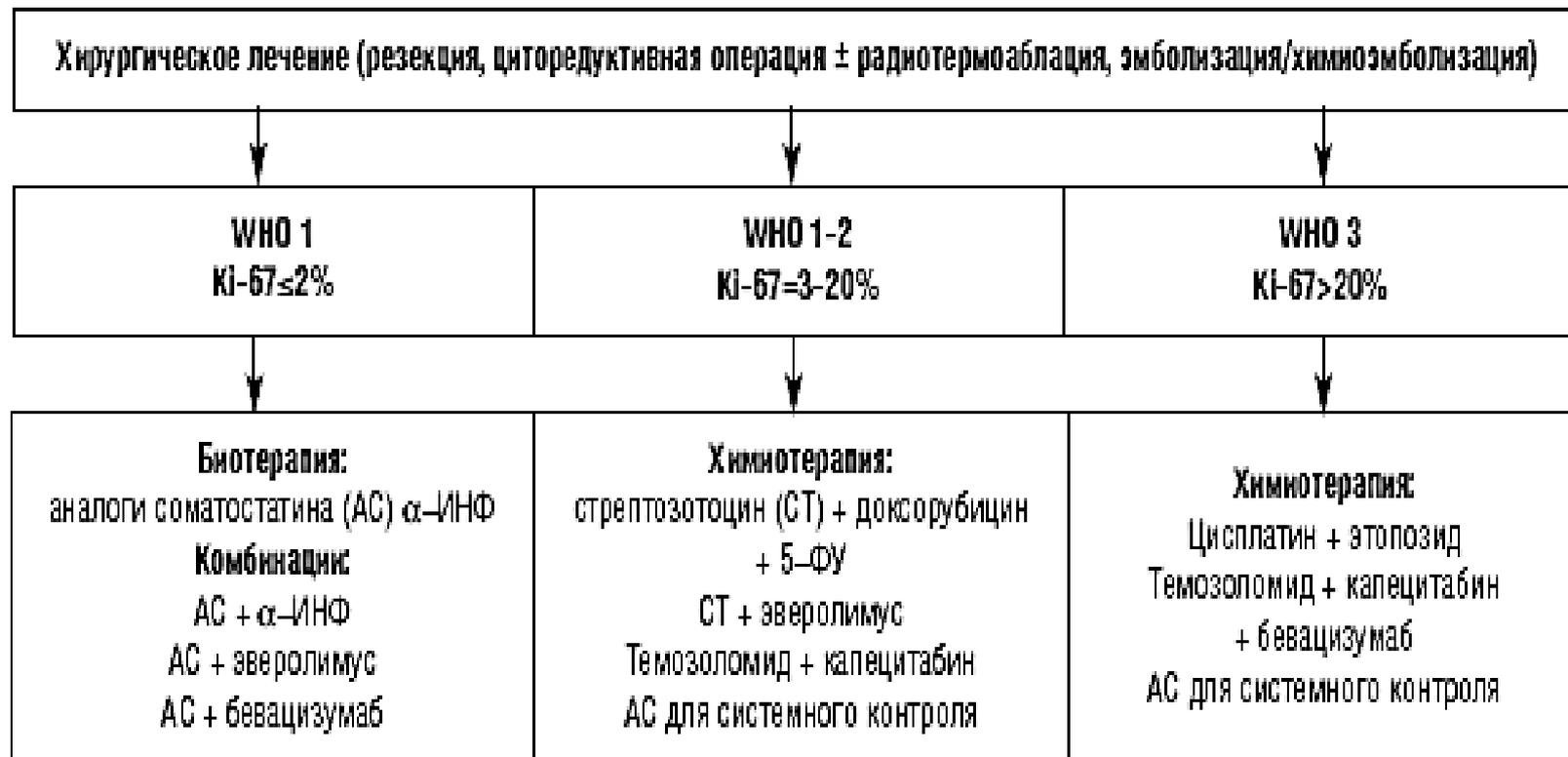
5. Функциональные нагрузочные тесты – применяются в диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ для исключения вторичного генеза гипогликемии и гиперинсулинемизма (клиническая симптоматика обусловленная относительным или абсолютным повышением содержания инсулина в крови)
6. Ультразвуковое исследование (УЗИ)-чувствительность 40%, в том числе эндоскопическое (ЭУЗИ)
7. Компьютерная томография (КТ), чувствительность 98,2%
8. Магнитно-резонансная томография (МРТ)
9. Рентгенография (чувствительность - 87–100 %).



Алгоритм диагностики и лечения больных НЭО ЖКТ



Алгоритм выбора метода лечения при НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (ESMO)



Лечение НЭО

В лечении нейроэндокринных опухолей используются следующие подходы:

1. Хирургическое лечение
2. Радиотермоабляция
3. Биологическая терапия
4. Химиотерапия
5. Таргетная терапия, в том числе радионуклидная
6. Лучевая терапия
7. Симптоматическое лечение



Исследование

Были изучены 1020 историй болезни пациентов, прооперированных в хирургическом отделении РостГМУ по поводу опухолей за период с 2005-2014 г.



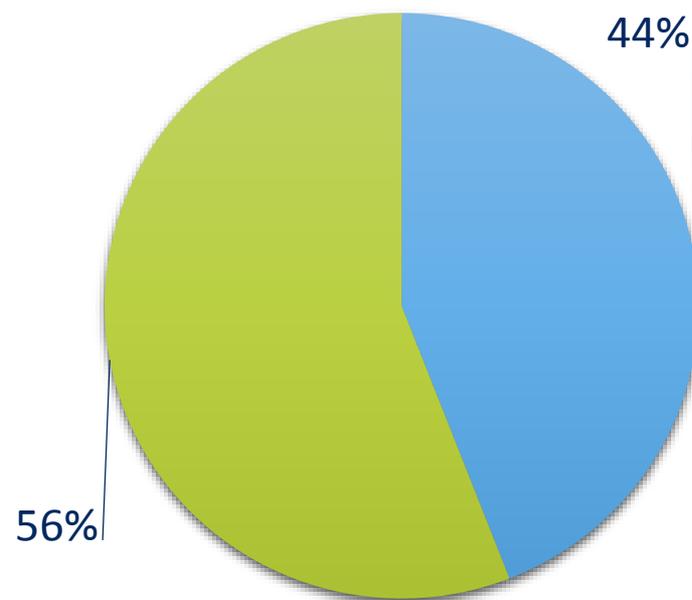
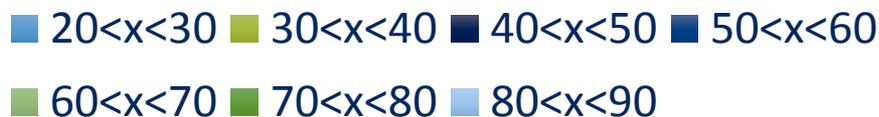
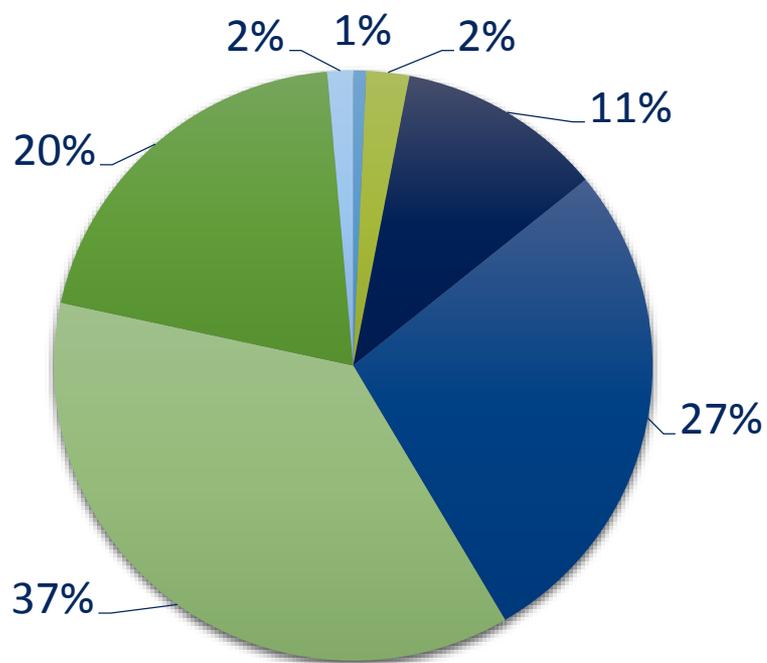
Исследование

Из 1020 изученных историй болезни по поводу опухолевых процессов выделен 431 случай опухолей ЖКТ, что составило 42% пациентов (N=1020)

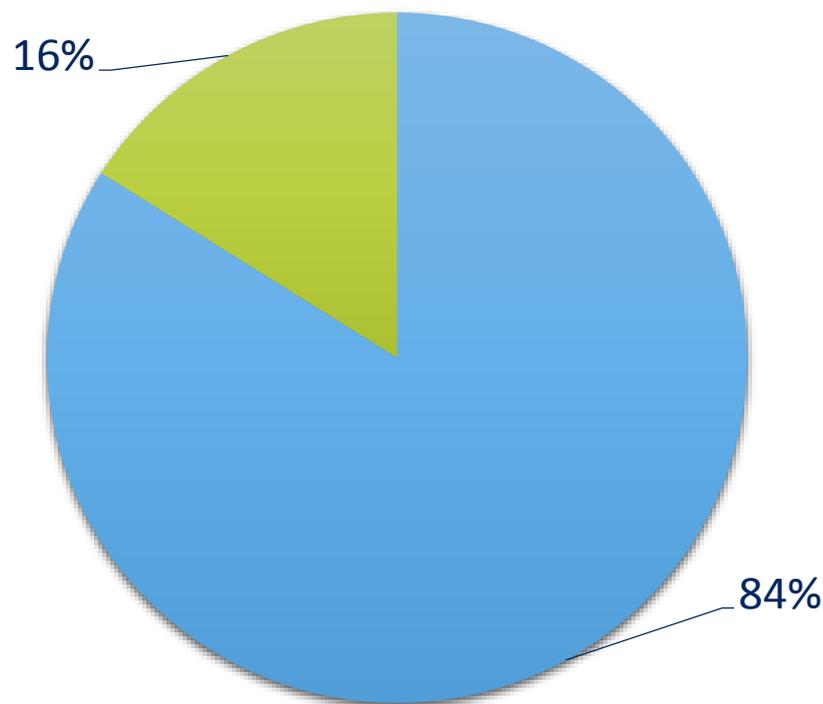


Исследование

Средний возраст пациентов составил $62 \pm 10,5$.
Распределение по полу: М(190) / Ж(241)
(N=431)



Нейроэндокринный компонент наблюдался в 69 случаях из 431 эпизода опухолей ЖКТ, что составило 16%.

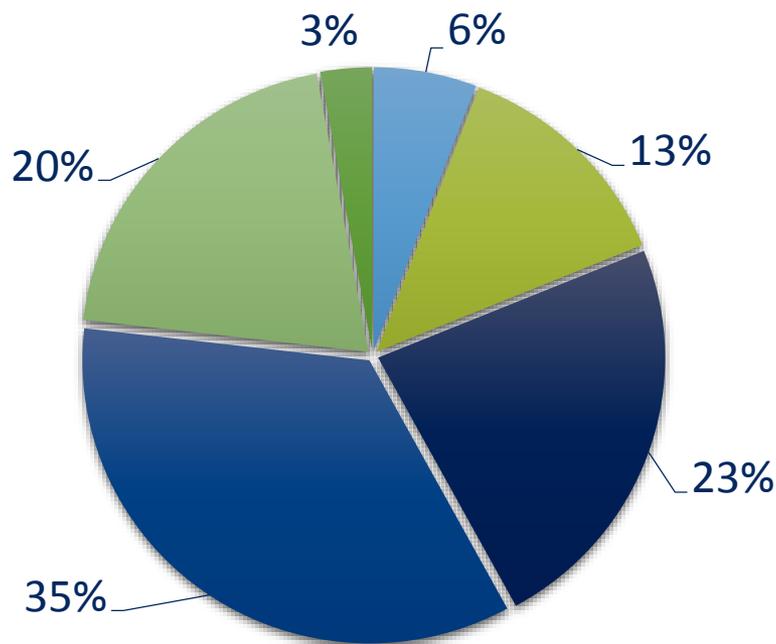


■ нет ■ есть

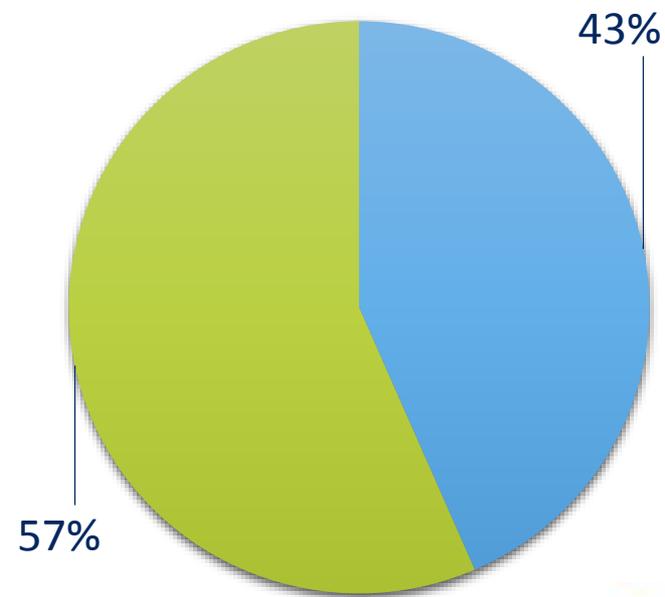


Исследование

Средний возраст пациентов, прооперированных по поводу опухолей ЖКТ с нейроэндокринным компонентом составил $61 \pm 11,5$. Распределение по полу: М(30) / Ж(39) (N=69 человек)



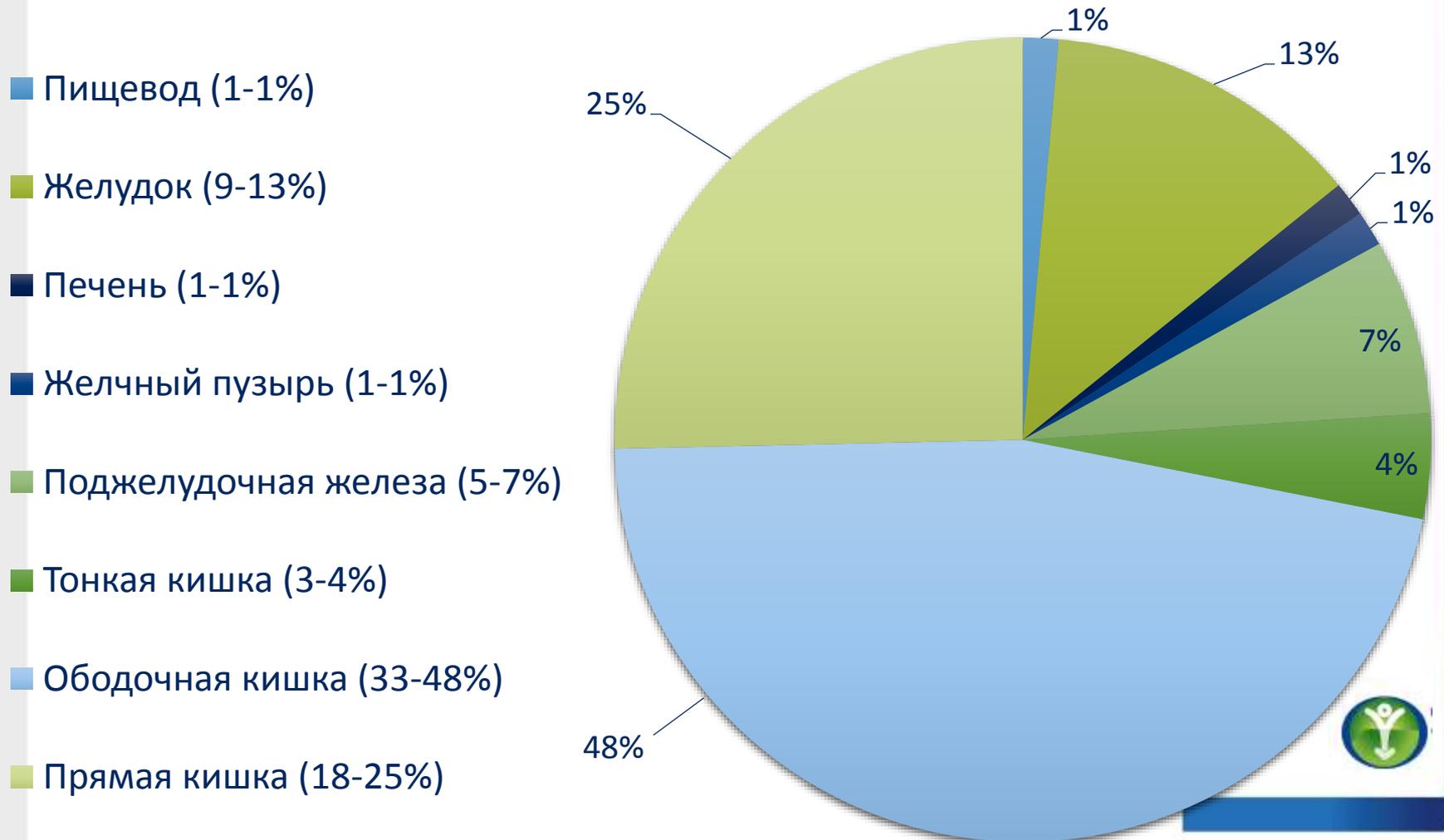
■ 30<x<40 ■ 40<x<50 ■ 50<x<60
■ 60<x<70 ■ 70<x<80 ■ 80<x<90



■ М ■ Ж



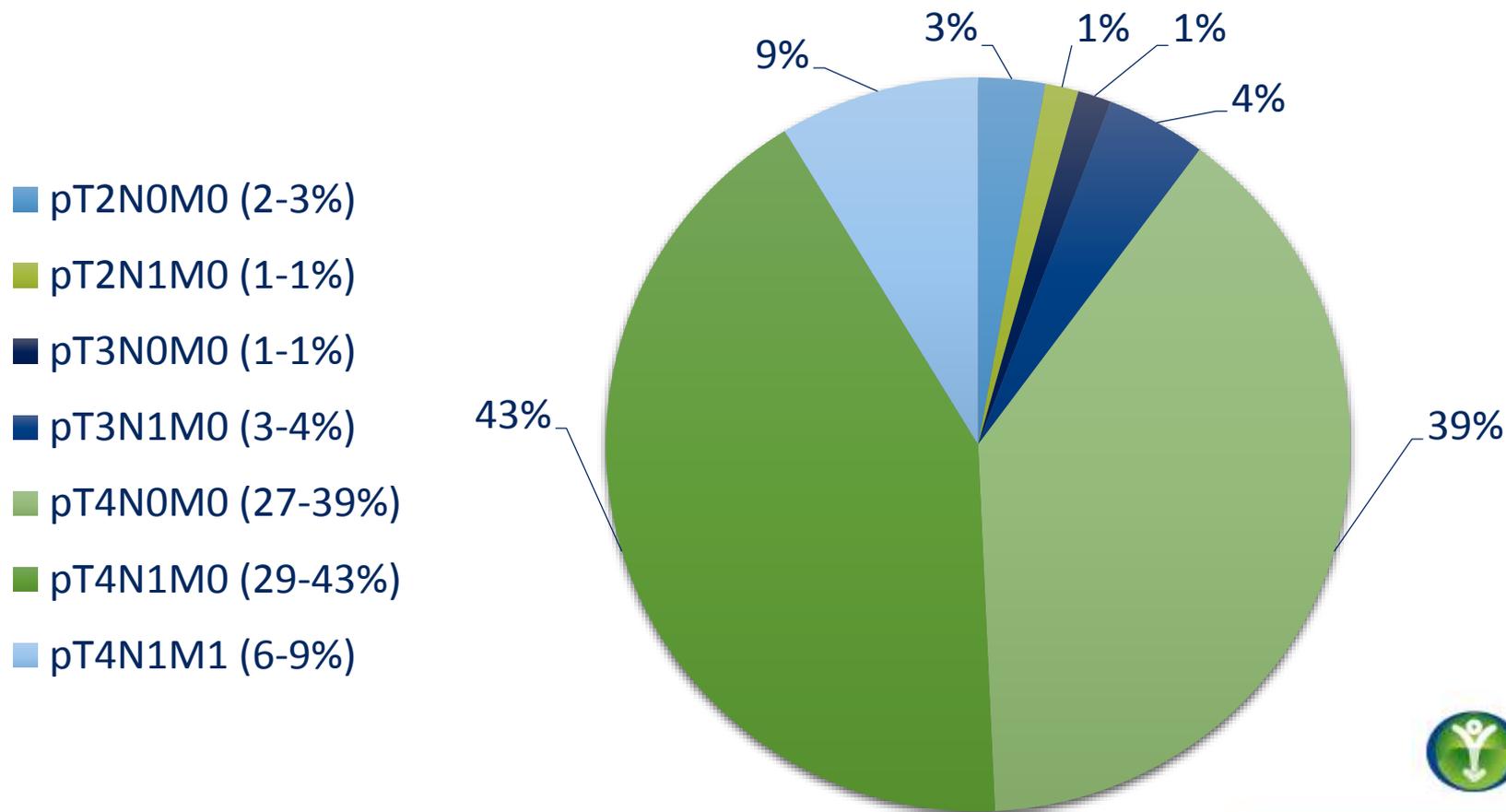
Локализация опухолей с нейроэндокринным компонентом (N=69 человек)



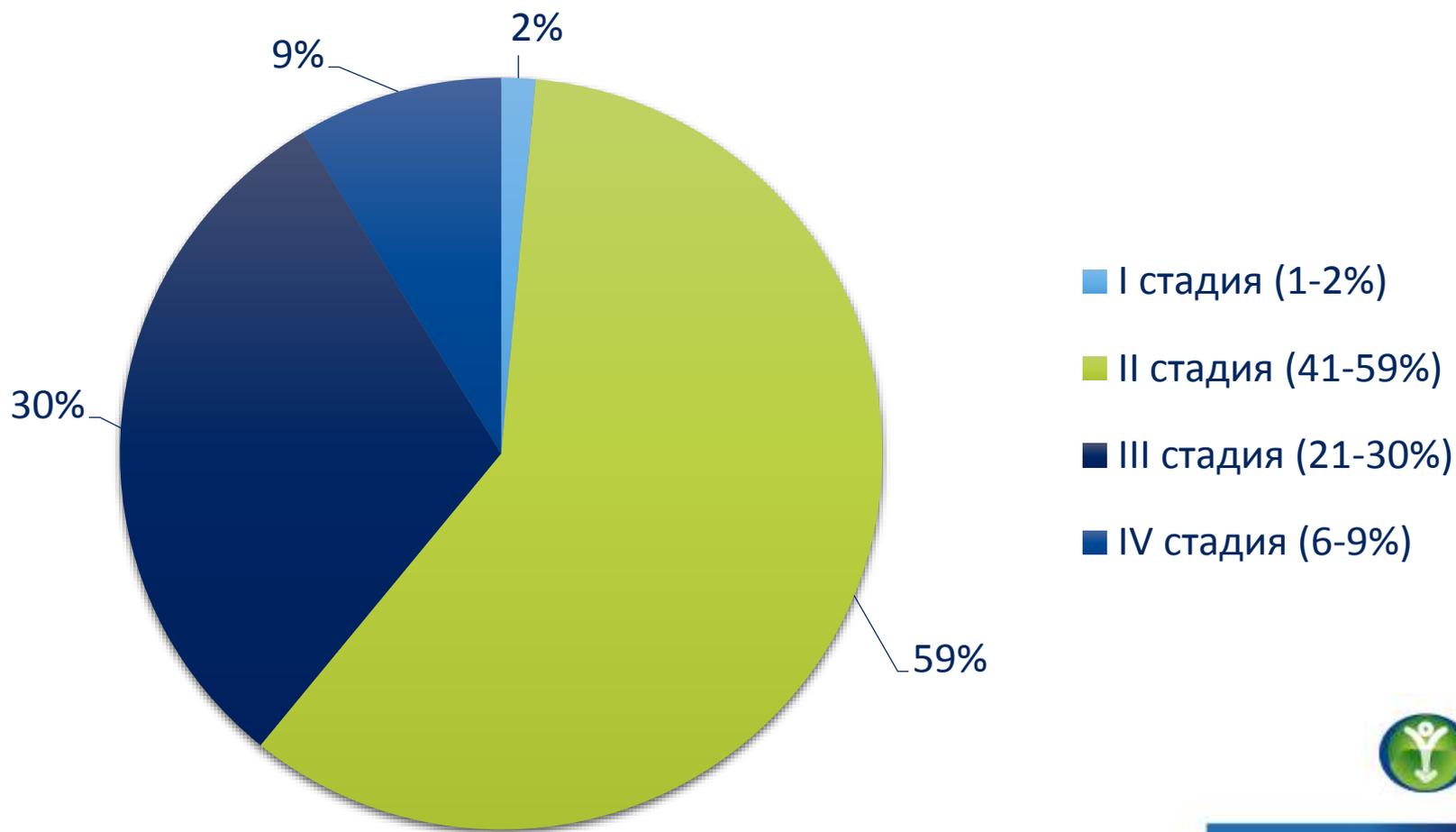
Локализация опухолей с нейроэндокринным компонентом в ободочной кишке (N=33 человека)



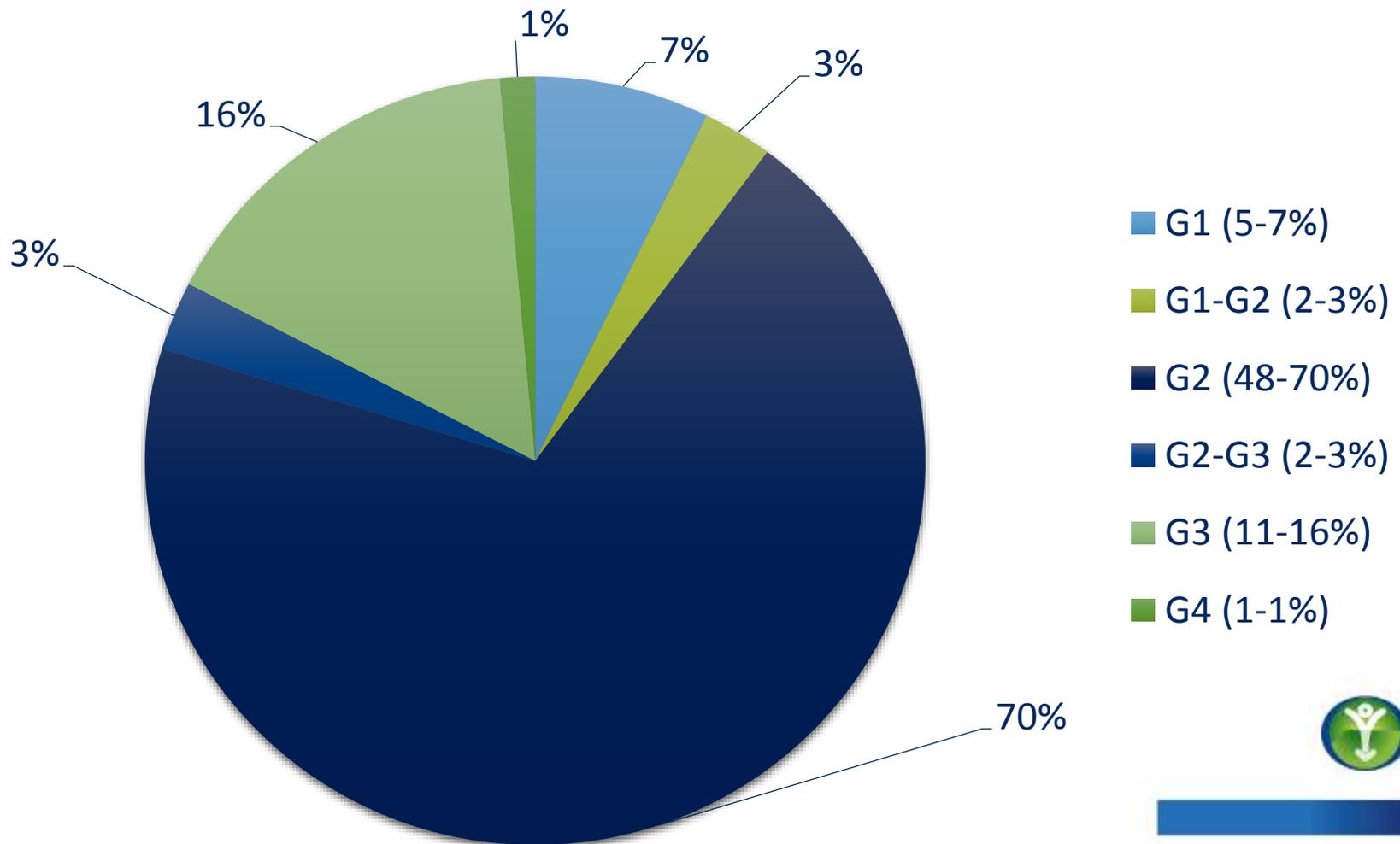
Распределение опухолей с нейроэндокринным компонентом по TNM (N=69 человек)



Стадии рака с нейроэндокринным компонентом (N=69 человек)



Степень дифференцировки опухолей



Клинический случай

- ▶▶ Пациентка Х. **DS:** Нейроэндокринный С-г печеночного угла ободочной кишки T4N0M0G2, ст. II, клиническая группа 2.
- ▶▶ Поступила 02.12.13 с жалобами на постоянные ноющие боли в правых отделах живота, запоры, вздутие живота, снижение массы тела за последний месяц на 5 кг, общую слабость.
- ▶▶ **Анамнез заболевания:** считает себя больной в течение полугода, когда впервые появились жалобы на запоры, пациентка обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства, выставлен диагноз: хронический колит, назначено консервативное лечение (пробиотики, прокинетики, слабительные средства) - без выраженного положительного эффекта; в течение последних 2 месяцев состояние пациентки ухудшилось, присоединился болевой синдром, вздутие живота, за последний месяц пациентка похудела на 5 кг.



Данные дополнительных методов исследования:

- ▶ **Видеоколоноскопия от 20.11.13:** в области печеночного угла отмечается циркулярное сужение просвета кишки за счет новообразования неправильной формы, заполняющего 2/3 просвета кишки (просвет непроходим для эндоскопа), отмечается контактная кровоточивость образования, слизистая при контакте фрагментируется (по результатам биопсии: аденокарцинома)
- ▶ **СКТ органов брюшной полости от 18.11.13:** правые отделы толстой кишки с распространением до $\frac{1}{2}$ поперечной ободочной кишки (протяженность более 15 см) представлены объемным образованием неоднородной структуры, неоднородно повышающим плотность при контрастировании, выявлены регионарные лимфатические узлы до 10 мм, отдаленных метастазов не выявлено.

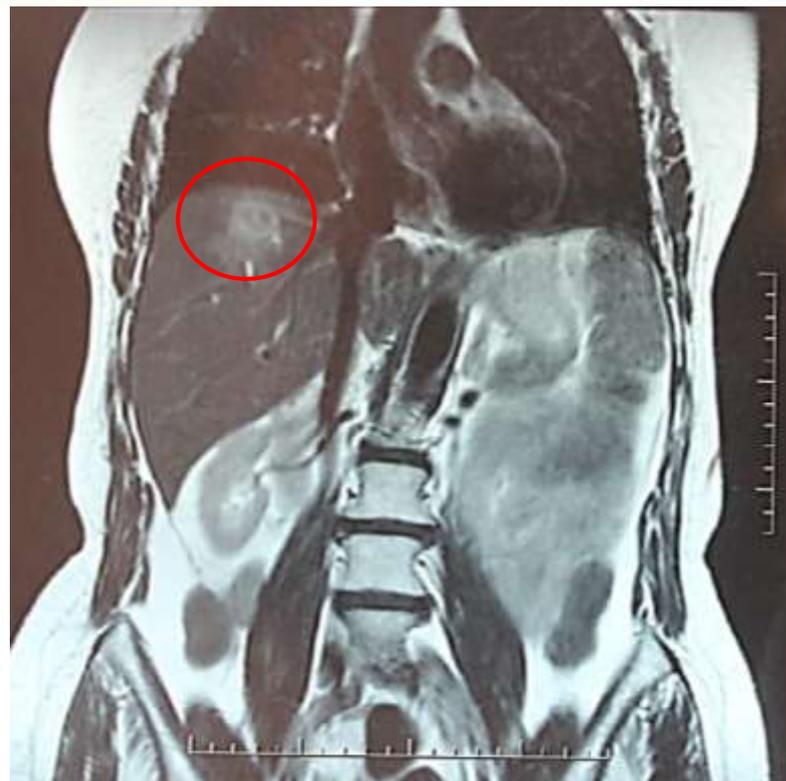


Оперативное вмешательство (06.12.13)

- ▶ При лапаротомии обнаружена опухоль печеночного угла ободочной кишки, плотная, бугристая, размерами до 15,0*8,0*4,0 см, определяется увеличение брыжеечных лимфатических узлов до 1.0-1,5 см в диаметре, выполнена **правосторонняя гемиколэктомия с D3 лимфаденэктомией**
- ▶ **Результаты гистологического исследования от 13.12.13.: №25827-48 (удаленная кишка с опухолью):** опухоль кишки – умеренно дифференцированный нейроэндокринный С-г, местами железистый, местами железисто-солидный С-г, с некрозами, воспалением, изъязвлением, глубоким инфильтративным ростом в околоколитическую клетчатку, края резекции негативны, в исследованных лимфоузлах метастазов опухоли не обнаружено (pT4N0M0G2)
- ▶ Пациентка выписана из отделения хирургического на 13-е сутки после операции под наблюдение онколога по месту жительства



МРТ органов брюшной полости от 21.04.14



в VII и VIII сегментах печени визуализированы образования овоидной формы, с неровными границами, максимальной осью, соответственно 24 и 31 мм, структура неоднородная, выражен перифокальный отек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ-признаки метастатического поражения правой доли печени

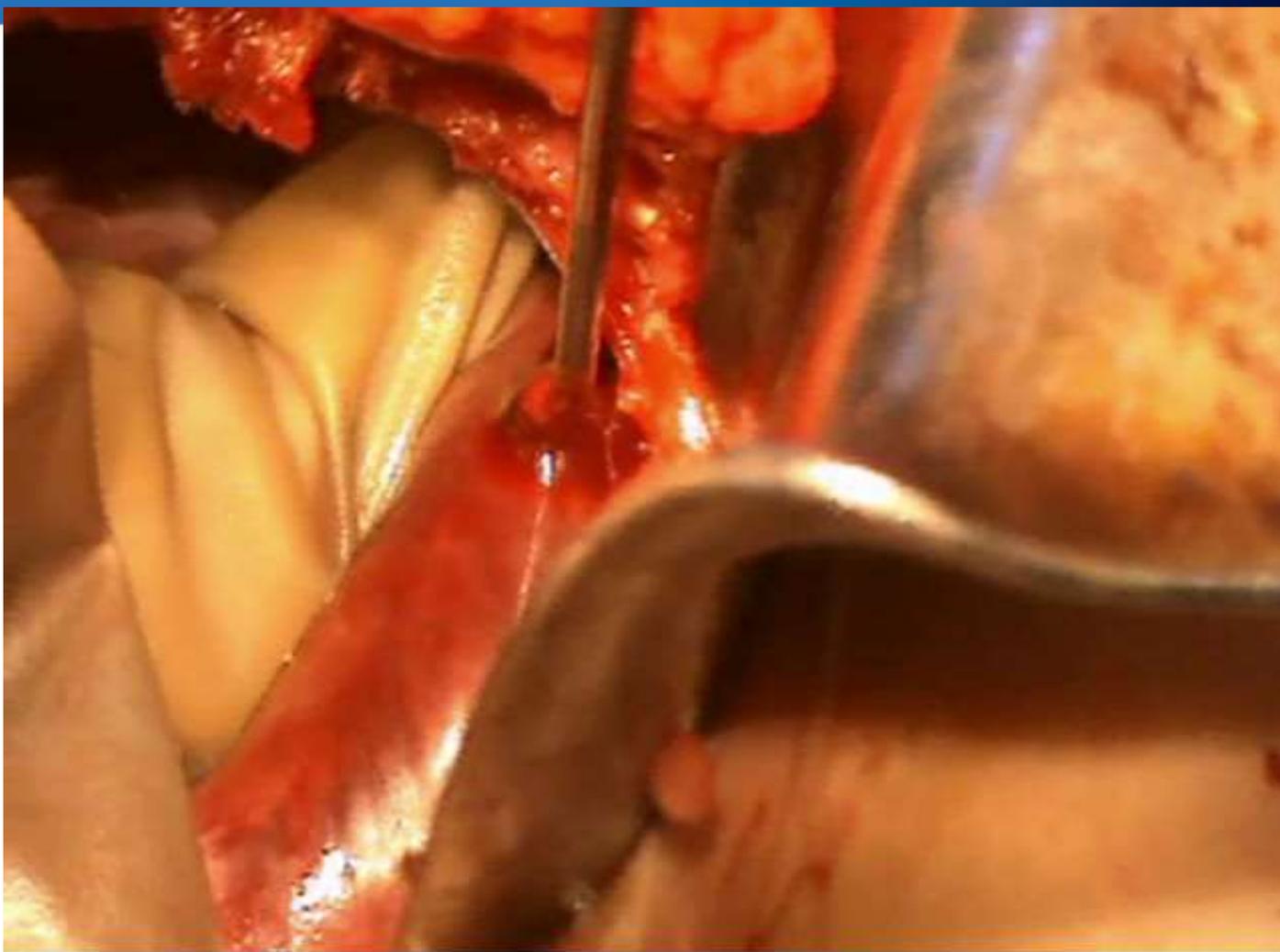


Оперативное вмешательство (07.05.15)

Лапаротомия, радиочастотная термоабляция очагов метастатического поражения печени

выполнено интраоперационное УЗИ: в области VII и VIII сегментов печени визуализировано образование овоидной формы, с неровными границами, размерами до 59 мм, с использованием система RITA 1500 выполнена радиочастотная абляция очага метастатического поражения: три аппликации под разными углами длительностью 15 минут с максимальным диаметром 5 см, гиперэхогенное облако, зона карбонизации перекрывает опухоль +1 см.



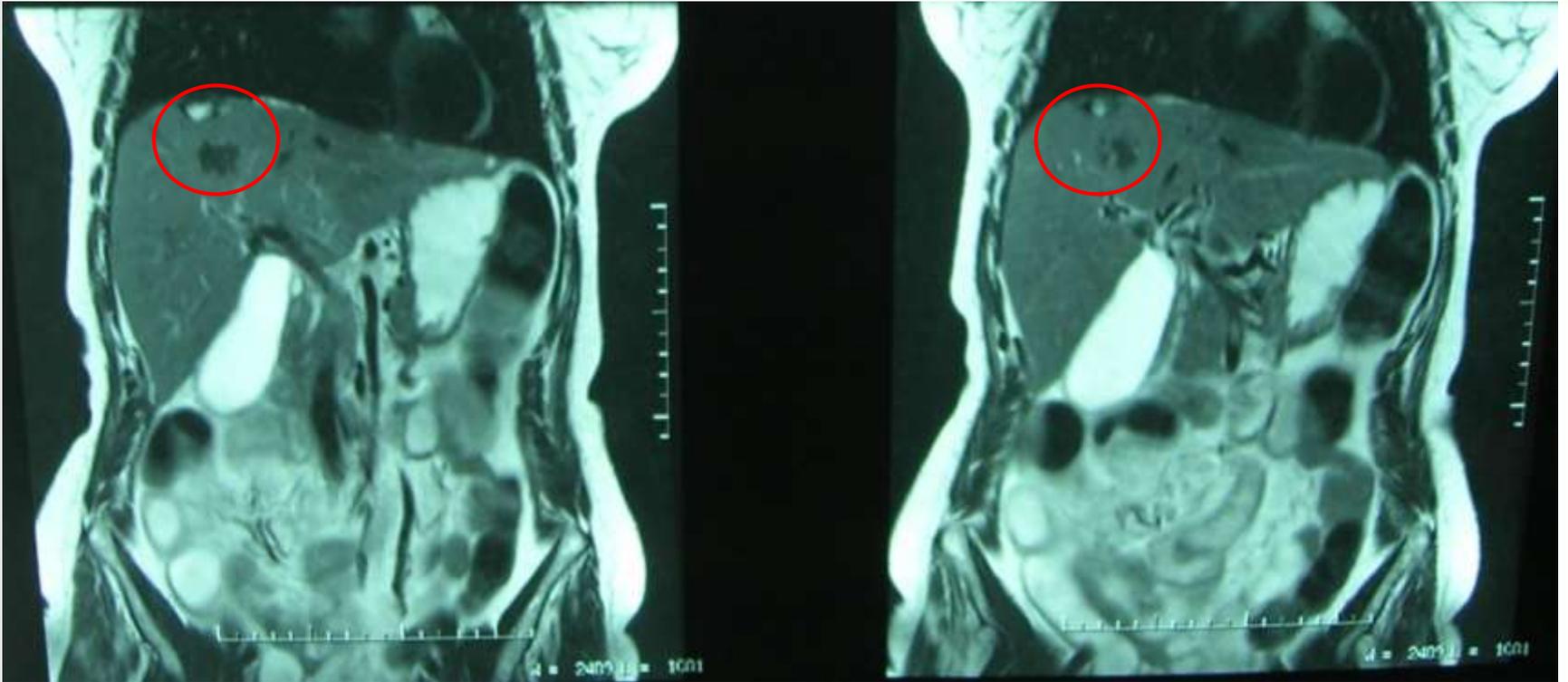


Пациентка выписана из отделения хирургического на 8-е сутки после операции под наблюдение онколога по месту жительства.

Химиотерапия: капецитабин 2,0 per os – 14 дней - 7 курсов



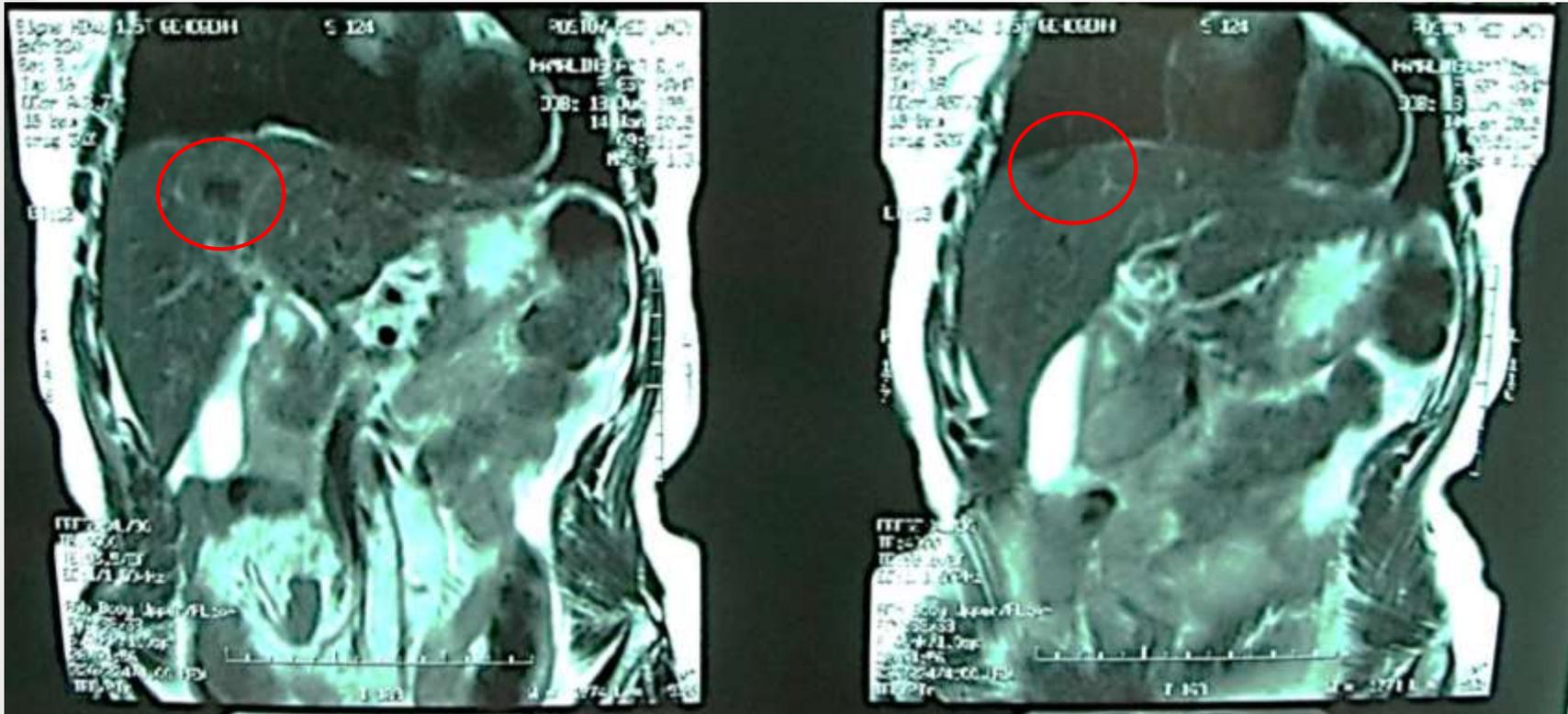
МРТ органов брюшной полости от 11.08.14



По сравнению с результатами предыдущего исследования от 21.04.2014 г. в правой доле печени субкапсулярно расположенные метастатические очаги в настоящее время представлены частично резорбированным участками кровоизлияний без отека. Интрапаренхиматозно расположенный очаг имеет прежние размеры, содержит небольшие очаги кровоизлияний полностью регрессировал отек. Новых очагов в печени не обнаружено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ-признаки регресса метастатических очагов в правой доле печени.



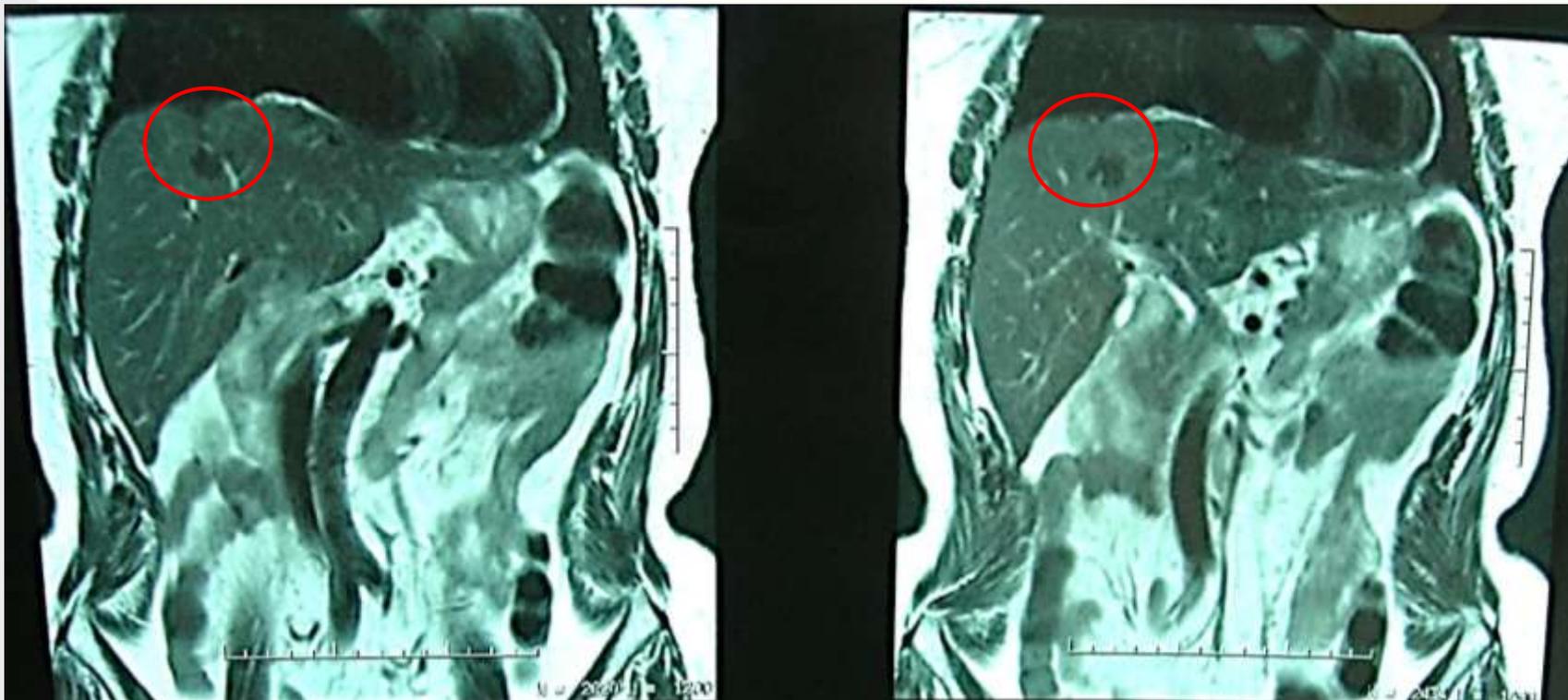
МРТ органов брюшной полости от 14.01.15



В настоящий момент ранее выявленные субкапсулярный и интрапаренхиматозный очаги правой доли печени характеризуются гипоинтенсивным сигналом. Субкапсулярные очаги несколько уменьшились в размерах, интрапаренхиматозный очаг стабилен. Перифокальные изменения, объемные воздействия отсутствуют. В других отделах печени очаговых изменений не обнаружено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ-признаки регресса субкапсулярных метастатических очагов и интрапаренхиматозного очага правой доли печени.



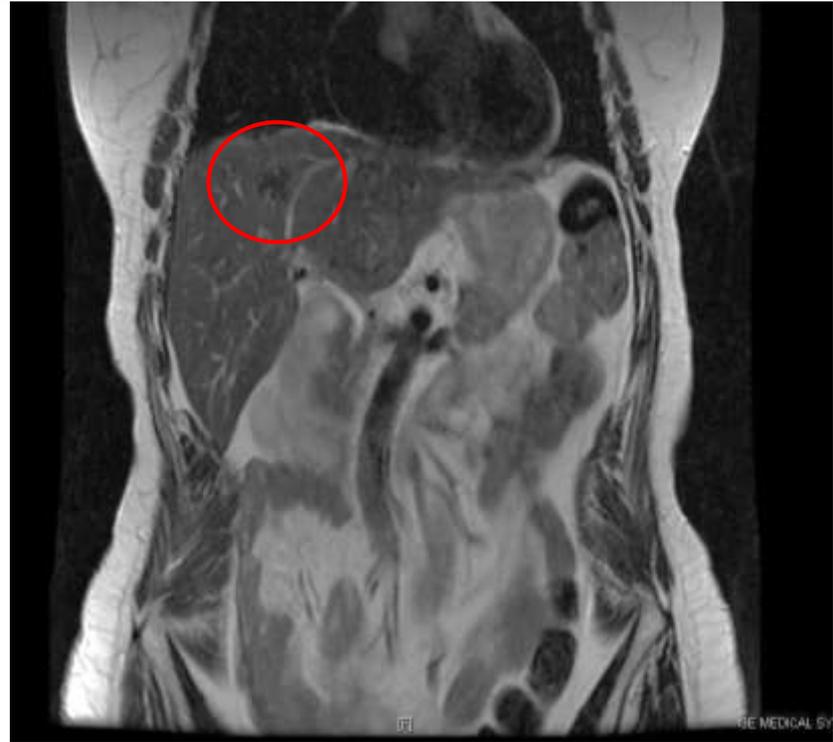
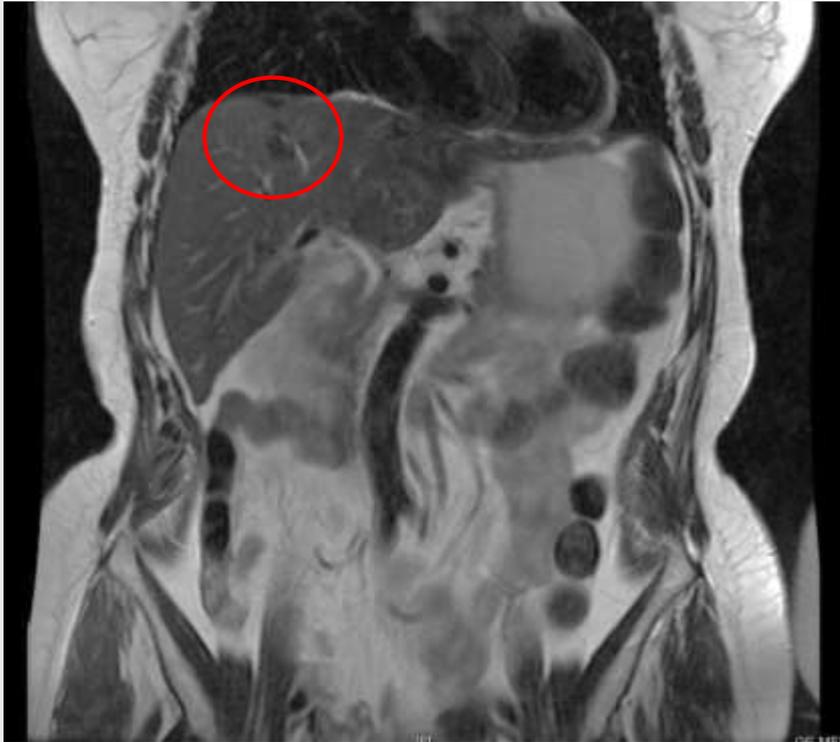
МРТ органов брюшной полости от 20.03.15



В сравнении с результатами предыдущего исследования от 14.01.2015 года ранее выявленные интрапаренхиматозный и субкапсулярные очаги печени сохраняются в прежнем количестве, имеют стабильную форму и размеры. Очаги характеризуются гипоинтенсивным сигналом на T1- и T2-ВИ, перифокальный отек, объемное воздействие отсутствуют. В ткани печени "новых" очаговых изменений не обнаружено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ признаков прогрессии неопластического процесса печени не выявлено



МРТ органов брюшной полости от 02.06.15 и 15.09.15



За время с момента предыдущего исследования от 20.03.2015 г. два очага в правой доле печени имеют стабильную конфигурацию и размеры, низкий сигнал за счет однородной фиброзной структуры. Перифокальные изменения отсутствуют. Новых очагов не обнаружено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МР-признаков опухолевой прогрессии не выявлено.



Результаты

- ✓ Нейроэндокринные опухоли являются распространенной патологией среди опухолей ЖКТ (16%).
- ✓ Эти опухоли обнаруживают в большем числе случаев (58%) в возрасте $61 \pm 11,5$ лет.
- ✓ Достоверных гендерных различий среди пациентов обнаружено не было (М(30-43%) / Ж(39-57%)).
- ✓ Наиболее часто нейроэндокринные опухоли локализуются в ободочной (48%) и прямой (25%) кишках.
- ✓ В ободочной кишке нейроэндокринные опухоли в основном находятся в поперечно-ободочной (29%), слепой (26%) и сигмовидной (26%) кишках.
- ✓ Чаще всего нейроэндокринные опухоли обнаруживаются при достижении ими II и III стадии опухолевого процесса (59% и 30% соответственно).
- ✓ При этом большинство опухолей имеют степень дифференцировки G2 (70%).

