

УДК 616.341-006.6-07-089	UDC 616.341-006.6-07-089
ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ ТОНКОЙ КИШКИ	EXPERIENCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH INTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMOR
Дурлештер Владимир Моисеевич – д.м.н., профессор ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия	Durleshter Vladimir Moiseevich – MD, professor SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia
Генрих Станислав Робертович – д.м.н. ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия	Henrikh Stanislav Robertovich – MD SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia
Авакимян Андрей Владимирович – к.м.н. ООО «Клиника А»; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия	Avakimyan Andrey Vladimirovich – MD Co.LTD “Clinics A” SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia
Дряева Людмила Геннадьевна – к.м.н. ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия	Dryyaeva Ludmila Hennadievna – MD SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia
Киракосян Дивин Симонович ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия	Kirakosyan Divin Symonovich SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia
В статье представлены четыре случая диагностики нейроэндокринной опухоли тонкой кишки, и на основе анализа наблюдений проведен краткий обзор применения мультидисциплинарного подхода в лечении данной патологии.	The article presents four cases of diagnostics of intestinal neuroendocrine tumors. Based on the analysis of observations the brief review of multi-disciplinary approach to the treatment of the pathology was performed.
Ключевые слова: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ, КАРЦИНОИДЫ, КАПСУЛЬНАЯ ЭНТЕРОСКОПИЯ	Key words: NEUROENDOCRINE TUMOR, CARCINOID, CAPSULAR ENTEROSCOPY

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) тонкой кишки были впервые описаны Отто Любаршем в 1888 г. [1]. В 1907 г. немецкий патологоанатом Зигфрид Оберндорфер применил этот термин к опухолям, которые характеризуются той же морфологией, что и карциноиды [2]. По сравнению с карциномой термин «карциноид» описывает менее агрессивный вид злокачественной опухолевой сущности. Из-за высокого уровня неоднородности, наблюдаемой в поведении опухоли, начиная от доброкачественных до недифференцированных злокачественных форм, термин «карциноид» не смог адекватно охарактеризовать такие опухоли. Поэтому он был заменен на термин «нейроэндокринная неоплазия» [3]. Нейроэндокринные неоплазии пищеварительного тракта – разнообразная группа злокачественных заболеваний, ранее считавшаяся редкой, по данным регистра США SEER, за 30-летний период выросла в 5 раз. Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки по степени дифференцировки, как правило, соответствуют G1 или G2, что свидетельствует об их медленном росте. Однако их часто диагностируют в поздней стадии, когда имеются метастазы в ближайшие лимфоузлы и органы. Хирургическое лечение чаще всего имеет благоприятный прогноз в I–III стадии и носит паллиативный характер на IV стадии.

Целью работы являлось повышение эффективности диагностики и хирургического лечения НЭО с тонкокишечной локализацией благодаря применению комплексного мультидисциплинарного подхода, а также определение минимально необходимого арсенала предоперационной диагностики.

Заболеваемость и актуальность

Показатель заболеваемости НЭО значительно увеличился в течение последнего десятилетия – от 3,0 до 5,25 случаев на 100 тыс. человек в год. Распространенность НЭО в настоящее время составляет 35 на 100 тыс. человек в год [4]. Последний анализ базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results – выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты) свидетельствует о показателе заболеваемости НЭО тонкой кишки (так называемые классические карциноиды) – 0,95 случаев на 100 тыс. человек в год; прямой кишки – 0,86 случаев на 100 тыс. человек в год; поджелудочной железы – 0,32 на 100 тыс. человек в год и желудка – 0,30 случаев на 100 тыс. человек в год.

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться в любом возрасте, но наибольшая частота возникновения заболевания наблюдается после 50 лет. Исключение составляют карциноиды червеобразного отростка, они чаще возникают в возрасте около 40 лет. Показатель общей заболеваемости НЭО у мужчин (5,35) несколько выше, чем у женщин (4,76). Основываясь на характеристиках пролиферации, демонстрирующих высокий или низкий индекс злокачественности, НЭО тонкой кишки чаще всего низкодифференцированные. В процентном отношении это выглядит так – опухоли G1 (37 %) и G2 (63 %) [4]. Однако подавляющее большинство НЭО тонкой кишки (48,4 %) имеют степень дифференцировки G3, подчеркивая злокачественную их природу (таблицы 1–2) [4]. Единственный радикальный метод лечения – хирургический. Частота послеоперационных осложнений составляет 20–50 %. Послеоперационная летальность – 0–3,7 % [5].

Материал и методы

В нашем исследовании ретроспективно был проведен анализ четырех случаев НЭО тонкой кишки в период с 2013–2017 гг. Средний возраст пациентов составлял 66 лет. Для диагностики применяли доступные нам методы: КТ, Р-графию органов грудной клетк (ОГК), УЗИ органов брюшной полости (ОБП), капсульную энтероскопию. К сожалению, в дооперационный период во время пребывания пациента в стационаре у нас не было возможности определить уровень СгА, Syn, 5-ГИУК.

Таблица 1 – TNM классификация эндокринных опухолей дистального отдела тонкой и подвздошной кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль инфильтрирует слизистый или подслизистый слой и размером ≤ 1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или размером > 1 см
T3	Опухоль инфильтрирует субсерозный слой
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние органы
	При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица 2 – Эндокринные опухоли кишечника: классификация в зависимости от степени дифференцировки (рекомендации Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей)

Рекомендации для нейроэндокринных опухолей передней кишки (foregut)		
Степень дифференцировки	Число митозов на 10 полей зрения под большим увеличением ^a	Индекс Ki67 (5) ^b
G1	≤ 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

Пациент Р., 67 лет. Нейроэндокринный рак тонкой кишки pT3N1M1(her)R0 G2, 4-я стадия, 2-я клиническая группа. Обратился с жалобами на боли в эпигастрии, изжогу, периодическую тошноту, отрыжку кислым (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты диагностики пациента Р.

УЗИ органов брюшной полости	КТ органов брюшной полости	Фиброколоноскопия (ФКС)	Фиброгастро-дуоденоскопия (ФГДС)	Лабораторные данные	R-ОГК
Признаки новообразования в тощей кишке с регионарной лимфаденопатией, частичной высокой тонкокишечной непроходимостью	Признаки множественных очаговых изменений печени	Катаральный колит	Эритематозная гастропатия	N	N

В первую очередь была взята биопсия из образований печени – высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Выполнены резекция пораженного участка кишки, ИГХ-исследование (рисунки 1, 2). В послеоперационном периоде была проведена биотерапия аналогом соматостатина октреотид-ЛАР – 30 мг раз в месяц, через три месяца для оценки результатов лечения определяли уровень хромогранина А – 74,2.

CrA - диффузная положительная экспрессия в опухолевой ткани;
 SYN - фокальная слабоположительная экспрессия в опухолевой ткани;
 Som - фокальная положительная экспрессия в опухолевой ткани;
 CD56 - положительная экспрессия в опухолевой ткани;
 PanCk - положительная экспрессия в опухолевой ткани;
 Ck19 - положительная экспрессия в опухолевой ткани;
 Ki67 - 3% окрашенных ядер опухолевой ткани;
 COX-2 - отрицательная экспрессия в опухолевой ткани.

Заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома G2 тонкой кишки (размер опухоли 2см)

Рисунок 1 – Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) пациента Р.

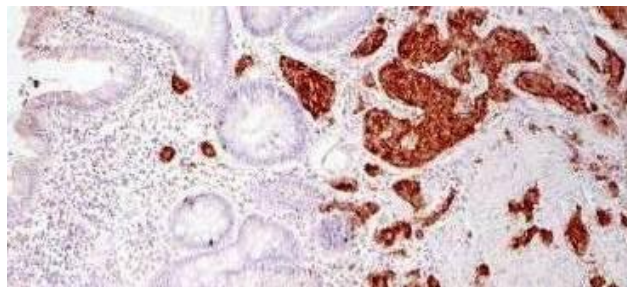


Рисунок 2 – Окрашивание препарата CгА и синаптофизином

2. Пациентка С., 53 лет. Нейроэндокринная опухоль подвздошной кишки pT2N1M0 R0 G2, 2-я стадия, 2-я клиническая группа.

Пациентке ранее было проведено оперативное лечение – лапароскопическое удаление крупного лимфоузла в корне брыжейки тонкой кишки на ПГИ-метастаз нейроэндокринной опухоли, первичный источник не был найден. Наблюдалась у онколога, проводилась терапия аналогами соматостатина (октреотид-ЛАР). Через 2 года при обследовании с применением капсульной энтероскопии была обнаружена опухоль подвздошной кишки (рисунок 3).

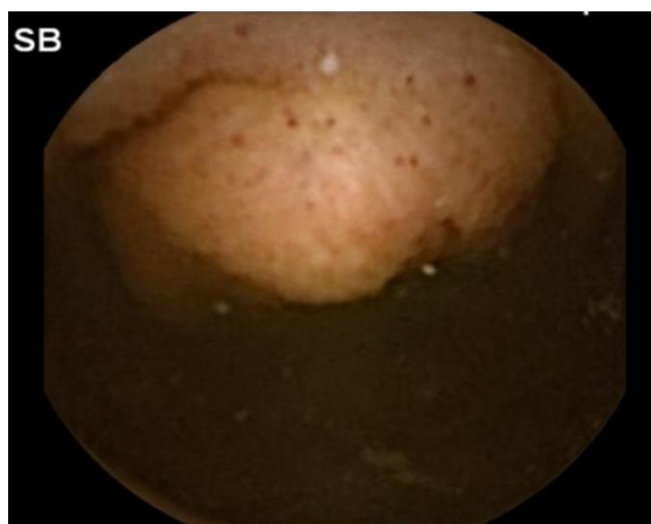


Рисунок 3 – Капсульная энтероскопия, образование в 25 см от илеоцекального угла

Прицельно выполнены УЗИ, КТ, диагноз подтвердился, а также проведена резекция пораженного отдела подвздошной кишки, на иммуногистохимическом исследовании (ИГХ-исследовании) послеоперационный период протекал удовлетворительно (рисунок 4). Пациентка после выписки получала октреотид-ЛАР в стандартной дозировке, через 3 месяца уровень СгА был в пределах референсных значений, УЗИ-признаки положительной динамики.

СгА – диффузная положительная экспрессия в опухолевой ткани;

SYN – фокальная слабоположительная экспрессия в опухолевой ткани;

CD56 – положительная экспрессия в опухолевой ткани;

PanCk – положительная экспрессия в опухолевой ткани;

Ki67 – <2 % окрашенных ядер опухолевой ткани.

Заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль G1 тонкой кишки

Рисунок 4 – Результаты иммуногистохимического исследования пациентки С.

3. Пациент К., 62 лет. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома тонкой кишки, pT3N1M0 2a стадия, 2-я клиническая группа.

Пациент поступил с признаками частичной кишечной непроходимости, при дообследовании: на КТ – в проекции тонкой кишки на фоне неравномерного циркулярного утолщения стенок внутри обнаружено просветное образование мягкотканной плотности, сужающее просвет кишки до щелевидного. После внутривенного введения контрастного препарата отмечалось диффузное неоднородное его накопление образованием в артериальную, венозную, паренхиматозную фазы и снижение плотностных характеристик в венозную фазу. В

брыжейке на этом же уровне определялись патологические мягкотканые структуры (рисунки 5–6).

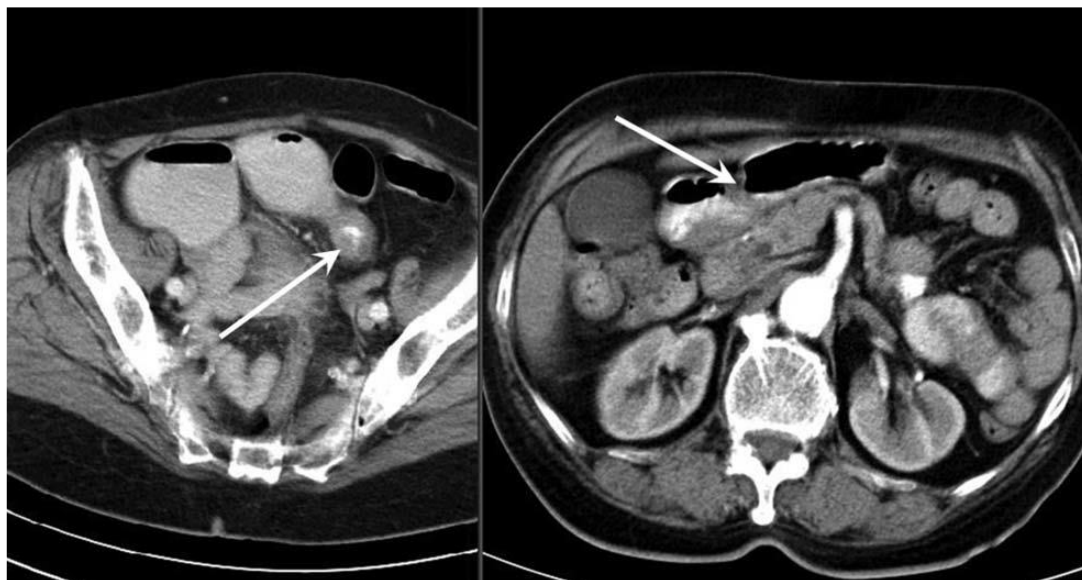


Рисунок 5 – Компьютерная томография брюшной полости, демонстрирующая утолщение стенки тонкой кишки и расширенные петли кишечника

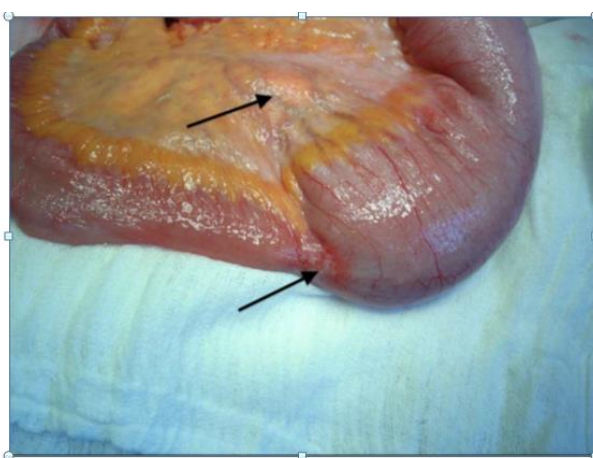


Рисунок 6 – Опухоль подвздошной кишки с частичной кишечной непроходимостью и увеличенные брыжеечные лимфоузлы

Интраоперационно на расстоянии 30 см от илеоцекального угла была обнаружена опухоль, не прорастающая серозу, в брыжейке – лимфаденопатия. Выполнена клиновидная резекция тонкой кишки с расширенной лимфаденэктомией (рисунок 7).

SYN – отрицательная экспрессия в опухолевой ткани.

Хромогранин А – диффузная положительная экспрессия в опухолевой ткани (+++).

Соматостатин – отрицательная экспрессия.

CD56 – умеренная экспрессия в опухолевой ткани (++)

Ki67 – <2 % положительно окрашенных ядер.

СК20 – отрицательная экспрессия в опухолевой ткани.

PanCk – диффузная положительная экспрессия в опухолевой ткани (+++).

Заключение – Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома тонкой кишки, pT3N1M0

Рисунок 7 – Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) пациентки К.

В послеоперационном периоде лечение аналогами соматостатина продленного действия. Через 3 месяца уровень Cr-A – 62,3, по данным УЗИ – положительная динамика.

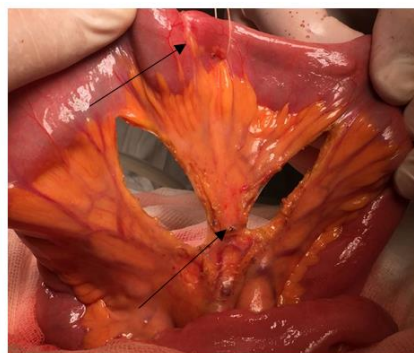
4. Пациент Р., 78 лет. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома тонкой кишки, pT2N1M0 2b стадия, 2-я клиническая группа (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты диагностики пациента Р.

УЗИ органов брюшной полости	КТ органов брюшной полости	Фиброколоноскопия (ФКС)	Фиброгастро-дуоденоскопия (ФГДС)
В правой половине брюшной полости определяются несколько зон сниженной эхогенности без четкой границы между собой, общими размерами до 36–24 мм, с неровными контурами, аваскулярные при ЦДК. Ткани вокруг умеренно повышенной эхогенности. Четкой связи с внутренними	В правом брыжеечном синусе определяется циркулярное утолщение стенки тощей кишки до 14 мм на примерном протяжении – не менее 50 мм. В брыжейке на этом же уровне определяются патологические мягкотканые (50 hu) структуры, связанные со стенкой кишки, с нечеткими	В проксимальной трети поперечноободочной кишки имеются два «сидячих» полипа розового цвета Д до 0,3 см, при взятии биопсии оба визуально удалены	Эритематозная гастропатия

органами не прослеживается	неровными контурами, примерными размерами 35 × 25 мм. Перифокальная клетчатка тяжиста, определяются мелкие измененные лимфатические узлы		
----------------------------	--	--	--

Для установления достоверного диагноза выполнена капсульная энтероскопия, благодаря которой были обнаружены новообразования в стенке тощей кишки, их расположение. Пациенту было проведено оперативное вмешательство в объёме клиновидного иссечения тощей кишки и расширенной лимфодиссекцией (рисунки 4, 5).



Рисунки 4–5 – Проведение капсульной энтероскопии у пациента Р.

В послеоперационном периоде пациент наблюдался у онколога по месту жительства. Через 3 месяца уровень Cr-A – 68,3 (референсное значение <100), по данным УЗИ – положительная динамика.

Выводы

- Ориентир на «клинические проявления» НЭО не удовлетворяет с позиции «ранней диагностики».

- При подозрении на новообразование в тонкой кишке необходимо использование диагностического арсенала специализированного хирургического центра.
- Алгоритмы оказания помощи пациентам с данной патологией обновляются с учетом внедрения новых, доступных диагностических методов.
- Выполнение алгоритмов диагностики и лечения возможно только в специализированных стационарах с мультидисциплинарным подходом в определении тактики лечения.

Список литературы

1. *Oberg K.* Neuroendocrine tumors: recent progress in diagnosis and treatment // *Endocr. Relat Cancer.* 2011; 18(Suppl 1): E 3–6. Simion NI, et al. *BMJ Case Reports* 2013. doi:10.1136/bcr-2012-007217.
2. *Boudreaux J. P., Klimstra D. S., Hassan M.M. et al.* The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) // *Pancreas.* 2010; 39: 753–66.
3. *Musholt T. J.* Extent of resection for neuroendocrine tumors of the small intestine // *Chirurg.* 2011; 82:591–7.
4. *Kianmanesh R. et al.* (Surgical treatment of gastric, enteric, and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors) // *J. Chir. (Paris).* 2005; 142:132–49.
5. *Kloppel G.* Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocr. Relat Cancer.* 2011; 18(Suppl 1):S1–16.
6. *Yao J. C., Hassan M., Phan A. et al.* One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063–3072.
7. *Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003; 97: 934–959.
8. *Chandrasekharappa S. C., Guru S. C., Manickam P. et al.* Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type // *I. Science.* 1997; 276: 404–407.
9. *Latif F., Tory K., Gnarr J. et al.* Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Science.* 1993; 260: 1317–1320.
10. *Solcia E., Klöppel G., Sobin L. H.* Histological Typing of Endocrine Tumours. World Health Organization Histological Classification of Tumours, 2nd edition. New York: Springer. 2000 38–74.
11. *Eriksson B., Oberg K., Stridsberg M.* Tumor markers in neuroendocrine tumors // *Digestion.* 2000; (62 Suppl 1): 33–38.
12. *Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al.* TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows. Arch.* 2006; 449: 395–401.

17. *Rockall A. G., Reznik R. H.* Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US) // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 21: 43–68.
18. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 21: 69–85.
19. *Panzuto F., Nasoni S., Falconi M. et al.* Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization // Endocrine-Related. Cancer. 2005; 12:1083–1092.
20. *Panzuto F., Nasoni S., Falconi M. et al.* Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization // Endocrine-Related. Cancer. 2005; 12:1083–1092.