

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ



И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник,
А. Н. Грабовой, В. В. Приймак,
Д. А. Разумей, А. В. Лукашенко,
Э. Н. Ковальчук, Д. Э. Махмудов,
М. Б. Зарецкий, А. П. Безносенко,
С. А. Антонюк

Адрес:

Колесник Е. А.

Украина, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

E-mail: eakolesnik@ukr.net

10



Ключевые слова:

нейроэндокринные опухоли ободочной и прямой кишки.

В статье рассмотрены основные аспекты современной диагностики и лечения колоректальных нейроэндокринных опухолей. Представлены результаты лечения 45 пациентов с данной патологией на базе Национального института рака в период с 1993 по 2011 гг.

ВСТУПЛЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — редкая группа опухолей, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Первые сообщения об описании «карциномоподобных» опухолей появились в 1867–1890 гг., когда Langhans и Ranson впервые описали случаи множественных опухолей тонкой кишки с хорошо развитой фиброзной стромой, гистологически отличные от аденокарцином, при которых в клинической картине отмечали выраженную диарею и одышку. В 1907 г. Z. Oberndorfer впервые выделил данные опухоли в отдельную группу, предложив название «карциноидные опухоли». В 1929 г. он подтвердил злокачественную природу этих опухолей и доказал их способность к метастазированию [1].

С развитием электронной микроскопии в последующие годы среди клеток слизистой оболочки тонкой кишки и паренхимы поджелудочной железы были выявлены необычные клетки, интенсивно окрашиваемые солями серебра и хрома (энтерохромоаффинные, аргентаффинные клетки), способные синтезировать и выделять биологически активные вещества — низкомолекулярные пептиды. Masson дал системе этих клеток название «диффузная эндокринная система» [2, 3]. Дальнейшее изучение энтерохромоаффинных клеток продемонстрировало их способность захватывать и декарбоксилировать амины-предшественники, в связи с чем термин «диффузная эндокринная система» был заменен термином «APUD-система» (APUD — Amine Precursors Uptake and Decarboxylation — захват и декарбоксилирование аминов-предшественников). В 1969 г., после публикации Пирса, венгерские эндокринологи Iona Szijj и Kálmán Kovács предложили термин «апудома», когда описывали случай медуллярной карциномы щитовидной железы, которая продуцировала адреноректорикотропный гормон (АКТГ). После этого термин апудома обычно использовали для всех форм гиперплазии и неоплазии, которые происходили из клеток APUD.

В дальнейшем было доказано, что все эндокринные клетки желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ) происходят от общих стволовых клеток-предшественниц. И наиболее распространенные в современной литературе термины «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома» базируются на наличии у всех эндокринных (нейроэндокринных) клеток ЖКТ общих иммунофенотипических особенностей.

По данным мировой статистики, количество нейроэндокринных новообразований увеличилось в 5 раз за последние 30 лет. Экстраполируя данные заболеваемости НЭО в развитых странах на Украину, можно предположить, что количество больных НЭО в Украине может достигать 30 тыс., а количество вновь заболевших ежегодно может достигать 3 тыс., реальные цифры выявления НЭО в Украине в 5 раз меньше. А мировой опыт показывает, что при проведении специальных диагностических и лечебных мероприятий медиана выживаемости пациентов возрастает более чем в 3 раза.

Причинами низкой выявляемости НЭО в Украине являются: недостаточная информированность и настороженность врачей, малозаметная и неспецифическая симптоматика НЭО (часто болезнь диагностируется на поздних стадиях), ограниченность возможности проведения специальных исследований для верификации НЭО, отсутствие финансовой поддержки исследований НЭО.

При изучении гистогенеза была установлена их общее с нервной тканью происхождение из нейроэктодермы нервного гребня, из ткани которого также происходит мозговое вещество надпочечников, симпатические и парасимпатические ганглии. Данное обстоятельство послужило причиной возникновения термина «нейроэндокринные клетки» [4, 5, 6].

На сегодня известно 14 типов нейроэндокринных клеток, секретирующих до 40 известных цитокинов и гормонов, которые в своем большинстве находятся в ткани желудка, тонкой и толстой кишки, поджелудочной железы, легких и тимуса [7, 8]. Общим для всех этих клеток является наличие в цитоплазме особых секреторных гранул: больших с плотным

ядром — LDCV (Large Dense Core Vesicles) и малых синапсоподобных микровезикул SLMV (Synaps Like Microvesicles). В секреторных гранулах происходит синтез и запас нейрогомонов, однако синтез гистамина и серотонина происходит в LDCV гранулах [9, 10, 11]. С развитием иммуногистохимического анализа стало известно, что в состав оболочки секреторных гранул нейроэндокринных клеток входят специфические белки, отсутствующие в клетках glandулярного эпителия. Для LDCV гранул таким белком является хромогранин А, В и С, в то время как для SLMV-клеток — синаптофизин [12, 13]. Среди других молекулярных маркеров нейроэндокринных опухолей используется также панцитокератин, Ki-67 (используется для определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей), нейроспецифическая эналаза и нейроэндокринный секреторный протеин 55 (NSE и NESPP-55 соответственно). При исследовании метаболизма одного из основных продуктов синтеза нейроэндокринных клеток серотонина установлено, что продукт его деградации 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) выделяется из организма с мочой и количество ее значительно увеличивается при наличии нейроэндокринных опухолей [14, 15, 16].

Характерными клиническими особенностями нейроэндокринных опухолей является карциноидный синдром и карциноидный криз. Основные проявления карциноидного синдрома — диарея и приливы. Возникает он в результате синергического взаимодействия опухолевых факторов — серотонина, гистамина, калликрейна, кининов, простагландинов. Типичный карциноидный синдром проявляется приливами (90%), диареей (70%), болью в животе (40%), фиброзным поражением трехстворчатого клапана (45%), телеангиэктазиями (25%) и одышкой (15%) [16, 17, 18, 19]. Наиболее опасным осложнением карциноидного синдрома является карциноидный криз. В клинической картине преобладает гипотензия, тахикардия, аритмия, бронхиальный стридор и поражение центральной нервной системы. Может возникать спонтанно, однако чаще всего провоцируется анестезией, интервенционными вмешательствами и приемом препаратов, вызывающих лизис опухоли [20, 21]. Дифференциальную диагностику симптомов, составляющих карциноидный синдром, проводят со следующими нозологиями: менопауза, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы, аллергическая реакция (для приливов); бронхиальная астма, анафилаксия, инородное тело бронхов, отек легких (одышка), гастроэнтерит, воспалительные заболевания ободочной кишки, инфекционные заболевания (диарея), ревматические заболевания, бактериальный эндокардит, дилатационная

кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца с поражением папиллярных мышц (фиброзное поражение трехстворчатого клапана сердца) [22, 23, 24].

Актуальной является морфофункциональная классификация нейроэндокринных опухолей ВОЗ, основанная на гистологических характеристиках, клинических синдромах и биологических свойствах опухолевых клеток. Согласно ей выделяют нейроэндокринные опухоли производных передней кишки (желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка — органы, получающие кровоснабжение от чревного ствола), средней кишки (тонкая кишка, правая половина ободочной кишки — органы, получающие кровоснабжение от верхней брыжеечной артерии) и задней кишки (левая половина ободочной кишки и прямая кишка — органы, получающие кровоснабжение от нижней брыжеечной артерии) [25, 26]. Карциноиды передней кишки содержат мало серотонина и часто секреторуют его предшественник 5-гидрокситриптофан, гистамин и множество пептидных гормонов. Они сопровождаются атипичным карциноидным синдромом и могут метастазировать в кости. Опухоли средней кишки отличаются высоким содержанием серотонина и могут секретировать другие vasoактивные вещества, в том числе и простагландины. При этом более вероятное развитие карциноидного синдрома с метастазами в печень и редким метастазированием в кости. Карциноиды задней кишки содержат мало серотонина, практически не вызывают карциноидного синдрома и очень редко метастазируют в кости [27]. Частота карциноидного синдрома для опухолей задней и средней кишки составляет 10%, при наличии метастазов в печень достигает 20% [28].

Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) в дополнение к классификации ВОЗ разработана система определения степени злокачественности НЭО (Grade, соответственно G1; G2; G3 — по количеству митозов менее 2, от 2 до 20 и более 20), а также на основе оценки уровня пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67 (до 2, до 20 и более 20)). Ключевым моментом является подсчет количества митозов в 10 полях зрения с максимальной митотической активностью (результат выражается как среднее число митозов/10ППЗ) и определение индекса Ki-67 (клон MIB-1) как частоты окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности (рис. 1). В 2010 г. Система Grade утверждена Американским объединенным комитетом по онкологии (AJCC). Определение индекса Ki-67 является обязательным при изучении биопсий метастазов и маленьких образцов тканей, в которых невозможен точный подсчет количества митозов (Klimstra D.S. et al.,

2010). Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественности потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но важным критерием в алгоритме лечения НЭО ЖКТ. Электронно-микроскопическое исследование проводится только в самых сложных диагностических случаях, чаще при исследовании низкодифференцированных опухолей и основано на выявлении в цитоплазме клеток LDCV. Таким образом, клинико-морфологические характеристики этих редких опухолей и динамика их развития остаются недостаточно изученными, поскольку из-за малого числа наблюдений не всегда удается провести корреляцию между результатами диагностики и лечения для установления прогноза [29, 30].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На основании данных Национального онкологического реестра, большого канцер-реестра и данных историй болезни проведен ретроспективный анализ 45 случаев нейроэндокринных опухолей толстой кишки среди пациентов, проходивших обследование и лечение в научно-исследовательском отделе опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства Национального института рака в 1993—2011 гг. (18 лет). Интерпретацию опухоли как нейроэндокринной проводили на основе позитивного результата иммуногистохимического исследования с окраской препарата маркерами Ki-67, панцитокератином и хромогранинном А. Микроскопия образцов выполнена с помощью лабораторного микроскопа CarlZeissAxioLabA1, микрофотографии выполнены с помощью камеры AxioCamERc5s. Уровень хромогранина А в плазме периферической крови и уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в предоперационный период не проводили. Выживаемость пациентов рассчитана методом Каплана — Майера с использованием пакета статистического анализа StatSoftStatistica 6.0. Для прогнозирования выживаемости и оценки достоверности созданной математической модели использован расчет коэффициента детерминации R^2 .

Половая и возрастная структура пациентов: мужчины — 20 (44%), женщины — 25 (56%), средний возраст — 58 ± 13 лет, (20—79 лет).

Использовали стандартный диагностический алгоритм, включающий физикальное обследование, фиброколоноскопию с биопсией опухоли и патогистологическим заключением, компьютерную томографию органов грудной, брюшной полости и полости малого таза с внутривенным усилением (томограф Toshiba Asterion), магнитно-резонансную томографию в случае опухоли прямой кишки (томограф Siemens 0,3Тл), ирригографию, фиброгастроудоденоскопию, ЭКГ, лабораторные анализы (общий анализ крови, мочи, биохимический

анализ крови, коагулограмма). Образцы опухолевой ткани, отобранные для биопсии, были изучены патоморфологом. Микроскопию препарата с окраской гематоксилином и эозином проводили с использованием микроскопа Karl Zeiss на 4x, 10x и 20x увеличения для оценки гистологического типа опухоли, степени распространения относительно стенок органа, метастатического поражения краев резекции и регионарные лимфатических узлов. Иммуногистохимическое исследование проводили с окраской Ki-67, панцитокератином и хромогранином А. Хирургическое лечение выполнено 41 пациенту (91%), 1 пациенту (2%) выполнена только лучевая терапия, 3 пациентам (7%) не проводили специальное лечение. 14 пациентам (31%) проведены курсы адъювантной химио- и иммунотерапии. Химиотерапию проводили с использованием флуороурацила, кальция фолината и доксорубина. 6 пациентом (13,3%) проводили послеоперационную иммунотерапию дендритоклеточной аутовакциной, разработанной в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (Киев). Учитывая ретроспективный характер проведенного исследования, не было выработано единого алгоритма адъювантной терапии нейроэндокринных опухолей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании приведенного диагностического алгоритма у всех 45 пациентов подтвержден диагноз нейроэндокринной опухоли ободочной и прямой кишки различной степени дифференцировки.

Наиболее клинически значимыми симптомами были боль в животе на стороне опухоли (87%), уменьшение массы тела и анорексия (52%), диарея (53%), примеси крови в стуле (22%). Таким образом, карциноидный синдром отмечен в 53% случаев. Клиники кризового течения карциноидного синдрома не отмечено ни в одном случае.

Частота локализации нейроэндокринных опухолей в различных отделах ободочной и прямой кишки представлена на рис. 1 и 2, в табл. 1. НЭО с локализацией в аппендиксе выявлена у 2 пациентов (4,45%), в слепой кишке — у 9 пациентов (19,55%), в восходящей ободочной кишке — у 4 пациентов (9%), в правом изгибе ободочной кишки — у 2 пациентов (4,45%), в поперечной ободочной кишке — у 4 пациентов (9%), в левом изгибе ободочной кишки — у 2 пациентов (4,45%), в нисходящей ободочной кишке у 2 пациентов (4,45%), в ректосигмоидном отделе ободочной кишки у 1 пациента (2,2%), в верхнеампулярном отделе прямой кишки у 4 пациентов (9%), в среднеампулярном отделе прямой кишки у 5 пациентов (11%) и в нижнеампулярном отделе прямой кишки у 7 пациентов (15,75%). Таким образом,

по нашим данным, наиболее частыми локализациями колоректальных нейроэндокринных опухолей являются слепая кишка и нижнеампулярный отдел прямой кишки. Синхронных и метакронных злокачественных опухолей в исследуемой группе пациентов не выявлено.

Структура оперативных вмешательств представлена в табл. 2. Аппендэктомия выполнена в 2 случаях (5%), брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнена в 3 случаях (6%), правосторонняя гемиколэктомия выполнена в 12 случаях (30%), резекция поперечной ободочной кишки — в 4 случаях (10%), левосторонняя гемиколэктомия — в 5 случаях (12%), резекция сигмовидной кишки выполнена в 2 случаях (5%), брюшно-анальная резекция выполнена в 4 случаях (10%), передняя резекция прямой кишки выполнена в 9 случаях (22%), брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки выполнена в 3 случаях (6%). Комбинированных и сочетанных операций не выполняли. 1 пациент (2%) умер в связи с развитием послеоперационных осложнений после резекции поперечной ободочной кишки, проявившихся в форме острого желудочно-кишечного кровотечения, частичной кишечной непроходимости повлекших необходимость релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости. Таким образом, периоперационная летальность в нашем анализе

составляет 2%. Комбинация других видов лечения представлена в табл. 3.

Патологическое строение оказалось типичным для всех исследуемых нейроэндокринных опухолей. Недифференцированная опухоль выявлена в 2 случаях (4%), низкодифференцированная — в 16 случаях (36%), высокодифференцированная доброкачественная нейроэндокринная опухоль выявлена в 18 случаях (40%). При микроскопии паренхима опухоли представлена гнездами, тяжами, пластинами, розеткоподобными, ацинарными псевдожелезистыми структурами. Клетки относительно мноморфные, небольшие, округлые либо слегка полигональные, формирующие паренхиму, имеют светлую цитоплазму и маленькие ядра, лежащие в центре клетки. Фигуры митоза редки (см. рис. 1–3). Аденокарциномы микроскопически отличаются от карциноидов формированием тубулярных структур, солидизацией структуры опухолевой паренхимы, инвазируют в мышечную пластинку слизистой оболочки и в разной степени могут продуцировать слизь. В зависимости от степени дифференцировки аденокарцином выявляют различное количество фигур митоза, часто имеющих неправильную форму. Опухоль оказалась ограниченной стенкой кишки (T1–3) у 21 пациента (47%), прорастание всех слоев стенки органа (T4) выявлено

Таблица 1 Локализация нейроэндокринных опухолей толстой кишки

Отдел	Локализация	Абсолютное количество пациентов, n	%
Ободочная кишка	Аппендикс	2	4,45
	Слепая кишка	9	19,55
	Восходящая кишка	4	9
	Правый изгиб	2	4,45
	Поперечная	4	9
	Левый изгиб	2	4,45
	Нисходящая	2	4,45
	Сигмовидная	3	6,7
	Ректосигмоидный отдел	1	2,2
	Прямая кишка	Верхнеампулярный отдел	4
Среднеампулярный отдел		5	11
Нижнеампулярный отдел		7	15,75
Всего		45	100

Таблица 2 Структура оперативных вмешательств

Название операции	Количество пациентов, n	%
Аппендэктомия	2	5
Правосторонняя гемиколэктомия	12	30
Резекция поперечной ободочной кишки	4	10
Левосторонняя гемиколэктомия	5	12
Резекция сигмовидной кишки	2	5
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	4	1
Передняя резекция прямой кишки	9	22
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3	6
Всего	41	100

Таблица 3 Комбинация специального лечения

Виды лечения	Абсолютное количество пациентов, n	%
Только хирургическое лечение	25	56
Лучевая терапия	1	2
Хирургия+лучевая терапия	1	2
Хирургия+лучевая терапия+химиотерапия	4	8
Хирургия + иммунотерапия	1	2
Хирургия+химиотерапия	5	12
Хирургия+лучевая терапия+химиотерапия+иммунотерапия	2	4
Хирургия+химиотерапия+иммунотерапия	3	7
Не получили специального лечения	3	7

у 24 пациентов (53%). Истинной инвазии опухоли в смежные органы не выявлено ни в одном случае. Поражение регионарных лимфоузлов выявлено у 13 пациентов (29%), у 7 пациентов (16%) метастазов в регионарные лимфоузлы не выявлено, у 24 пациентов (53%) оценить статус регионарных лимфоузлов не удалось. Метастатическое поражение парааортальных и забрюшинных лимфоузлов выявлено у 1 (2%) пациента, что было расценено как отдаленные метастазы (M1). На момент наблюдения (июль 2011 г.) отдаленные метастазы выявлены у 10 пациентов (22%). У всех пациентов данной группы первичная опухоль прорастала во все слои стенки органа (T4). Отдаленные метастазы выявлены в печени (рис. 4, 5) у 9 пациентов (20%), у 1 пациента (2%) отмечено метастатическое поражение забрюшинных и парааортальных лимфоузлов.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Заболеваемость и смертность не имели статистически достоверной связи с полом

и возрастом ($p=0,62$). Отмечено два пика заболеваемости — в период 5-й декады (возраст 50–59 лет) — 14 пациентов (31%) и в период 7-й декады (возраст 50–59 лет) — 13 пациентов (29%). Умерло 14 пациентов (31%). 11 пациентов (24%) умерли в связи с прогрессированием основного заболевания: у 6 из них выявлены метастатические метастазы в печень (13%), у 1 пациента — поражение забрюшинных и парааортальных лимфоузлов (2%), у 6 (13%) — рецидив первичной опухоли после радикальной операции: у 5 (11%) из них рецидив локализовался в области сигморектоанастомоза (средне- и нижнеампулярные отделы прямой кишки), у 1 (2%) рецидив выявлен в области промежности (послебрюшинно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу нейроэндокринной опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки). Анализ 5-летней выживаемости проведен на основании сформированных таблиц дожития, графическая интерпретация и определение 5-летней и прогнозируемой выживаемости выполнены

с помощью метода Каплана — Майера (диаграмма 3). 5-летняя выживаемость для исследуемой группы пациентов составила 41,7%. Средний период наблюдения составил 12 лет (1,2–18 лет). Для сравнения проведен анализ выживаемости пациентов с аденокарциномами ободочной и прямой кишки (по данным Национального канцер-реестра Украины, 2010 г.). Уровень 5-летней выживаемости для пациентов с нейроэндокринными опухолями оказался выше, чем в группе аденокарцином ободочной и прямой кишки — 41,7 и 33% соответственно. Анализ прогнозируемой выживаемости можно считать достоверным, поскольку построенная линия тренда совпадает с тенденцией выживаемости в основной группе и имеет коэффициент детерминации $R^2=0,9498$ (95%), что свидетельствует о вероятности соответствия сценария, представленного в детерминации $R^2=0,9498$ (95%), реальному сценарию развития событий.

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациента Ш., 49 лет (история болезни № 7032). Поступил в отделение опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства 30.06.2011 г. Диагноз: нейроэндокринная опухоль слепой кишки высокой степени злокачественности pT4N1M1, стадия 4, клиническая группа 2. Билобарные метастазы в печень. Острая кишечная непроходимость.

Жалобами пациента при поступлении были боль в правой подвздошной области схваткообразного характера, анорексия, периодическая головная боль, выделение примесей крови с калом. Считает себя больным около 2 лет, за медицинской помощью обратился в связи с резким ухудшением состояния. При объективном исследовании обращало на себя внимание пальпируемое опухолевое образование брюшной полости, преимущественно в правой подвздошной области без четких границ, умеренно болезненное при пальпации. В период с 01.07.2011 по 02.07.2011 г. у пациента развилась клиника острой механической кишечной непроходимости (резкая боль в животе, вздутие живота, многократная рвота желудочным содержимым, задержка стула и газов). Проводимая консервативная терапия оказалась безуспешной и 02.07.2011 пациенту в срочном порядке проведена операция. При лапаротомии определялась опухолевая инфильтрация брыжейки тонкой кишки вдоль а. ileocolica до а. mesentericasup. (брыжейка пальпаторно каменистой плотности), паранефральной клетчатки, клетчатки забрюшинного пространства. В печени определялись множественные очаговые образования до 3–5 см в диаметре, расположенные билобарно, большой сальник метастатически поражен. Выполнена паллиативная правосторонняя гемиколэктомия, резекция большого сальника,

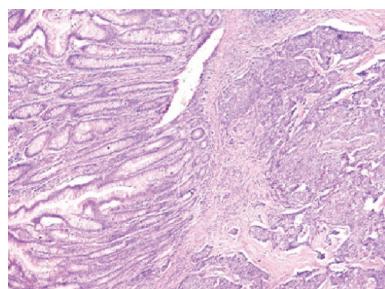


Рис. 1. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X10

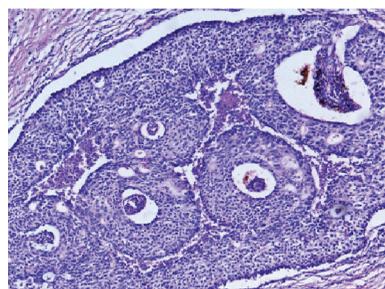


Рис. 2. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X4

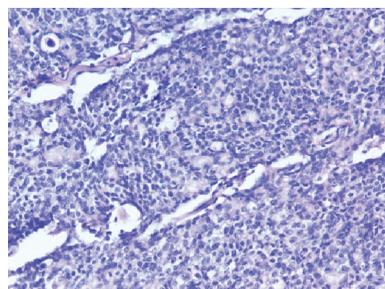


Рис. 3. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X20

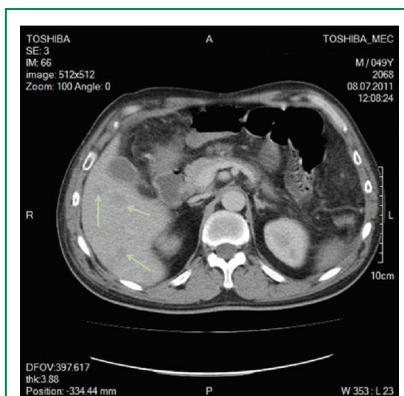


Рис. 4. Пациент Ш., 49 лет. КТ с внутривенным усилением, артериальная фаза. Метастазы нейроэндокринной опухоли слепой кишки в сегменты 6,7 печени



Рис. 5. Пациент Ш., 49 лет. КТ с внутривенным усилением, артериальная фаза. Метастазы нейроэндокринной опухоли слепой кишки в сегменты 5,6 печени

назоинтестинальная интубация тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости, биопсия метастатического очага в печени, макропрепараты отправлены на патогистологическое исследование. Течение послеоперационного периода было гладким, без осложнений, через 10 сут после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара. В послеоперационный период пациенту для уточнения локализации и размера отдаленных метастазов выполнена компьютерная томография органов грудной, брюшной полости и полости малого таза с внутривенным усилением (см. рис 4, 5). При патогистологическом исследовании макропрепаратов подтвержден диагноз нейроэндокринной опухоли слепой кишки с билобарными метастазами в печень (заключение ПГЗ № 26958-67/11 от 08.07.2011). При иммуногистохимическом исследовании отмечена интенсивная окраска опухолевой ткани хромогранином А, панцитокератином

и Ki-67 (рис. 6, 7, 8). В настоящее время пациент получает курс лекарственной терапии препаратом сандостатин.

ДИСКУССИЯ

По данным различных авторов (Jiao Y., Nakamura S. et al.) [14], частота нейроэндокринных опухолей толстой кишки составляет 0,6–7%. Возраст 70% пациентов с нейроэндокринными опухолями ободочной и прямой кишки составляет старше 50 лет, а пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет (G. Ballantyne et al.) [3], однако, по нашим данным, отмечается два пика заболеваемости — в период 50–59 лет и в период 70–79 лет. Среди женщин количество случаев нейроэндокринных опухолей ободочной и прямой кишки было несколько выше, чем среди мужчин (25 и 20 соответственно), однако корреляции между заболеваемостью, полом и возрастом пациентов не установлено из-за малого числа наблюдений. Клинические проявления

нейроэндокринных опухолей ободочной и прямой кишки неспецифические, манифестация их наступает при достижении ими значительных размеров и при наличии отдаленных метастазов [31, 32]. У одного из пациентов исследуемой группы в нашем исследовании нейроэндокринная опухоль слепой кишки высокой степени злокачественности манифестировала клиникой острой кишечной непроходимости. Для нейроэндокринных опухолей задней и средней кишки нехарактерны карциноидный синдром и кризовое течение, даже при метастатическом поражении печени (20%) [33]. Среди исследуемой группы пациентов ни в одном случае не был отмечен карциноидный синдром либо карциноидные кризы. Единственным объективным критерием диагноза нейроэндокринной опухоли является иммуногистохимическое исследование с такими реагентами, как хромогранин А, синаптофизин, нейрон-специфическая энлаза и прочие [15, 21]. В нашем исследовании все диагнозы

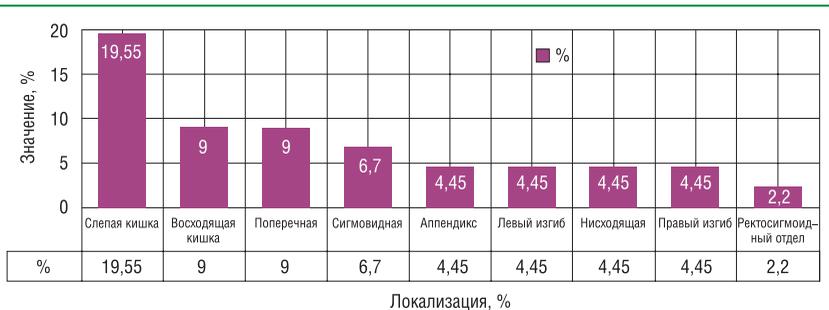


Диаграмма 1. Частота локализации нейроэндокринных опухолей в различных отделах ободочной кишки

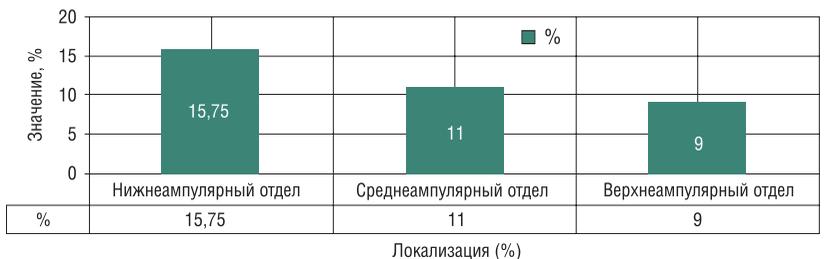
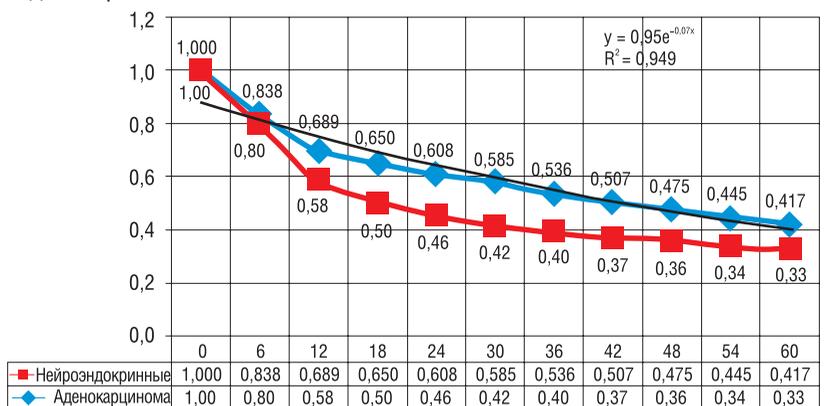


Диаграмма 2. Частота локализации нейроэндокринных опухолей в различных отделах прямой кишки



* — экспоненциальная линия тренда

Диаграмма 3. Сравнительная характеристика выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями и аденокарциномами толстой кишки

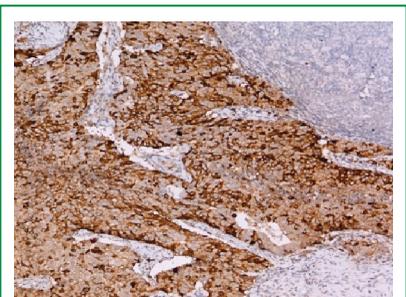


Рис. 6. Пациент Ш., 49 лет. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска хромогранином А. Увеличение X10

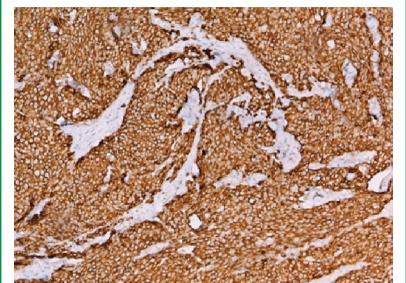


Рис. 7. Пациент Ш., 49 лет. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска панцитокератином. Увеличение X10

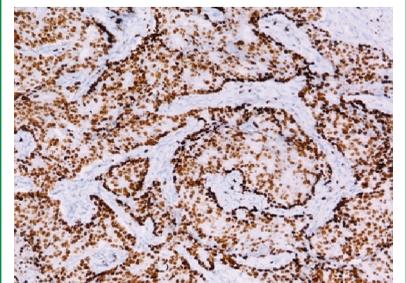


Рис. 8. Пациент Ш., 49 лет. Нейроэндокринная опухоль слепой кишки. Окраска Ki-67. Увеличение X10

были верифицированы гистологически и иммуногистохимически. Характерной особенностью нейроэндокринных опухолей ободочной кишки является их бессимптомное течение до достижения ими значительного размера и возникновения отдаленных метастазов. По данным различных авторов [7, 12, 26], метастатическое поражение при карциноидных опухолях интраоперационно отмечается в среднем у 50–70% пациентов по сравнению с аденокарциномами (20%). Опухоли, ограниченные слизистой оболочкой, подслизистым слоем и мышечной оболочкой имеют меньшую склонность к инвазивному росту и метастазированию, чем опухоли, инфильтрирующие все слои стенки органа [20, 34], что подтверждается нашими данными (все метастатические нейроэндокринные опухоли имели распространение Т4). Единственным эффективным способом лечения нейроэндокринных опухолей ободочной и прямой кишки является хирургический [15, 16, 20, 23]. Согласно различным литературным данным не удается установить корреляцию между размером и локализацией нейроэндокринной опухоли и риском метастазирования, поэтому хирургическая тактика относительно нейроэндокринных опухолей должна быть такой же, как и для аденокарцином [9, 15]. Как уже упоминалось выше, лишь в незначительном числе случаев колоректальные карциноиды способны вызывать карциноидный синдром, однако относительно пациентов, у которых эта нозология присутствует, следует применять более агрессивную хирургическую тактику — при невозможности радикального удаления опухоли широко использовать циторедуктивные операции (англ. — *debulking*) [29, 30]. Доказано, что снижение опухолевой массы у таких пациентов приводит к повышению качества и увеличению продолжительности жизни [17]. Кроме опасности развития карциноидного синдрома и карциноидного криза, пациенты с нейроэндокринными опухолями ободочной и прямой кишки имеют высокий риск развития метастатической некарциноидной злокачественной опухоли с частотой 25–46% [9, 11, 19]. Большинство из этих опухолей представляют аденокарциномы ЖКТ. Метастатические опухоли в этих случаях имеют более высокий потенциал злокачественности, потому что у пациентов отмечают прогрессирование заболевания. В результате нашего исследования ни у одного пациента не было выявлено синхронных и/или метастатических злокачественных некарциноидных опухолей.

Уровень 5-летней выживаемости, полученный при нашем исследовании, сопоставим с литературными данными. Для примера: по сообщению K. Shebani и соавторов (1999) [28], при анализе группы из 150 пациентов с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями установлено, что при лока-

лизации опухоли в ободочной и прямой кишке 5-летняя выживаемость составила 62%. Helland и соавторы (2006) [13] при изучении 88 пациентов с нейроэндокринными опухолями ЖКТ сообщает о 5-летней выживаемости 40% для карциноидов ободочной кишки и о 100% для прямой кишки. По сообщению J. Waisberg [34] и соавторов (2009), 5-летняя выживаемость в группе из 23 пациентов составила 62,7%. Периоперационная летальность, по данным нашего исследования, составила 2%, что значительно ниже чем в литературных данных. Так, G. Waisberg и соавторы (2009) [34] сообщают, что уровень периоперационной летальности составил 13% в группе из 23 пациентов с нейроэндокринными опухолями ободочной кишки, J.M. Rosenberg и соавторы (2005) [26] — о 19% уровне летальности при изучении группы из 72 пациентов с нейроэндокринными опухолями ободочной и прямой кишки.

Являясь достаточно редкой группой злокачественных опухолей, нейроэндокринные опухоли толстой кишки все еще вызывают значительные трудности при клинической диагностике и хирургическом лечении. Опухоли ободочной кишки чаще всего локализованы в ее правой половине, опухоли прямой кишки — чаще всего в ее дистальных отделах. Имея латентное течение на ранних стадиях, они манифестируют уже при наличии отдаленных метастазов. Трудности в ранней диагностике также обусловлены тем обстоятельством, что характерные нозологические формы, такие как карциноидный синдром и карциноидный криз, возникают при опухолях ободочной кишки крайне редко (даже при наличии отдаленных метастазов карциноидный синдром возникает не более чем в 20% случаев), а при опухолях прямой кишки могут вовсе не возникать. Оптимальной хирургической тактикой лечения данного типа опухолей необходимо считать не только радикальные, но также и циторедуктивные операции, поскольку их выполнение позволяет уменьшить количество цитокинов и пептидных нейромедиаторов, экскретируемых опухолью. Кроме того, пациентам с опухолями данного типа необходимо проводить скрининг на наличие метастатических и/или синхронных некарциноидных злокачественных опухолей ЖКТ, поскольку они чаще, чем первичные опухоли, вызывают смерть пациентов вследствие их прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volante M., Marci V., Andrejevic-Blant S. et al. (2010) Increased neuroendocrine cells in resected metastases compared to primary colorectal adenocarcinomas. *Virchows Arch.*, Nov; 457(5): 521–7. Epub 2010 Sep. 2.
2. Ahlberg J., Bergstrand O., Holmstrom B. et al. (1980) Carcinoids of the colon and rectum in patients aged 30 and younger. *Acta Chir Scand Suppl.*; 500: 33–5.
3. Ballantyne G.H., Savoca P.E., Flannery J.T. et al. (1992) Incidence and mortality of carcinoid of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer.*; 69: 2400–5.

4. Avenel P., McKendrick A., Silapaswan S. et al. (2010) Gastrointestinal carcinoids: an increasing incidence of rectal distribution. *Am. Surg. Jul.*; 76(7): 759–63.
5. Lu X., Zhang K., VanSant C. et al. (2010) Algorithm for classifying tumors based on genomic aberrations and selecting representative tumor models. *BMC Med Genomics*, Jun; 22: 3: 23.
6. Bromberg S.H., Reis Jr P.M., Waisberg J. et al. (2000) Appendiceal carcinoid tumors. *Rev. Bras Coloproctol.*; 20: 9–13.
7. Tomulescu V., Stănculea O., Dima S. et al. (2011) Diagnosis and surgical management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Chirurgia (Bucur)*, Mar-Apr; 106(2): 151–61. Review.
8. deHerder W.W. (2005) Tumour of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*; 19: 705–15.
9. Scherübl H., Jensen R.T., Cadiot G. et al. (2011) Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Gastrointest Endosc.* Jul; 16; 3(7): 133–9.
10. Tomulescu V., Stănculea O., Dima S. et al. (2011) Diagnosis and surgical management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Chirurgia (Bucur)*, Mar-Apr; 106(2): 151–61. Review. Romanian.
11. Meşină C., Vasile I., Vlcea I.D. et al. (2011) Carcinoid tumour of the appendix: problems of diagnosis and treatment. *Chirurgia (Bucur)*, Mar-Apr; 106(2): 239–45.
12. Habal N., Sims C., Bilchik A.J. (2000) Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J. Surg. Oncol.*; 75: 310–6.
13. Hotz H.G., Bojarski C., Buhr H.J. (2011) Neuroendocrine colorectal tumors. Surgical and endoscopic treatment. *Chirurg. Jul.*; 82(7): 607–11. German.
14. Jiao Y.F., Nakamura S., Arai T. et al. (2003) Adenoma, adenocarcinoma and mixed carcinoid-adenocarcinoma arising in a small lesion of the colon. *Pathol. Int.*; 53: 457–62.
15. Oshiro T., Yamamoto S. (2011) A case of endocrine carcinoma of the rectum. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, May; 41(5): 730.
16. Kang H., O'Connell J.B., Leonardi M.J. et al. (2007) Rare tumor of the colon and rectum: a national review. *Int. J. Colorectal. Dis.*; 22: 183–9.
17. Knight B.K., Hayes M.M. (1987) Mixed adenocarcinoma and carcinoid tumour of the colon. A report of 4 cases with postulate on histogenesis. *S. Afr. Med. J.*; 72: 708–10.
18. Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J. (2007) Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut.*; 56: 863–8.
19. Li Y., Yau A., Schaeffer D. et al. (2011) Colorectal glandular-neuroendocrine mixed tumor: pathologic spectrum and clinical implications. *Am. J. Surg. Pathol.*, Mar; 35(3): 413–25.
20. Schimmack S., Svejda B., Lawrence B. et al. (2011) The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.*, Mar; 396(3): 273–98. Epub. 2011 Jan 28. Review.
21. Griniatsos J., Michail O. (2010) Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. *World J. Gastrointest. Oncol.* Apr 15; 2(4): 192–6.
22. Manguiera P.A., Fernandes G.O., Primo C.C. et al. (2006) Rectal carcinoid tumor. *Rev. Bras. Coloproctol.*; 26: 162–7.
23. Patta A., Fakih M. (2011) First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRNET): review of 8 cases. *Anticancer Res.*, Mar; 31(3): 975–8.
24. Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al. (2005) Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*; 128: 1717–51.
25. Onaitis M.W., Kirshbom P.M., Hayward T.Z. et al. (2000) Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann. Surg.*; 232: 549–56.
26. Rosenberg J.M., Welch J.P. (2005) Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am. J. Surg.*; 149: 775–9.
27. Roumeliotis A., Barkas K., Amygdalos G. (2004) Carcinoid: modern aspects on its therapy. *Tech. Coloproctol.*; 8 (Suppl. 1): s164–6.
28. Shebani K.O., Souba W.W., Finkelstein D.M. et al. (2009) Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann. Surg.*; 229: 815–21.
29. Smith D.M. Jr., Haggitt R.C. (1984) The prevalence and prognostic significance of argyrophil cells in colorectal carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*; 8: 123–8.
30. Wang H.B., Wang L.P., Zhonghua Y. et al. (2010) Analysis on clinical characteristics of rectal neuroendocrine tumors. *Jun.*, 22; 90(24): 1686–9.
31. Spread C., Berkel H., Jewell L. et al. (1994) Colon carcinoid tumors. A population-based study. *Dis. Colon. Rectum.*; 37: 482–91.
32. Tichansky D.S., Cagir B., Borrazzo E. et al. (2002) Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoids. *Dis. Colon. Rectum.*; 45: 91–7.
33. Virgolini I., Raderer M., Kurtaran A. et al. (1994) Vasoactive intestinal peptide-receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*; 331: 1116–21.
34. Waisberg J., Hamada M., Goncalves J.E. et al. (1990) Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Analysis of 21 cases. *Arq. Gastroenterol.*; 27: 53–61.

НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ ОБОДОВОЇ І ПРЯМОЇ КИШКИ

*І.Б. Щепотін, О.О. Колеснік, О.М. Грабовий, В.В. Приймак,
Д.О. Розумій, А.В. Лукашенко, Е.М. Ковальчук, Д.Е. Махмудов,
М.Б. Зарецький, А.П. Безносенко, С.О. Антонюк*

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті розглянуті основні аспекти сучасної діагностики та лікування колоректальних нейроендокринних пухлин. Представлені результати лікування 45 пацієнтів з даною патологією на базі Національного інституту раку в період з 1993 по 2011 рр. Результати порівняні із даними світової літератури, наведені висновки та рекомендації.

Ключові слова: нейроендокринні пухлини ободової і прямої кишки.

NEUROENDOCRINE COLORECTAL TUMORS

*I.B. Shchepotin, E.A. Kolesnik, A.N. Grabovoj, V.V. Priymak,
D.A. Razumey, A.V. Lukashenko, E.N. Kovalchuk, D.E. Mahmudov,
M.B. Zaretskiy, A.P. Beznosenko, S.A. Antonyuk*

National Cancer Institute, Kiev

Summary. The article deals with common aspects of treatment and diagnostics of colorectal neuroendocrine tumors. Treatment results of 45 National cancer institute patients are summarized from 1993 till 2011, obtained results compared with global literature data, conclusions and further recommendations are given.

Key words: colorectal neuroendocrine tumors.