

С. Б. Пинский¹, В. А. Белобородов¹, Ю. К. Ботороев², В. В. Дворниченко²

¹ Иркутский государственный медицинский университет

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ (В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ)

Представлен обзор основных аспектов классификации и диагностики нейроэндокринных опухолей на основании анализа современных представлений.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, классификация, диагностика.

Многовековая история развития медицинской науки и практики показала необходимость систематизации ранее полученных новейших исследований и опыта для целей выработки рациональных подходов в диагностике и лечении различных заболеваний. Бурное развитие мировой медицинской науки, разработка и внедрение в практику при различных новообразованиях новейших диагностических технологий (цитологических, гистологических, иммуноморфологических, молекулярно-генетических, инструментальных) позволили получить новые сведения о клинико-морфологических особенностях ряда опухолевых заболеваний, что неизбежно способствовало необходимости пересмотра различных аспектов этой проблемы, включая классификацию, терминологию, выбор диагностического алгоритма и лечебной тактики.

Указанные аспекты остаются проблемными и для нейроэндокринных неоплазий (НЭН), которые до настоящего времени все еще относят к числу редких новообразований. Отсутствие унифицированной рубрикации, единой терминологии, отражающей разнообразные варианты НЭН, стремительно возрастающая в последнее десятилетие периодичность в совершенствовании классификации, многообразие используемых регистров опухолей и реестров программ, разногласия в критериях постановки диагноза не способствуют своевременной адаптации к ним и возможности широкого применения в практике, способствуют возникновению разноликости суждений и интерпретаций, не позволяют получить истинное представление об эпидемиологии НЭН в зависимости от анатомической локализации, создают трудности в сопоставимости результатов исследований, адекватной оценке прогноза, выработке стандартов лечения и объективной оценке их результатов.

Говоря о проблеме НЭН, можно выделить 3 исторических этапа. На первом из них (наиболее продолжительном) они были известны под

термином «карциноиды», который принадлежит С. Оберндорферу (1907), впервые описавшему группу отличных от карцином тонкокишечных опухолей с доброкачественным течением. Спустя 20 лет он отказался от ошибочного представления о доброкачественности карциноидов, указав на их способность метастазировать.

Э. Пирс (1968) выдвинул концепцию о наличии у человека специализированной высокоорганизованной клеточной системы (АПУД-система), клетки которой способны вырабатывать биогенные амины, пептидные гормоны и другие биологически активные вещества. Опухоли, ранее известные под широко распространенным и объединяющим всю группу НЭН термином «карциноид» и обладающие теми же биохимическими и морфологическими особенностями, получили название апудомы. В настоящее время термин «апудома» утратил свое значение и не используется в современных классификациях НЭН.

Период последнего десятилетия обозначился тем, что представление об АПУД-концепции было преобразовано в понятие о диффузной нейроэндокринной системе, что позволило на уровне современных достижений объяснить сложные клинико-морфологические особенности возникающих из клеток этой системы группы гетерогенных опухолей, получивших название НЭН. Термин «карциноид» (син. карциноидные опухоли) сохранен как один из вариантов высокодифференцированных НЭН, которые происходят из энтерохромаффинных клеток, расположенных по всему организму с преимущественной локализацией в бронхолегочной системе и в пищеварительном тракте. Как и другие НЭН, они могут быть доброкачественными и злокачественными, функционирующими и нефункционирующими.

В отечественных публикациях последнего десятилетия авторы (чаще, хирурги и онкологи) примерно с одинаковой частотой используют термины нейроэндокринные опухоли («НЭО»), «НЭО или карциноиды», «карциноиды», а в

ряде случаев «апудомы». Существующие терминологические расхождения обусловлены наличием многочисленных классификаций (эмбриологических, анатомических, биохимических, гистологических, клиничко-морфологических), отсутствием четких критериев оценки их морфологической структуры, трудностями градации степени дифференцировки и злокачественности.

Согласно гистологической классификации ВОЗ (2000) с учетом критериев оценки злокачественного потенциала в отдельные группы выделены: 1) высокодифференцированные НЭО (доброкачественные или с неопределенной степенью злокачественности); 2) высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 3) низкодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности; 4) смешанные экзо-эндокринные карциномы. Термин «карциноиды» употребляется для обозначения высокодифференцированных НЭО.

В последующих классификациях (ВОЗ, 2004; Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей, 2006) дополнительно введена градация (G) степени злокачественности НЭО, основанная на оценках дифференцировки и пролиферативной активности опухоли (G 1, G 2, G 3). Соответственно, были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности – G 1 и G 2 и низкодифференцированные НЭК высокой степени злокачественности – G 3. Выделена смешанная эндо-экзокринная карцинома. Термин «карциноид» употребляется лишь для отдельных локализаций НЭО.

В 2010 г. разработана и рекомендована ВОЗ новая классификация НЭО, в которой термин «опухоль» заменен на термин «неоплазма» (НЭН). Согласно этой классификации различают: нейроэндокринные неоплазмы G 1, G 2 и НЭК G 3 (низкодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности). В классификации представлены рекомендации по TNM-стадированию для каждой локализации НЭН. В общей классификации термин «карциноид» отсутствует, но используется как синоним в соответствующих классификациях для различных локализаций новообразований. Эта классификация наиболее рациональная и получила общее признание за рубежом. С ее учетом нам представляется возможным существующие морфологические варианты НЭН использовать в качестве единой терминологии при постановке диагноза: НЭО G 1 (синонимы: «высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль», «карциноид»); НЭК G 2 (син.: «высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома крупноклеточная или мелкоклеточная»); НЭК G 3 (син.: «низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома»); смешанная экзoэндокринная карцинома.

О трудностях распознавания НЭО, особенно

дифференциальной диагностики G 1 и G 2 на клиническом и рутинном морфологическом уровне, свидетельствуют разноречивые представления о «карциноиде» и его локализации. Ряд авторов к карциноидам относят НЭО с карциноидным синдромом, другие используют термин «карциноид» только для обозначения НЭО легких и опухолей с наличием карциноидного синдрома. В то же время известно, что клиническая картина карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями и обусловленная продукцией НЭО серотонина, выявляется у больных с карциноидными опухолями только в 10%.

Разработанные и используемые в мировой практике современные протоколы и стандарты обследования больных с функционирующими и нефункционирующими НЭО предусматривают комплексное использование специальных методов диагностики. К ним относят эндоскопические, КТ, МРТ, ПЭТ, радиоизотопные, биохимические (с определением общих и специфических нейроэндокринных маркеров – хромогранина и серотонина в крови, 5-ГИУК в моче), гормональные и морфологические (включая иммуногистохимические, электронномикроскопические).

Для оптимизации морфологической диагностики первичных НЭО экспертами ВОЗ предложен минимальный набор универсальных данных для заключения морфолога, который возможно использовать в любой из современных их классификаций. При морфологической диагностике изучают гистоструктуру опухоли и оценивают иммунофенотип новообразования, с учетом клинической информации. ИГХ-маркеры подразделяют на общие (неспецифические), определяющие нейроэндокринную природу опухолей, и специфические, выявляющие продукты секреции и конкретный тип эндокринной клетки. Кроме того, обязательно уточняют степень злокачественности с учетом пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67). Диагностическими ИГХ-маркерами, рекомендованными для практического применения, являются: хромогранин А (CgA) – один из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV) и синаптофизин (Syn) – маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами (SLMV). Другие маркеры (CD56 (N-CAM), PGP9,5 и особенно NSE), обладают высокой чувствительностью, но не являются достаточно специфичными и не рекомендованы для рутинного использования в диагностических целях. Изучаются новые антигены, которые являются эффективными нейроэндокринными маркерами: VMAT1 и VMAT2, NESP55, SV2. Электронно-микроскопическое исследование проводится только в самых сложных диагностических случаях, чаще при исследовании низкодифференцированных опухолей и осно-

вано на выявлені в цитоплазмі кліток LDCV. С урахуванням успіхів таргетної терапії НЭО, вважається перспективним визначення ряду маркерів, характеризують чутливість пухлини до специфічного лікування: рецептори соматостатина SSTR I-V типів, тимидилат синтетаза (TS), фактори ангиогенезу (VEGF-r), IGF-1, pmTOR, MGMT.

Существует разработанная оценка градации степени злокачественности (Grade) НЭО на основе подсчета митозов (менее 2, от 2 до 20 и более 20) и оценке уровня пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki67 (до 2, до 20 и более 20). Одним из главных компонентов уточняющей диагностики является подсчет количества митозов в 50 полях зрения с наибольшей митотической активностью (результат выражается как среднее число митозов/10 полей зрения уве-

личения 400) и определение индекса Ki-67 (клон MIB-1) как частоты окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности. Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но и важным критерием в алгоритме лечения НЭО желудочнокишечного тракта. Индекс Ki-67 также является важным прогностическим признаком, с помощью которого возможно у больных с НЭО легкого выделять «карциномы» и нейроэндокринные карциномы высокой степени злокачественности. Однако, пороговые показатели пролиферативной активности при подсчете процента Ki-67+ ядер требуют уточнения, а точная система определения степени злокачественности на основе оценки этого показателя для НЭО легких не разработана.

Стаття надійшла до редакції: 25.07.2013

С. Б. Пінський¹, В. А. Білобородов¹, Ю. К. Ботороев², В. В. Дворніченко²

¹ Іркутський державний медичний університет

² Іркутська державна медична академія післядипломної освіти

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ДІАГНОСТИКИ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН (НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ)

Представлено огляд основних аспектів класифікації та діагностики нейроендокринних пухлин на підставі аналізу сучасних уявлень.

Ключові слова: нейроендокринні пухлини, класифікація, діагностика.

S. B. Pinsky¹, V. A. Beloborodov¹, Y. K. Botoroev², V. V. Dvornichenko²

¹ Irkutsk State Medical University,

² Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education

ACTUAL PROBLEM OF CLASSIFICATION AND DIAGNOSTICNEUROENDOCRINE TUMOURS (FOR THE AID TO THE PRACTIC DOCTOR)

The basic problems of classification and diagnosis of neuroendocrine tumors. Describes the current thinking on the subject, that still require improvement and optimization.

Keywords: neuroendocrine tumors, classification, diagnosis.