

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, АКТГ, 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 – адренкортикотропный 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, аденоподобное 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, 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

и эндокринных гастрин-продуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации). В ПЖ в 75% случаев опухоли локализируются в головке, растут хотя и медленно, но обладают более злокачественным потенциалом, чем дуоденальные, и могут давать метастазы в лимфатические узлы или печень. Размеры гастрином варьируют в широких пределах (от 0,4 до 15 см, в среднем 4 см), они чаще локализируются не в ПЖ, как считали раньше, а в двенадцатиперстной кишке (рисунок, В). Раньше при СЗЭ в 90% случаев применяли субтотальную гастрэктомию, а в последние десятилетия применение эффективных противоязвенных препаратов позволяет устранить симптомы эндокринной гиперфункции пациентов с гастриномами, но не устраняет саму причину [7]. Это привело к тому, что во всех индустриально развитых странах в последние годы возросла летальность, обусловленная прогрессированием не выявленных гастрином. Риск смерти у пациентов с гастриномами увеличивается при высоком уровне гастрина в сыворотке, крупных размерах опухоли и при ее локализации в ПЖ, при поздней диагностике и наличии метастазов в печень, кости или лимфатические узлы, при развитии у пациентов нескольких гиперфункциональных синдромов, особенно СЗЭ и синдрома Кушинга [6, 11, 12]. Гастриномы ПЖ чаще всего имеют трабекулярное или солидное, реже железистое строение. Иммунофенотип клеток гастрином характеризуется коэкспрессией маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранина А, синаптофизина и CD56) и маркеров экзокринной дифференцировки (цитокератинов 19 и 20 и/или ЭМА), т.е. гастриномы ПЖ являются одновременно нейроэндокринными и экзокринными новообразованиями [1, 8].

**Глюкагономы** – это редкие, медленно растущие опухоли с неспецифическими симптомами, которые часто достигают крупных размеров и более чем в 50% случаев имеют плохой прогноз. Для синдрома глюкагономы (синдром Маллисона) характерны некротическая мигрирующая эритема, глоссит, хейлит, анемия, снижение массы тела, депрессия и венозный тромбоз. Первичные опухоли чаще локализируются в хвосте ПЖ. Обычно это солидные опухоли, клетки которых дают положительную реакцию с глюкагоном, интенсивность которой мало зависит от уровня гормона в сыворотке [1–3].

**Соматостатиномы** секретируют соматостатин, встречаются еще реже глюкагоном (до 1% всех НЭОПЖ), обычно имеют солидное строение. Для синдрома соматостатиномы характерны сахарный диабет, снижение массы тела, холелитиаз, стеаторея и гипохлоридрия. Опухоль часто долго растет бессимптомно или со слабо выраженными неспецифическими симптомами, поэтому к моменту постановки диагноза большинство из них достигают больших размеров и дают метастазы в печень.

**Нефункционирующие (или клинически «немые») опухоли (НФО)** – это наиболее сложная для постановки диагноза группа НЭОПЖ. Они часто имеют ангиоматозное строение, и установить их нейроэндокринную дифференцировку часто удается только по по-

ложительной реакции мембраны опухолевых клеток с CD56, в то время как реакция с другими нейроэндокринными маркерами – синаптофизин и хромогранином А может быть очень слабой или отрицательной. Применение нескольких маркеров нейроэндокринной дифференцировки позволяет практически в 100% случаев поставить правильный диагноз НФО [1, 3].

**Карциноиды ПЖ** встречаются очень редко, их описано в литературе всего 100 случаев. Это злокачественные опухоли, которые в 69–88,4% случаев дают метастазы и резистентны к терапии [10].

**Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1)** обусловлен мутацией в перичесентрической области хромосомы 11 (11q13) и обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже является результатом новой мутации [13]. Мутация в области гена на 11q13 приводит к нерегулируемой пролиферации эндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: это синхронное или асинхронное развитие гиперплазий и/или опухолей нескольких или всех 4 паращитовидных желез, эндокринных опухолей ПЖ и передней доли гипофиза. Реже одновременно возникают НЭО двенадцатиперстной кишки, желудка, еще реже – тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников [2, 13, 17]. Недавно показано, что при спорадических НЭОПЖ в 46% случаев также выявляют мутации на хромосоме 11q13 [17]. Хотя клинические проявления синдрома МЭН-1 очень вариабельны, но к 40-м годам практически у всех пациентов обязательно развиваются симптомы гиперпаратиреоза, а клиническая манифестация заболевания приходится на 3–4-ю декаду жизни [13]. Среди опухолей ПЖ при МЭН-1 преобладают клинически нефункционирующие [2], а из гиперфункциональных эндокринных синдромов – СЗЭ и гипогликемии (инсулиномы), реже – синдромы Вернера – Моррисона (випомы), глюкагономы, еще реже – синдромы Кушинга и акромегалии. Инсулиномы при МЭН-1 чаще множественные (в 40% их 5 и более) и более злокачественные, чем спорадические, а гастриномы, напротив, менее злокачественные. В ПЖ при МЭН-1 имеются множественные эндокринные микроаденомы, что может объяснить увеличение частоты рецидивов у таких пациентов (например, гипогликемического синдрома в 42%, по сравнению с 3% в спорадических случаях). Это требует особенно тщательного обследования пациентов с НЭОПЖ и проведения у них активного скрининга с целью выявления МЭН-1. Группой риска являются субъекты с первичным гиперпаратиреозом, опухолями ПЖ и гипофиза, синдромами гиперинсулинемии, СЗЭ и другими, а также с патологией сразу нескольких эндокринных органов, которая проявляется в возрасте до 50 лет. Обязательным является и тщательное изучение семейного анамнеза. Такая тактика позволяет поставить правильный диагноз у большинства пациентов даже без проведения у них картирования [4, 8].

Основным фактором благоприятного прогноза при наличии у пациентов злокачественных НЭОПЖ является

ся максимально радикальное их удаление, а неблагоприятного – наличие у них метастазов в печень, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток и неадекватное удаление опухоли [9–11, 14, 15]. Более 90% пациентов с доброкачественными НЭОПЖ и только 50% со злокачественными живут 5 и более лет [10, 15]. По нашим данным, злокачественным потенциалом обладают НЭОПЖ, для иммунофенотипа клеток которых характерна ко-экспрессия маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки и/или нескольких гормонов одновременно [1, 2, 6].

**Нейроэндокринные опухоли желудка** (табл. 3) по разным данным, составляют 11–41% всех НЭОЖКТ. Их делят на 4 типа [16, 17].

*1 тип*, самый многочисленный, составляет до 70–80% всех случаев, из которых большинство (до 80%) – у женщин в возрасте 50–60 лет. Опухоли обычно не дают эндокринных синдромов и проявляются общими желудочными симптомами. Как правило, это небольшие округлые, полиповидные, мультифокальные образования, размером 0,5–1 см, чаще локализованные в теле желудка. Это обычно высокодифференцированные опухоли, локализованные в пределах слизистого или подслизистого слоев желудка и ассоциированные с хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом. Они состоят из ECL-клеток, продуцирующих гистамин, которые дают интенсивную положительную реакцию с хромогранинном А (рисунок, Г). Обычно у них прогноз хороший, так как это небольшие опухоли, которые могут быть удалены эндоскопически. Метастазы в регионарные лимфатические узлы могут давать опухоли размером более 2 см, которые инфильтрируют мышечную пластинку.

*НЭО желудка 2 типа* обычно возникают в рамках синдрома МЭН-1 и, как правило, ассоциированы с СЗЭ,

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

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

*НЭО желудка 4 типа* соответствуют низкодифференцированным солидным карциномам из мелких или средних клеток (рисунок, Д), которые чаще встречаются у мужчин, очень редко ассоциированы с МЭН-1 (но не с хроническим атрофическим гастритом) и к моменту постановки диагноза обычно достигают крупных размеров (более 4 см) и дают обширные метастазы. Обычно клетки опухолей дают положительную реакцию с синтофизинном, но отрицательны к хромогранину А. Прогноз неблагоприятный и примерно 2/3 пациентов умирают от метастазов в течение года с момента постановки диагноза.

**Нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной и тощей кишки**, по последним данным, составляют не менее 22% всех НЭОЖКТ, обычно протекают бессимптомно, чаще встречаются у мужчин возрасте 50–60 лет [4, 5, 9, 15, 16, 19].

Таблица 3

Классификация эндокринных опухолей желудка [4, 19]

<p><b>1.</b> Высокодифференцированные опухоли – карциноиды</p> <p>1.1. <b>Доброкачественные:</b> локализованы в пределах слизисто-подслизистого слоя; без инвазии сосудов; размером &lt; 1 см<sup>3</sup>, нефункционирующие.</p> <p>1.1.1. ECL-клеточные опухоли тела/фундального отдела с гипергастринемией и хроническим атрофическим гастритом или синдромом МЭН-1.</p> <p>1.1.2. Серотонин-продуцирующие опухоли.</p> <p>1.1.3. Гастрин-продуцирующие опухоли.</p> <p>1.2. Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах слизисто-подслизистого слоя; размером &gt;1 см<sup>3</sup> или с инвазией сосудов.</p> <p>1.2.1. ECL-клеточные опухоли с гипергастринемией и хроническим атрофическим гастритом, синдромом МЭН-1 или спорадические.</p> <p>1.2.2. Серотонин-продуцирующие опухоли.</p> <p>1.2.3. Гастрин-продуцирующие опухоли.</p>
<p><b>2.</b> Высокодифференцированные эндокринные карциномы: злокачественные карциноиды.</p> <p>2.1. Низкой степени злокачественности, с глубокой инвазией (мышечной пластинки или более глубоких отделов) или с метастазами.</p> <p>2.2. Нефункциональные.</p> <p>2.2.1. ECL-клеточные карциноиды, чаще спорадические, реже с гипергастринемией или на фоне синдрома МЭН-1.</p> <p>2.2.2. Серотонин-продуцирующие опухоли.</p> <p>2.2.3. Гастрин-продуцирующие опухоли.</p> <p>2.3. Функционирующие.</p> <p>2.3.1. ECL-клеточные карциноиды с атипичным карциноидным синдромом.</p> <p>2.3.2. Серотонин-продуцирующие карциноиды с карциноидным синдромом.</p> <p>2.3.3. Гастрин-продуцирующие карциномы – злокачественные гастриномы.</p> <p>2.3.4. АКТП-продуцирующие карциномы с синдромом Кушинга.</p>
<p><b>3.</b> Низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности, чаще нефункционирующие, иногда с синдромом Кушинга.</p>

**Примечание:** ECL – энтерохромаффинно-подобные; МЭН-1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; а – <1 см доброкачественны почти в 100% случаев, а <2 см – почти в 80%.

В двенадцатиперстной и тощей кишках также выделяют 4 типа НЭО: гастриномы, соматостатиномы, нефункционирующие серотонин-, гастрин- или кальцитонин-продуцирующие низкокодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы (табл. 4). Чаще всего (до 2/3 опухолей) встречаются гастриномы, затем соматостатиномы и НФО, а низкокодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы – очень редкие и обычно локализованы в области Фатерова соска.

*Дуоденальные гастриномы*, ассоциированные с СЗЭ, бывают как спорадическими, так и в рамках МЭН-1, размером не более 1 см (рисунок, Г) и локализуются обычно в верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Чаще всего имеют трабекулярное или железистое строение, дают положительную реакцию с гастрином, а в рамках синдрома МЭН-1 часто бывают множественными. Несмотря на небольшие размеры образований и то, что они ограничены слизистым или подслизистым слоями, в момент постановки диагноза они часто уже дают метастазы в регионарные лимфатические узлы, которые могут быть крупнее, чем первичная опухоль, поэтому их иногда ошибочно принимают за первичные гастриномы ПЖ и даже лимфатических узлов. По этой же причине раньше выявляли значительно больше гастрином ПЖ, чем в настоящее время. Метастазы в регионарные лимфатические узлы дуоденальные гастриномы могут давать уже на ранних стадиях, а метастазы в печень, в отличие от гастрином ПЖ – значительно позже.

*Дуоденальные соматостатиномы* составляют до 20% всех НЭО этой локализации, чаще встречаются в Фатеровом соске. Имеют часто железистое строение с наличием псаммомных телец, их клетки обычно дают положительную реакцию с соматостатином. При инвазии опухолью мышечной пластинки вероятность наличия метастазов в парадуоденальные лимфатические узлы

очень велика. Опухоли обычно не дают специфического синдрома соматостатиномы (диабета, холелитиаза или диареи), но иногда ассоциированы с нейрофиброматозом 1 типа и с билатеральными феохромоцитомами.

*Нефункционирующие дуоденальные НЭО* обычно состоят из серотонин-, реже – из гастрин- и кальцитонин-продуцирующих клеток. Для них прогноз лучше, чем для СЗЭ-ассоциированных гастрином или соматостатином Фатерова соска. Если опухоли не прорастают подслизистый слой, они обычно не дают метастазов.

*Низкодифференцированные дуоденальные карциномы* обычно гормонально не активны и возникают в области Фатерова соска. Это мелкоклеточные карциномы из недифференцированных клеток, которые в момент постановки диагноза уже обычно метастазируют в регионарные лимфатические узлы и печень, дают интенсивную реакцию с синаптофизинном и очень слабую или отрицательную – с хромогранинном А.

*Дуоденальные ганглиоцитарные параганглиомы* локализуются вблизи Фатерова соска и обычно доброкачественные, даже если они по размеру превышают 2 см и прорастают мышечную пластинку. Состоят из ганглиоцитарных и высококодифференцированных нейроэндокринных клеток, которые дают положительную реакцию с соматостатином, панкреатическим полипептидом и протеином S-100.

**Нейроэндокринные опухоли дистального отдела тощей и подвздошной кишок** (табл. 5) составляют около 25% всех НЭОЖКТ и вместе с соответствующими опухолями желудка и аппендикса являются самой многочисленной группой [4, 15, 16, 19]. Чаще всего встречаются в возрасте около 60 лет, одинаково часто у мужчин и у женщин. Обычно опухоли имеют альвеолярно-солидное строение, к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см, прорастают мышечную пластинку (рисунок, Ж, З) и дают метастазы в регионарные лим-

Таблица 4

**Классификация эндокринных опухолей двенадцатиперстной и верхних отделов тощей кишки [4, 19]**

<b>1.</b>	Высокодифференцированные опухоли – карциноиды.
1.1.	Доброкачественные: нефункционирующие, локализованные в пределах слизисто-подслизистого слоя; размером <1 см <sup>3</sup> без инвазии сосудов.
1.1.1.	Гастрин-продуцирующие опухоли (проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки).
1.1.2.	Серотонин-продуцирующие опухоли.
1.1.3.	Ганглиоцитарные параганглиомы, независимо от размеров (в области Фатерова соска).
1.2.	Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах слизисто-подслизистого слоя; размером >1см <sup>3</sup> или с инвазией сосудов.
1.2.1.	Гастрин-продуцирующие опухоли, функционирующие (гастриномы) или нефункционирующие, спорадические или МЭН-1-ассоциированные.
1.2.2.	Соматостатин-продуцирующие опухоли (в области Фатерова соска, ассоциированные или нет с болезнью Реклингаузена).
1.2.3.	Серотонин-продуцирующие опухоли, нефункционирующие.
1.2.3.	Гастрин-продуцирующие опухоли.
<b>2.</b>	Высокодифференцированные эндокринные карциномы: злокачественные карциноиды.
2.1.	Низкой степени злокачественности, с глубокой инвазией подслизистой или с метастазами.
2.2.	Гастрин-продуцирующие карциномы функционирующие (гастриномы) или нефункционирующие, спорадические или МЭН-1-ассоциированные.
2.3.	Соматостатин-продуцирующие карциномы (в области Фатерова соска, ассоциированные с болезнью Реклингаузена или без нее).
2.4.	Серотонин-продуцирующие карциномы, функционирующие или нефункционирующие (независимо от размеров и распространенности) с карциноидным синдромом.
2.5.	Злокачественные ганглиоцитарные параганглиомы
2.2.3.	Гастрин-продуцирующие опухоли.
<b>3.</b>	Низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности.
<b>4.</b>	Опухоли высокой степени злокачественности (в области Фатерова соска).

фатические узлы. Примерно в 40% случаев опухоли бывают множественными, состоят из серотонин-, субстанцию Р-, каликреин-, катехоламин-продуцирующих и других типов клеток. У 20% пациентов с НЭО подвздошной кишки развивается типичный карциноидный синдром и имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы и печень. Агрессивные низкодифференцированные НЭО в подвздошной кишке не описаны.

**Нейроэндокринные опухоли толстой и прямой кишки** (табл. 6). В то время как НЭО толстой кишки встречаются редко (рисунок Е, И), в прямой кишке они составляют почти 20% всех НЭОЖКТ (табл. 5). НЭО толстой кишки – это чаще всего низкодифференцированные карциномы, которые к моменту постановки диагноза уже дают метастазы и имеют плохой прогноз (рисунок, И). В опухолях часто выявляются небольшое число рассеянных серотонин- и соматостатин-позитивных клеток.

НЭО прямой кишки встречаются чаще и имеют более благоприятный прогноз. Большинство из них выявляют эндоскопически как маленькие образования (<1 см), расположенные в подслизистом слое, клетки которых часто дают положительную реакцию с глюкагоном, глициетином и/или панкреатическим полипептидом. Метастазируют только опухоли размером более 2 см и/или, если они прорастают мышечную пластинку. В этом отделе кишечника низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы встречаются крайне редко и имеют исключительно плохой прогноз.

**Нейроэндокринные опухоли аппендикса** составляют до 20% всех НЭОЖКТ (табл. 6) и в отличие от других, встречаются в более молодой возрастной группе (30–50 лет), чаще у женщин, а в редких случаях – у детей. Как правило, их обнаруживают при аппендэктомии, в основном они локализируются в верхних отделах аппендикса, почти всегда прорастают мышечную пластинку и в различной степени окружающую жировую клетчатку. Опухоли редко бывают более 2,5 см, редко дают метастазы в лимфатические узлы, и имеют более благоприятный прогноз, чем НЭО подвздошной кишки. НЭО аппендикса напоминают соответствующие опухоли тощей кишки: обычно имеют альвеолярно-солидное строение, их клетки часто позитивны к серотонину и субстанции Р, значительно реже – к энтероглюкагону. Серотонин-продуцирующие опухоли аппендикса обычно не метастазируют в печень и очень редко дают карциноидный синдром. Эти НЭО следует дифференцировать с очень редкими бокаловидно-клеточными карциноидами, которые являются смешанными экзо-эндокринными опухолями с менее благоприятным прогнозом.

У 13% пациентов встречается сочетание синхронных и метасинхронных аденокарцином и НЭОЖКТ [10]. В частности, аденокарциномы и мелкоклеточные эндокринные карциномы описаны в толстой кишке, аппендиксе [17], а, по нашим данным, они встречаются и в желудке.

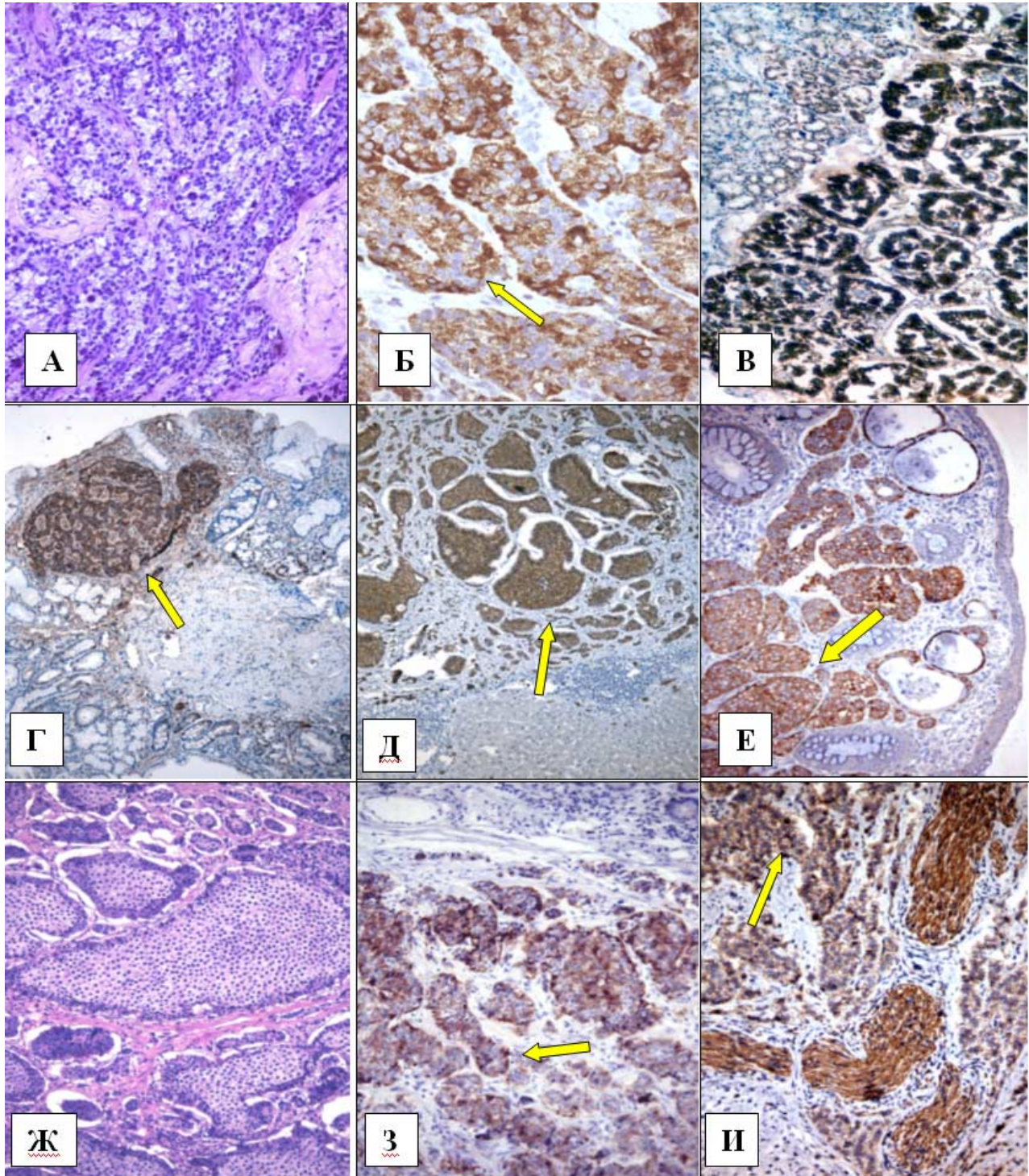
Большинство НЭОЖКТ – это нефункционирующие опухоли, клетки которых продуцируют пептиды и/или амины, которые не дают типичных эндокринных син-

Таблица 5  
Классификация эндокринных опухолей подвздошной, слепой, толстой и прямой кишки [4,19]

1.	Высокодифференцированные опухоли – карциноиды.
1.1.	Доброкачественные: нефункционирующие, локализованы в пределах слизисто-подслизистого слоя; без инвазии сосудов; размером <1 см (тонкая кишка) или <2 см (толстая кишка) <sup>32</sup> .
1.1.1.	Серотонин-продуцирующие опухоли.
1.1.2.	Энтероглюкагон-продуцирующие опухоли.
1.2.	Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах слизисто-подслизистого слоя; размером >1см (тонкая кишка) или >2 см (толстая кишка) или с инвазией сосудов.
1.2.1.	Серотонин-продуцирующие опухоли.
2.	Высокодифференцированные эндокринные карциномы: карциноиды низкой степени злокачественности, с глубокой инвазией (мышечной пластинки и более глубоких отделов) или с метастазами.
2.1.	Серотонин-продуцирующие карциноиды с карциноидным синдромом или без него.
2.2.	Энтероглюкагон-продуцирующие карциномы.
3.	Низкодифференцированные эндокринные мелкоклеточные карциномы высокой степени злокачественности.
4.	Смешанные экзо-эндокринные карциномы умеренной или высокой степени злокачественности.

Таблица 6  
Классификация эндокринных опухолей аппендикса [4, 19]

1.	Высокодифференцированные эндокринные опухоли – доброкачественные нефункционирующие карциноиды с инвазией стенки, без инвазии сосудов, размером <2 см.
1.1.	Серотонин-продуцирующие опухоли.
1.2.	Энтероглюкагон-продуцирующие опухоли неопределенной степени злокачественности, нефункционирующие, с инвазией подслизистого слоя; размером >2 см или с инвазией сосудов.
2.	Высокодифференцированные эндокринные карциномы – злокачественные карциноиды.
2.1.	Серотонин-продуцирующие карциноиды с карциноидным синдромом или без него.
2.2.	Опухоли низкой степени злокачественности с инвазией средних или более глубоких отделов и/или с метастазами.
3.	Смешанные экзо-эндокринные карциномы.
3.1.	Низкой степени злокачественности – бокаловидно-клеточные карциноиды.



А, Б – инсулинома поджелудочной железы. Реакция клеток опухоли с инсулином (Б) Ув. x250. В – гастринома двенадцатиперстной кишки. Реакция с гастрином Ув. x250. Г – Нейроэндокринная опухоль желудка. Реакция с синаптофизинном. Ув. x125. Д – метастаз злокачественной нефункционирующей нейроэндокринной опухоли тела желудка в печень. Реакция с хромогранинном А. Ув. x125. Е – нейроэндокринная опухоль толстой кишки с очаговым прорастанием мышечной пластинки слизистой оболочки. Реакция с синаптофизинном. Ув. x125. Ж, З – карциноид тонкой кишки альвеолярно-солидного строения. Реакция с серотонином (З). Ув. x125, 250. И – злокачественная нейроэндокринная опухоль прямой кишки, инфильтрирующая слизистый и мышечный слои. Реакция с CD56. Ув. x 250. А, Ж – окраска гематоксилином и эозином. Б–Е, З, И – иммуногистохимическая реакция. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера.



дромов, поэтому их реальное количество и распространенность определить трудно. В то же время, их клетки реализуют в кровеносное русло хромогранин А – пептид, увеличение уровня которого в сыворотке в на-

стоящее время используют для прогнозирования наличия метастазов у пациентов с НЭО, но при небольших размерах опухоли он часто бывает в пределах нормы.

## Литература

1. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина, С.В. Петрова. Гл. 7. – Казань, 2004. – С. 76-92.
2. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Роль полипотентных клеток в развитии опухолей поджелудочной железы // Арх. пат. в печати.
3. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2001.
4. Arnold R. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options // Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, №4 – P. 491-505.
5. Bornstein-Quevedo, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical and cell kinetic comparison // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32. – P. 1252-1256.
6. Desbapande V., Selig M.K., Nielsen G.P. et al. Ductulo-insular pancreatic endocrine neoplasms: clinicopathologic analysis of a unique subtype of pancreatic endocrine neoplasms // Amer. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27, №4. – P. 461-468.
7. Ellison E.Ch., Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? // Amer. J. Surg. – 2003. – Vol. 186. – P. 245-248.
8. Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract // Cancer. – 2003. – Vol. 98, №9. – P. 1967-1976.
9. Jorda M., Gorab Z., Fernandes G. et al. Low nuclear proliferative activity is associated with nonmetastatic islet cell tumors // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – Vol. 127. – P. 196-199.
10. Kalt G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // End. Reviews. – 2004. – Vol. 25(3). – P. 458-511.
11. Kloppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumor biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract // Best. Pract. & Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, №4. – P. 507-517.
12. Madeira I., Terris B., Voss M. et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumors of the duodenopancreatic area // Gut. – 1998. – Vol. 43. – P. 422-427.
13. Padberg B., Schroder S., Capella C. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // Virch. Arch. – 1995. – Vol. 426. – P. 541-548.
14. Phan G.Q., Yeo C.J., Hruban R.H. et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients // J. Gastrointest. Surg. – 1998. – Vol. 2. – P. 473-482.
15. Plockinger U., Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumors // Best. Pract. & Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, №4. – P. 553-576.
16. Rindi G., Ubiali A., Villanacci V. The phenotype of gut endocrine tumors // Digestive & Liver Disease 36 (Suppl. 1). – 2004. – S 26-30.
17. Rindi G., Bordi C. Etiology, molecular pathogenesis and genetics // Best. Pract. & Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, №4. – P. 519-534.
18. Solcia E., Capella C., Kloppel G. Tumors of the Pancreas // Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fasc. 20. – Bethesda: Maryland, 1997.
19. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. – Berlin: Springer, 2000.
20. Schussler M.H., Skoudy A., Ramaekers F. et al. Intermediate filaments as differentiation markers of normal pancreas and pancreas cancer // Amer. J. Pathol. – 1992. – Vol. 140. – P. 559-568.
21. Van Eeden S., Quaedvlieg P.F.H.J., Taal B.G. et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors midgut and unknown origin // Hum. Pathol. – 2002. – Vol. 33. – P. 1126-1132.

Поступила в редакцию 16.11.2005 г.