

Московский  
научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского,  
Институт морфологии человека  
РАМН,  
Москва

## ДИАГНОСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Л.Е. Гуревич

*Для определения  
гистогенеза разных типов  
опухолей используют  
современные методы  
диагностики –  
иммуногистохимический  
(ИГХ), электронно-  
микроскопический,  
молекулярно-биологический  
(гибридизация in situ),  
генетический, которые  
позволяют более полно  
охарактеризовать  
биологический потенциал  
опухолевых клеток.*

Эндокринные или нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), легких, тимусе, почках, яичниках, предстательной, молочной и щитовидной железах, коже. НЭОЖКТ редкие и обычно медленно растущие новообразования, при которых существенное ухудшение качества жизни пациентов даже при наличии метастазов происходит на поздней стадии болезни. Опухоли чаще бывают клинически нефункционирующими, а в случае функционирующих развиваются гиперфункциональные эндокринные синдромы, угрожающие жизни пациентов.

В литературе и клинической практике для обозначения НЭОЖКТ до сих пор используют несколько синонимов. Обендорфер в 1907 г. предложил термин «карциноид» для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением. Эндокринная природа этих опухолей была доказана Мерлингом в 1938 г. В настоящее время термин «карциноид» применяют только для НЭОЖКТ, которые вызывают карциноидный синдром и клетки которых продуцируют серотонин, гистамин, тахикинин, простагландин и другие пептидные гормоны. В 1964 г. Пирс предложил для таких опухолей термин АПУД-ома на основании гипотезы об общем нейроэктодермальном происхождении эндокринных клеток ЖКТ, общим свойством которых, как он полагал, является способность утилизировать и декарбоксилировать предшественники аминов. В дальнейшем было доказано, что все эндокринные клетки ЖКТ происходят от общих стволовых клеток-предшественниц. Термином «островково-клеточные опухоли» часто обозначают эндокринные опухоли поджелудочной железы (ПЖ), хотя он не подходит для опухолей, секретирующих гормоны, в норме не вырабатываемые клетками эндокринных островков (например, гастрин, АКГТ, ВИП и некоторые другие) (табл. 1). Классификация TNM, которая успешно используется для определения стадии других типов опухолей, для НЭО не подходит, как не пригодны для прогноза их злокачественности и два важных морфологических критерия – клеточная и ядерная атипия (за исключением мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы).

В настоящее время для определения гистогенеза разных типов опухолей используют современные методы диагностики – иммуногистохимический (ИГХ), электронно-микроскопический, молекулярно-биологический (гибридизация in situ), генетический, которые позволяют более полно охарактеризовать биологический потенциал опухолевых клеток. Наиболее распространенные в современной литературе термины «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома» базируются на наличии у всех эндокринных (нейроэндокринных) клеток ЖКТ общих иммунофенотипических особенностей. Предварительный диагноз НЭО может быть поставлен на основании клинической картины и обычного гистологического исследования, а окончательная верификация проводится с помощью ИГХ-исследования. Клетки НЭО дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам – хромогранину А (маркеру специфических эндокринных гранул), синаптофизину (маркеру мелких везикул с нейротрансмиттерами), CD56 (маркеру молекул нейроадгезии), NSE и PGP 9.5 (маркерам цитоплазматических протеинов – нейронспецифической энolahе и протеину генного продукта 9.5). Для того, чтобы установить тип НЭО, используют специфические эндокринные маркеры – пептиды и/или амины, обладающие активностью гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интес-

Таблица 1

Классификация и основные симптомы эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Синдром	Основные симптомы	Основной гормон	Другие гормоны	Степень злокачественности (%)	Локализация	Экстрапанкреатическая локализация
Инсулинома	Гипогликемия	Инсулин	Глюкагон, ПП	5-10	ПЖ	Очень редко
Гастронома (синдром Золлингера-Эллиссона)	Пептические язвы, диарея, рефлюксная болезнь	Гастрин	Инсулин, ПП, глюкагон, АКТГ, соматостатин	90	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка, желудок, брыжейка
Карциноидный синдром	Приливы, диарея, бронхиальная обструкция	Серотонин	Тахикинин, простагландин, хромогранин А	100	Кишечник	ПЖ (редко)
ВИПома (синдром Вернера – Моррисона) – панкреатическая холера	Стойкая диарея, гипокалиемия	ВИП, РН1	ПП, глюкагон, соматостатин, хромогранин А	75–100	ПЖ	
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, диабет	Глюкагон	ПП, инсулин, соматостатин, хромогранин А	50	ПЖ	Редко
Соматостатинома	Диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь	Соматостатин	ПП, инсулин, кальцитонин	50	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка
GHRH-ма	Акромегалия	GHRH	Соматостатин, гастрин, инсулин	100	ПЖ	Легкие
CRH-ома, АКТГ-ома	Синдром Кушинга	CRH, АКТГ	Гастрин, ПП, хромогранин А	90	ПЖ	Легкие

**Примечание:** АКТГ – адренокортикотропный гормон; CGH – кортикотропин-рилизинг-гормон; GHRH – гормон роста-рилизинг-гормон; РН1 – пептид гистидин изолейцин; ПП – панкреатический полипептид; ВИП – вазоактивный интестинальный пептид.

тинальный полипептид, панкреатический полипептид, гастрин, серотонин, АКТГ, кальцитонин, и другие). НЭО часто продуцируют несколько гормонов, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного гиперфункционального синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, которая составляет не менее 50% всех клеток опухоли. В соответствии с этим НЭО верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, пипомы, випомы, кальцитониномы, карциноиды и др. Важная информация о функциональном статусе опухоли может быть получена при исследовании ультраструктуры опухолевых клеток. Тип эндокринных гранул и их количество позволяют уточнить диагноз НЭО. Например, в нормальных В-клетках и клетках доброкачественных инсулином имеется большое число β-гранул с кристаллоидным ядром, способных депонировать инсулин, а в клетках злокачественных и менее дифференцированных – увеличивается количество β-гранул с округлым ядром или атипичных, в которых секретируется проинсулин и которые не способны длительно хранить гормон и спонтанно выделяют его в кровеносное русло.

В основе прежних классификаций НЭОЖКТ лежали клинические проявления, что не отражало полиморфизма этих опухолей. В 2000 г. ВОЗ была разработана новая классификация НЭОЖКТ [19], которая делит их в соответствии с локализацией, клиническими проявлениями, степенью дифференцировки и биологическим потенциалом опухолевых клеток, прогнозом (табл. 1).

**Нейроэндокринные опухоли пищевода** встречаются очень редко и составляют примерно 0,05% всех НЭОЖКТ. Они обычно крупные (>4 см), локализуются в дистальном отделе пищевода и не дают специфических гормональных синдромов. Опухоли представлены двумя гистологическими типами: в виде солидных комплексов высокодифференцированных клеток и мелко- или крупноклеточными эндокринными карциномами, аналогичными соответствующим опухолям легких. Еще реже встречаются смешанные экзо-эндокринные карциномы. Прогноз зависит от степени дифференцировки опухолевых клеток и от стадии опухоли [3, 14].

**Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ)** составляют большинство функционирующих НЭОЖКТ (табл. 2).

НЭОПЖ имеют трабекулярное, альвеолярное, солидное, псевдожелезистое, ангиоматозное, ациноподобное и другие типы строения. Разнообразны они и по функциональной активности и спектру продуцируемых гормонов. Большинство относят к высокодифференцированным доброкачественным опухолям, но имеется группа новообразований неопределенной степени злокачественности, определение биологического потенциала которых до сих пор является сложной диагностической проблемой [1–4, 10, 11, 15, 19]. Самыми надежными гистологическими критериями злокачественности НЭОПЖ является инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и нейроинвазия, которые встречаются в 90% опухолей с метастазами или массивной инвазией и лишь в 30%

Таблица 2

## Классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы [4, 19]

<b>1.</b>	Высокодифференцированные эндокринные опухоли.
1.1.	Доброкачественные: локализованы в пределах ПЖ, без сосудистой инвазии, размером 2 см и менее <sup>а</sup> , с числом митозов 0–2 на 10 на РПЗ, 0–2% Ki-67-позитивных клеток.
1.1.1.	Функционирующие – инсулиномы.
1.1.2.	Нефункционирующие.
1.2.	Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах ПЖ, без сосудистой инвазии, размером >2 см <sup>а</sup> или с эктопическим синдромом, с более 2 митозами на 10 РПЗ и >2% Ki-67-позитивных клеток.
1.2.1.	Функционирующие – гастринома, инсулинома, випома, глюкагонома, соматостатинома или с эктопическим синдромом <sup>б</sup> .
1.2.2.	Нефункционирующие
<b>2.</b>	Высокодифференцированные эндокринные карциномы: низкой степени злокачественности с выраженной локальной инвазией и/или метастазами.
2.1.	Функционирующие – гастринома, инсулинома, глюкагонома, випома, соматостатинома или с эктопическим синдромом <sup>б</sup> .
2.2.	Нефункционирующие.
<b>3.</b>	Низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности.

**Примечание:** а – опухоли размером менее 2 см доброкачественны почти в 100% случаев, менее 3 см – почти в 90% случаев; б – эктопические синдромы: синдром Кушинга (АКТГ), акромегалии или гигантизма (гормон роста), гиперкальциемии и т.д. РПЗ – репрезентативные поля зрения.

опухолей без метастазов и без инвазии окружающих тканей. Опухоли 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. Опухоли, которые обычно локализируются в теле и хвосте ПЖ (глюкагономы, инсулиномы, випомы), имеют склонность к гематогенной диссеминации, а гастриномы чаще метастазируют в лимфатические узлы. Опухоли, продуцирующие островковые гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и РР), обычно менее злокачественные (в 10–20%), чем те, которые продуцируют кишечные или эктопические гормоны (гастрин, ВИП, нейротензин, АКТГ, гормон роста – в 60–80%). В новой классификации предложены следующие критерии малигнизации НЭОПЖ (в порядке убывающей значимости): метастазы, макроскопически видимая местная инвазия, инвазия периневральных пространств и кровеносных сосудов, размеры опухоли более 3 см.

*Доброкачественные опухоли* обычно состоят из клеток мелких и средних размеров со слабо или умеренно выраженной атипией. *Высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности* чаще имеют более крупные размеры (более 3 см), капсула опухоли отсутствует или неполная, инвазия крупных сосудов или отдаленные метастазы не характерны. Преобладают участки «диффузного» или солидного строения, которые часто чередуются с участками из крупных, плохо очерченных трабекул, мелких цепочек и цугов, замурованных в обильной гиалинизированной или плотной фиброзной строме. Для них характерна слабо или умеренно выраженная клеточная атипия, гиперхромность ядер с выраженными ядрышками, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, митотическая активность до 2–10 митозов на 10 РПЗ (репрезентативных полей зрения), индекс пролиферации Ki-67 – 5% и более. *Низкодифференцированные эндокринные карциномы* по экспрессии гормонов и клинической симптома-

тике очень изменчивы, состоят из клеток мелких или средних размеров, растут в виде солидных пластов причудливой формы, часто с центральными некрозами и участками диффузного роста. Участки некроза выглядят как очаги размягчения желтоватой или «ржавой» окраски. Митотическая активность и индекс пролиферации обычно высокие (>10 митозов на 10 РПЗ и >15% Ki-67-позитивных клеток), ядра крупные, полиморфные, с отчетливыми ядрышками. Для них характерны инвазия сосудов и нейроинвазия, массивное прорастание в окружающие органы и ткани, наличие отдаленных метастазов. *Смешанные экзо-эндокринные карциномы* – редкий тип опухолей, в которых и в первичной опухоли и в метастазах интимно связаны два компонента – протоковый и эндокринный, причем, эндокринный составляет не менее трети всей ткани опухоли. Прогноз для таких карцином значительно хуже, чем для большинства НЭО и определяется экзокринным компонентом опухоли.

**Инсулиномы** – инсулин-продуцирующие опухоли (рисунок, А, Б) составляют 70–75% всех функционирующих опухолей этого органа, чаще бывают спорадическими и встречаются у женщин в возрасте 30–60 лет, а в 4–10% возникают в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1, или синдром Вермера) [1, 2, 12]. Для инсулином характерен гипогликемический синдром, симптомы которого многообразны и зависят от целого ряда причин: размера опухоли, интенсивности секреции клетками инсулина, длительности заболевания, частоты приступов, индивидуальной чувствительности центральной нервной системы к снижению уровня глюкозы крови. В 1–5% случаев встречаются инсулиномы экстрапанкреатической локализации – в желудке, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной кишке, желчном пузыре, малом сальнике и других органах.

**Гастриномы.** В 1955 г. Золлингером и Эллисоном был описан синдром (синдром Золлингера – Эллисона (СЗЭ) с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активности слизистой желудка