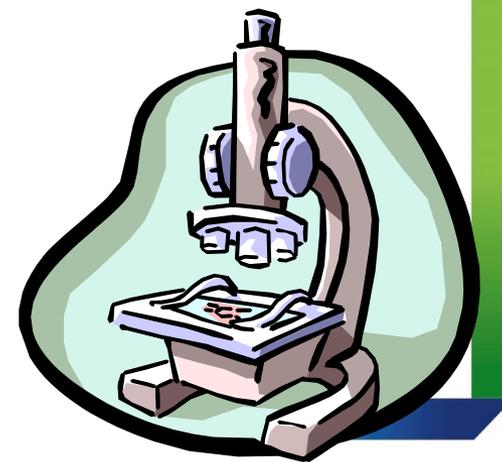




МОНИКИ 240 лет

проф. Гуревич Лариса Евсеевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**



Номенклатура нейроэндокринных опухолей НЭО

НЭО поджелудочной железы.
НЭО ЖКТ с установленной функциональной активностью (гастринома, соматостатинома, АКТГ-ома и др.) (классификация ВОЗ, 2010 г).
НЭО редких локализаций, где пока нет четкой классификации и градации (почки, молочная железа, простата, лор-органы, слюнная железа и др.)

НЭО

Истинные карциноиды – серотонин-продуцирующие опухоли с карциноидным синдромом или без него.
Карциноид как синоним НЭО - для нефункционирующих опухолей кишечника и желудка (классификация ВОЗ, 2010 г).
Типичный и атипичный карциноид – только для опухолей легкого и тимуса (классификация ВОЗ, 2015 г)

карциноид

Нейроэндокринные опухоли

могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные

- **органах пищеварительного тракта (60,9%)**
- **легких (27,4%)**

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, Modlin I.M. et al., 2007)

- *тимус*
 - *молочной и щитовидной железах*
 - *почках*
 - *яичниках*
 - *простате*
 - *коже*
- и других органах*

в сумме 88,3%

Долгие годы большинство НЭО не относили к злокачественным опухолям, что оказалось большим заблуждением.

Основные причины ошибок или поздней диагностики нейроэндокринных опухолей

«Более половины НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии»

K. Öberg. Clinics (San Paulo), 2012, suppl 1, p.109-102

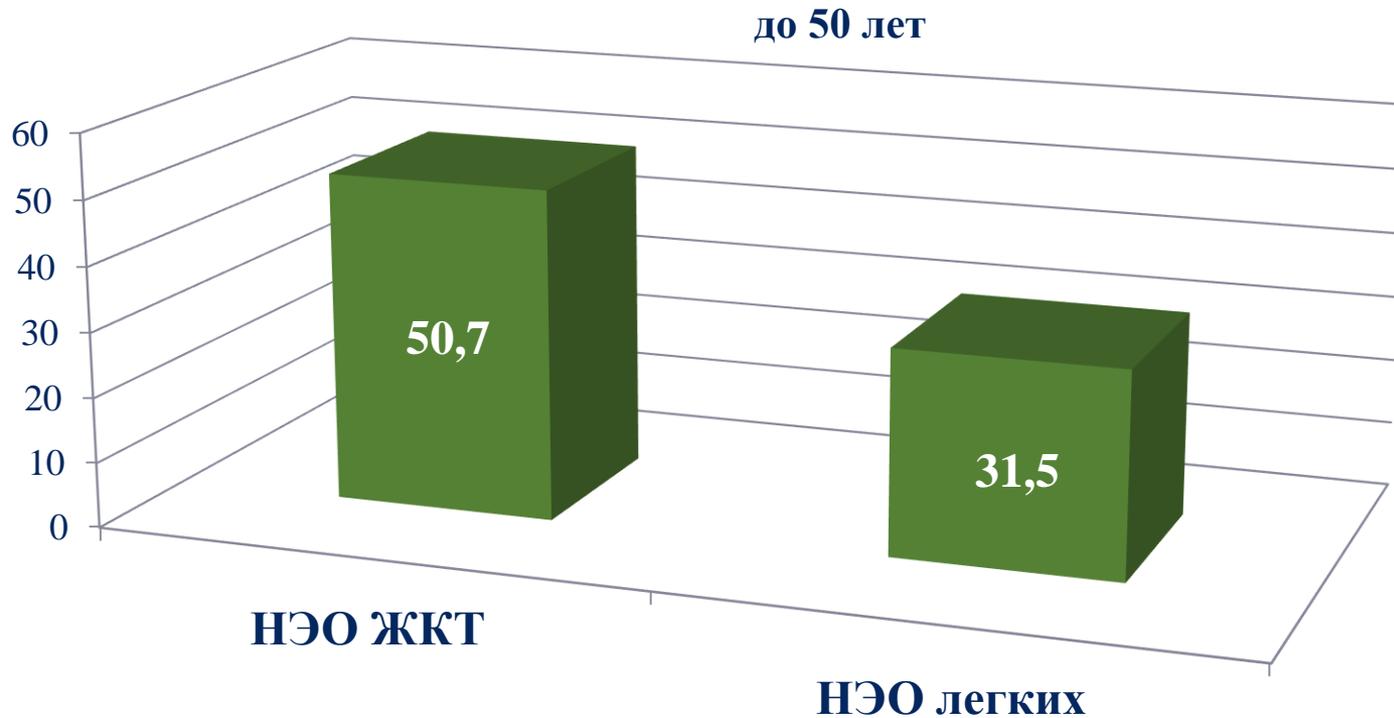
- ❖ *Недостаточная информированность специалистов всех профилей в результате чего от начала заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 5-7 лет.*
- ❖ *Неумение распознать комплекс клинических симптомов и во многих случаях скудная клиническая информация о пациенте*
- ❖ *Неправильная трактовка результатов исследований и жалоб пациентов*
- ❖ *Сложности при определении локализации НЭО*
- ❖ *Большое разнообразие и широкий спектр НЭО - по типу, строению, степени злокачественности*
- ❖ *В многих случаях недооценка злокачественного потенциала НЭО*

Что позволяет заподозрить НЭО?

На что следует обращать внимание?

- ✓ *молодой возраст пациентов*
- ✓ *наличие и длительность эндокринных синдромов*
- ✓ *определение в сыворотке и моче повышенного уровня специфических биомаркеров (хромогранина А, гормонов – инсулина, глюкагона, серотонина и других)*
- ✓ *множественные опухоли в одном или*

Возрастной состав пациентов с НЭО ЖКТ и легких (в %, $n=493$)



Большинство пациентов с НЭО – это люди трудоспособного возраста или очень молодые (до 30 лет, в том числе дети), которые нуждаются в длительном наблюдении и лечении

ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЭО

СТАДИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

GRADE ОПУХОЛИ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ
ПЕРВИЧНОЙ
ОПУХОЛИ

ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ
БОЛЬНОГО

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ**

ВЫБОР
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ

Нейроэндокринные опухоли делят:

- ✓ *в соответствии с клиническими симптомами - на функционирующие (синдромальные) и нефункционирующие (бессиндромные)*
- ✓ *по степени их дифференцировки - на высоко и низко дифференцированные*
- ✓ *по степени злокачественности – на опухоли низкой и высокой степени злокачественности*

Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ (ВОЗ, 2010 г.; рекомендации ESMO)

Классификация	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
Нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G1 (карциноид)	<2	≤2
Нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G2	2-20	3-20
Нейроэндокринная карцинома (NEC) НЭК G3 (крупноклеточный или мелкоклеточный тип)	>20	>15-20
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)		

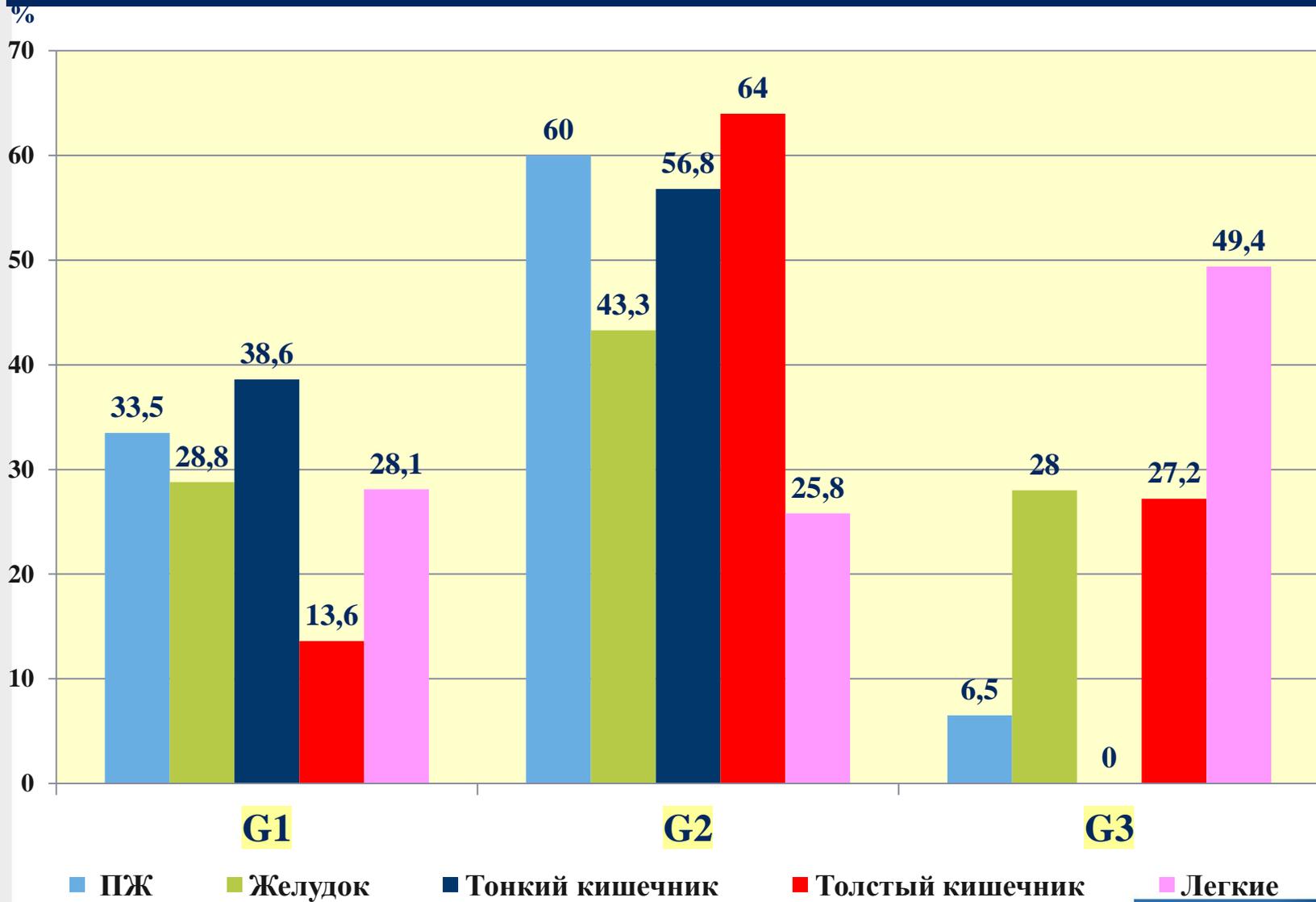
Степень злокачественности или биологический потенциал опухоли – это важнейший критерий прогноза выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями, по которому высоко дифференцированные нейроэндокринные опухоли (G1 и G2) кардинально отличаются от низко дифференцированных нейроэндокринных карцином (G3)



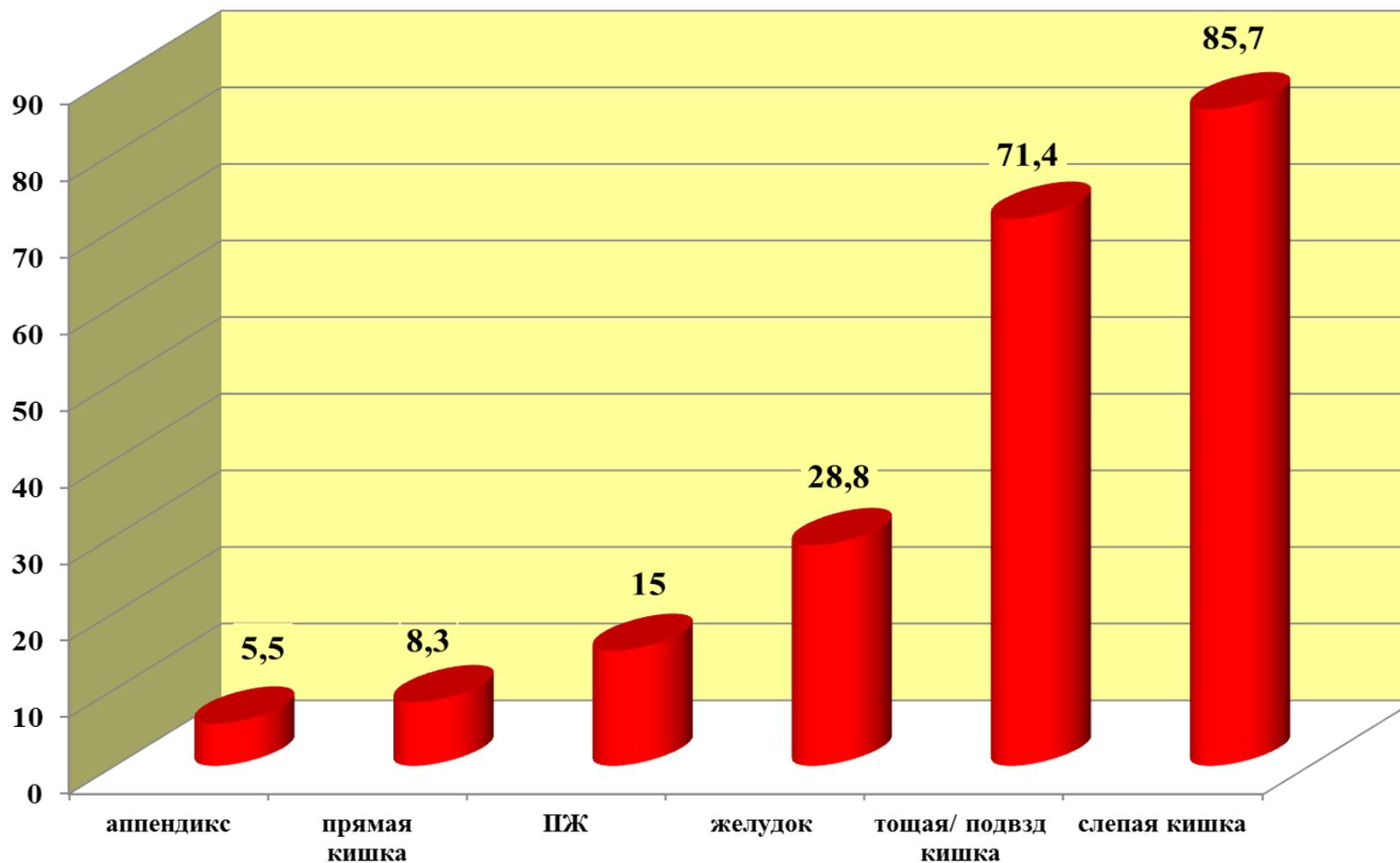
Дифференцировка и Grade НЭО ЖКТ и ПЖ (ВОЗ, 2010, ENETS)

Дифференцировка	Grade (степень злокачественности)
<i>Высокодифференцированные</i>	<i>Низкая (G1)</i>
<i>Высокодифференцированные</i>	<i>Умеренная (G2)</i>
<i>Низкодифференцированные (мелко- и крупноклеточные НЭК)</i>	<i>Высокая (G3)</i>
<i>Смешанные аденонейроэндокринные карциномы</i>	<i>Высокая (по худшему компоненту)</i>

Grade НЭО разной локализации



Частота выявления метастазов в зависимости от локализации НЭО ЖКТ ($n=493$)

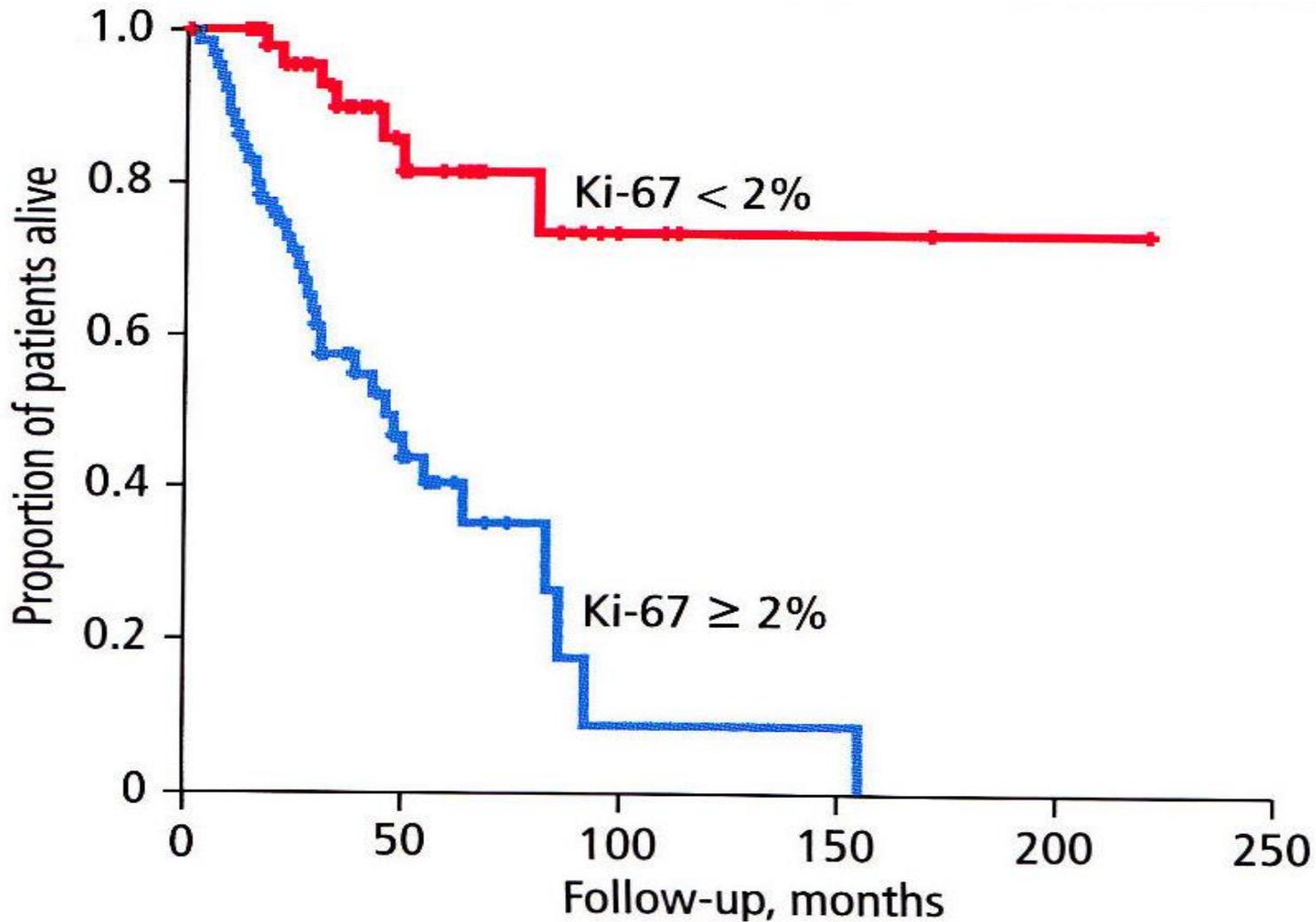


Гуревич Л.Е. Собственные данные

Grade нейроэндокринных опухолей ЖКТ и ПЖ

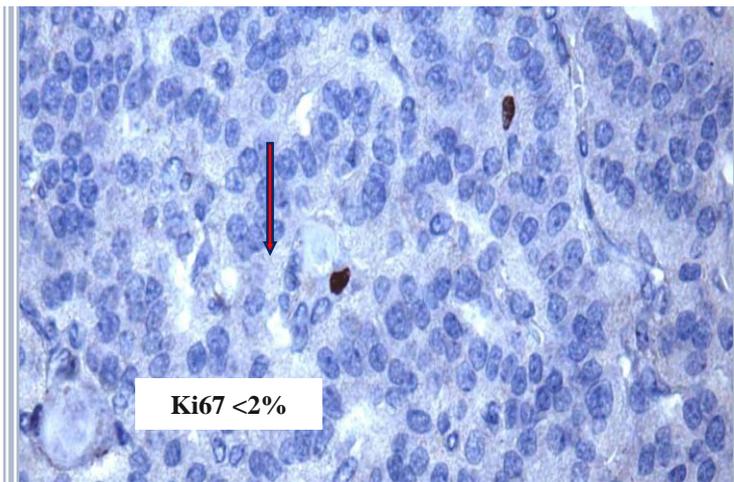
Grade	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
НЭО G1	<2	≤2 (3)
НЭО G2	2-20	3-20 (15)
НЭК G3	>20	>15-20

Значение индекса пролиферации Ki67 для прогнозирования выживаемости пациентов с НЭО

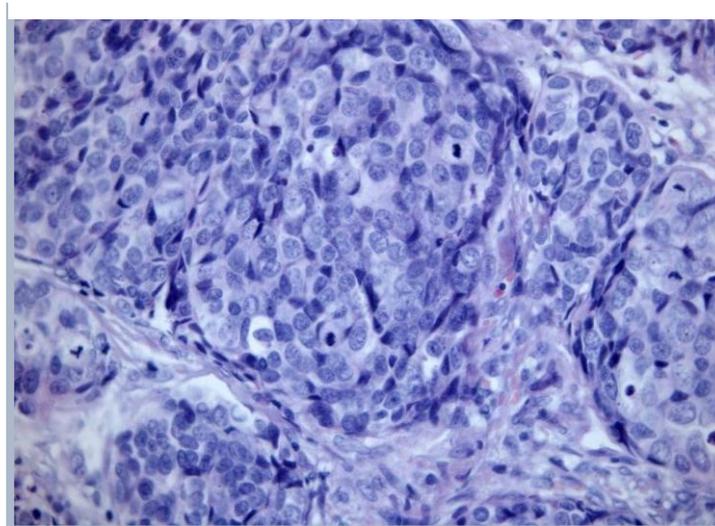


Определение степени злокачественности НЭО – Grade

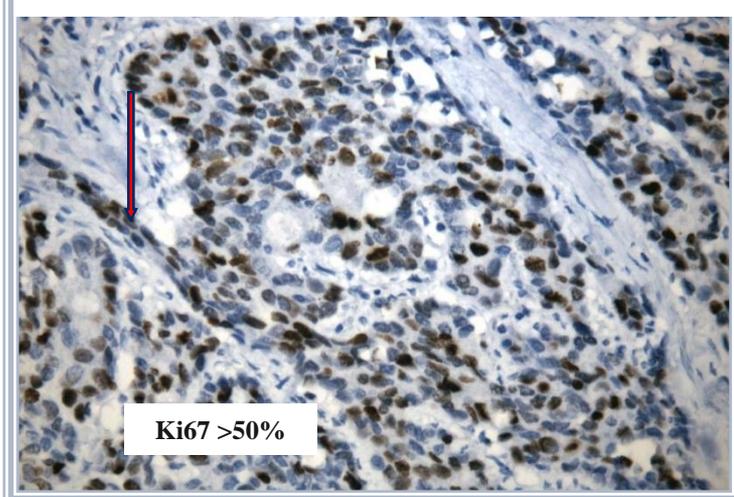
ВД НЭО (G1)



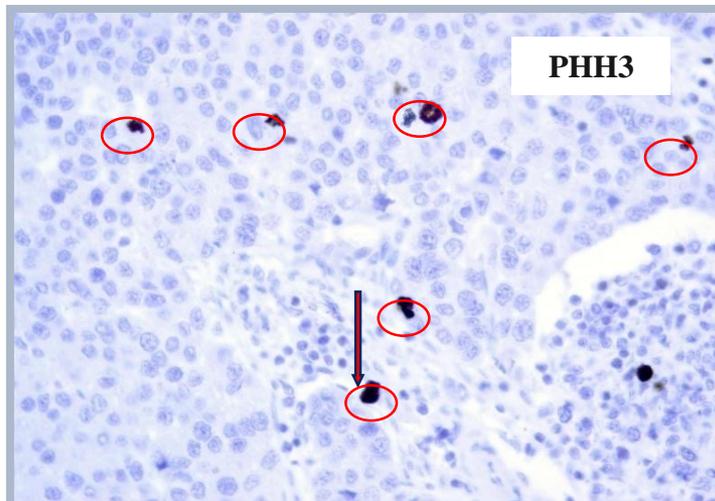
Митозы в КК НЭК



НД НЭК (G3)



РННЗ



Основные гиперфункциональные синдромы при НЭО

Тип опухоли/синдром	Основной гормон	Злокачественные (%)	Преимущ. локализация	Другие органы
Инсулинома (синдром гипогликемии)	Инсулин	5-20	ПЖ	Очень редко
Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)	Гастрин	>90 (ПЖ)	ПЖ, 12 пк	Желудок, брыжейка, кишечник
Карциноид (карциноидный синдром)	Серотонин	100	Тонкий кишечник,	Толстый кишечник (в т.ч. аппендикс), легкие
Випома (синдром Вернера-Моррисона)	ВИП (VIP)	75-100	ПЖ	Редко
Глюкагонома (синдром Маллисона)	Глюкагон	50	ПЖ	Редко
Соматостатинома	Соматостатин	50	ПЖ	12-пк
АКТГ-продуцирующие (экт. синдром Кушинга)	АКТГ	75-100	Легкие, бронхи	ЖКТ, тимус, ЩЖ

Подавляющее большинство
функционирующих (синдромальных)
нейроэндокринных опухолей
локализируются в поджелудочной железе

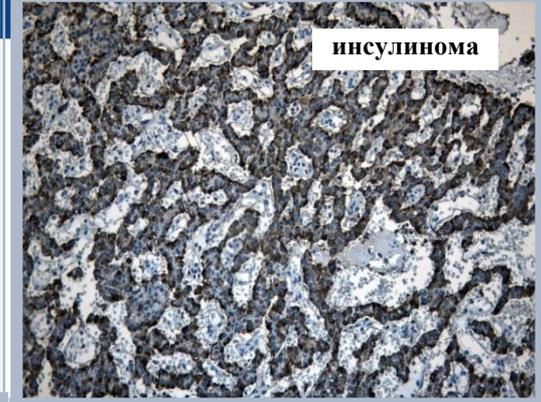
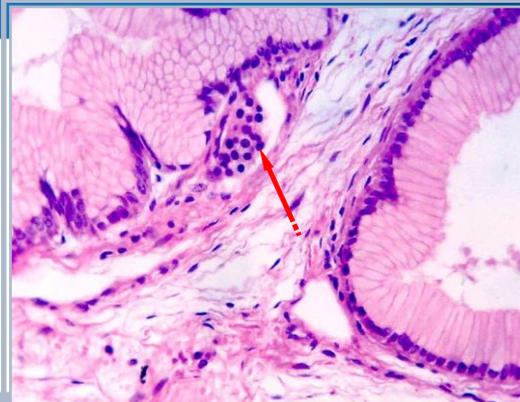
Классификация НЭО поджелудочной железы (ВОЗ, 2010 г., рекомендации ENETS, ESMO)

Нейроэндокринная микроаденома
поджелудочной железы
Функционирующая
нейроэндокринная опухоль (НЭО)
НЭО G1, НЭО G2

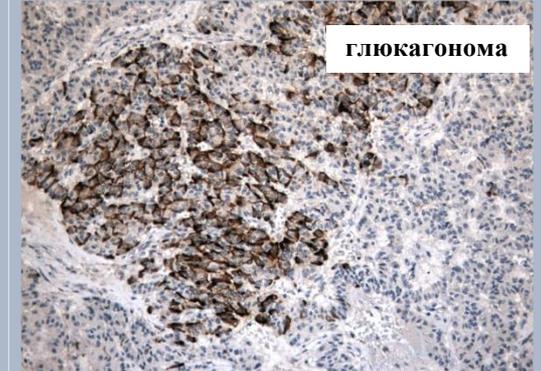
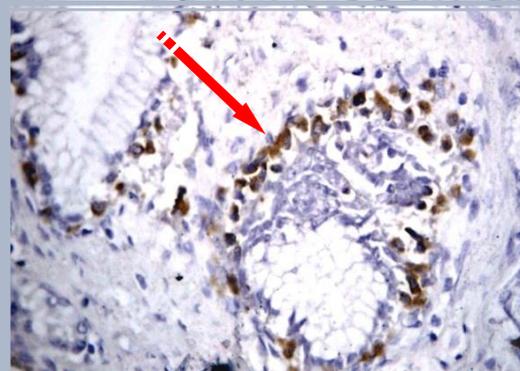
Инсулинома
Гастронома
Глюкагонома
Соматостатинома
Випома
*ЕС-клеточная, серотонин-
продуцирующая НЭО*

Нефункциональная НЭО поджелудочной железы,
G1,G2
Нейроэндокринная карцинома (НЭК) , G3
Крупноклеточная НЭК
Мелкоклеточная НЭК
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома

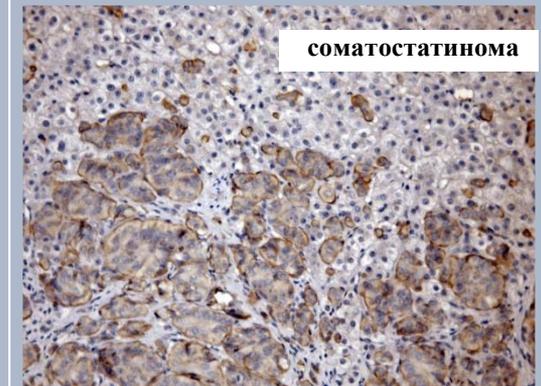
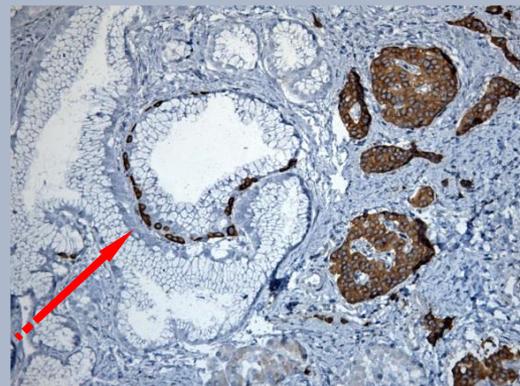
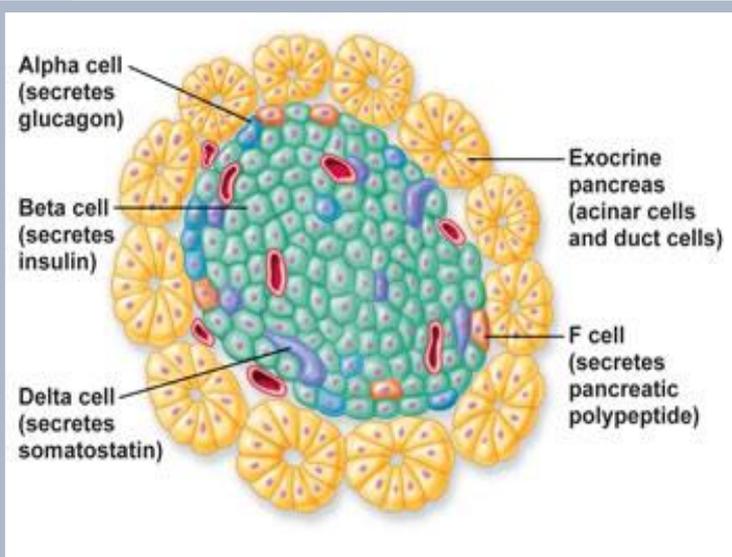
Происхождение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы



инсулинома



глюкагонома

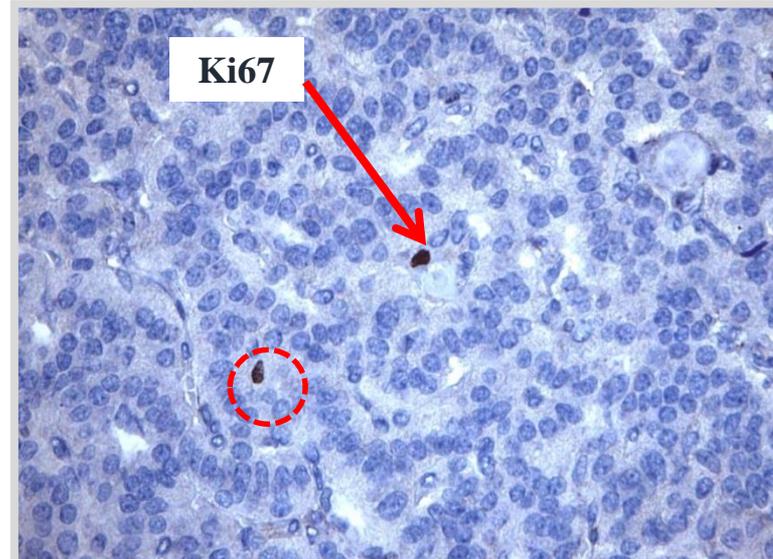
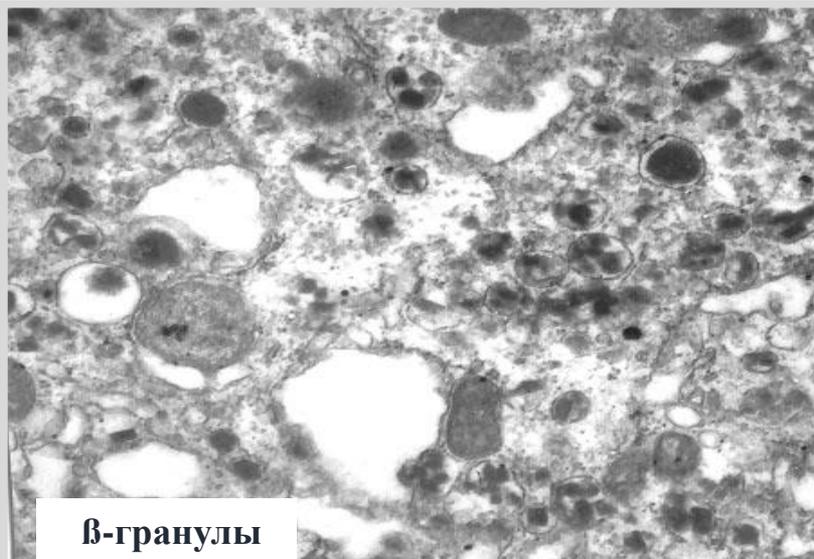
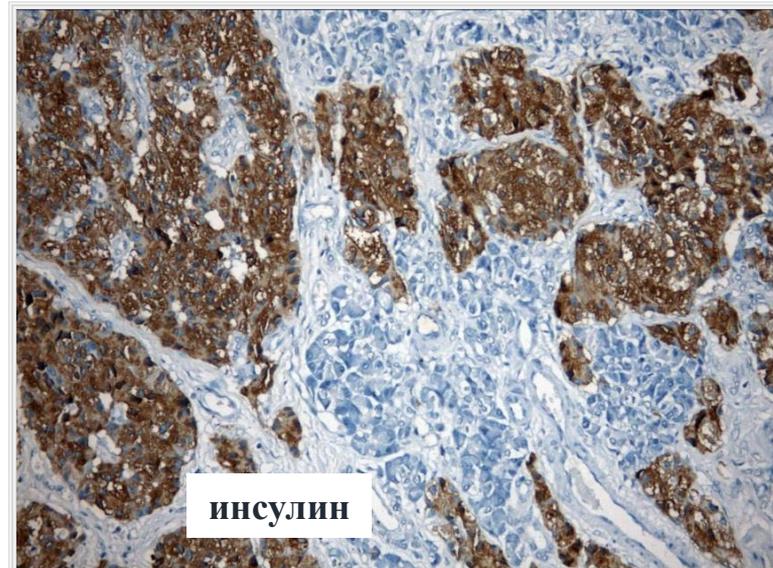
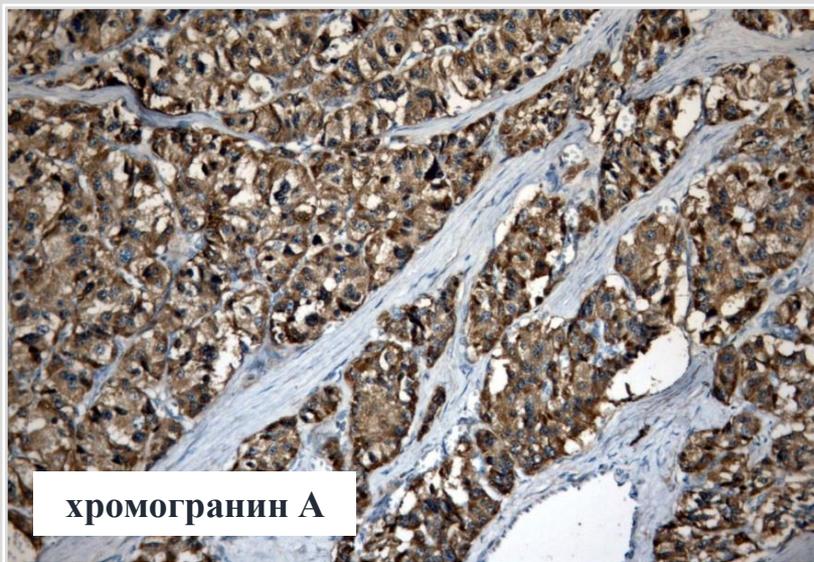


соматостатинома

ИНСУЛИНОМЫ

- являются причиной гипогликемического синдрома - сложного симптомо-комплекса, который характеризуется вегетативными, нервными и психическими расстройствами, возникающими при гипогликемии — падении концентрации глюкозы в крови ниже 3,5 ммоль/л.
- встречаются чаще всего в возрасте 45-55 лет,
- у женщин в 2 раза чаще у мужчин,
- в 5% случаев у детей, у которых они возникают чаще на фоне незидиобластома при синдроме МЭН-1.
- составляют 70-75% всех гормонально-активных опухолей поджелудочной железы.

Инсулинома поджелудочной железы



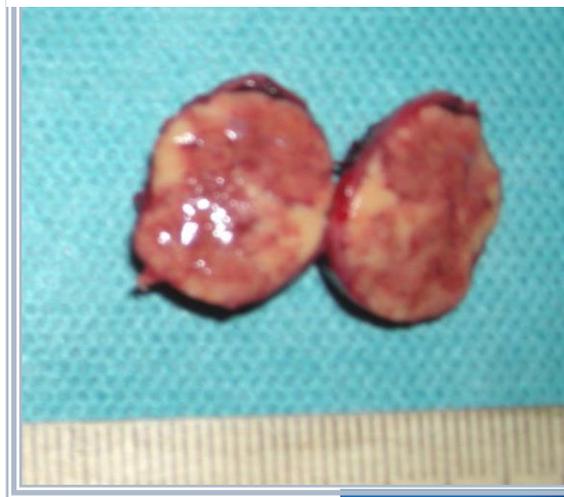
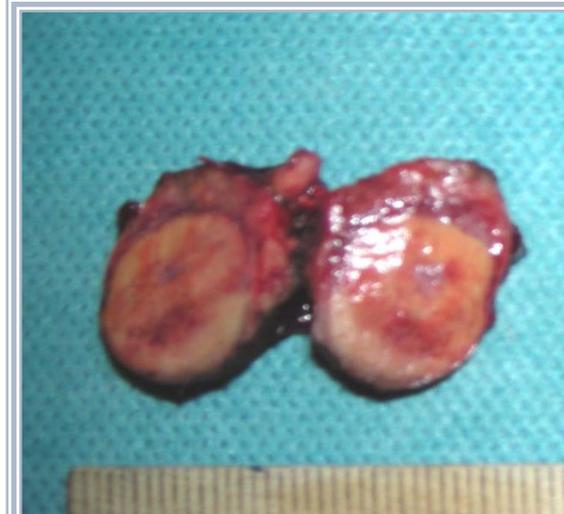
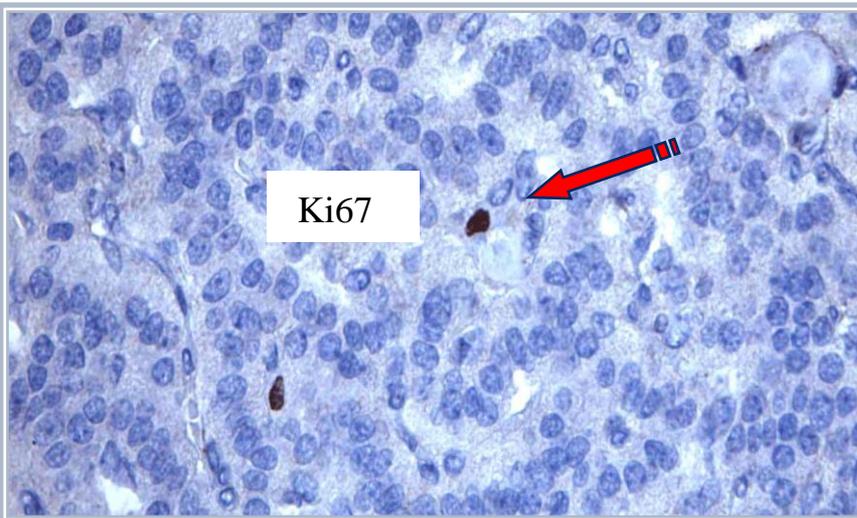
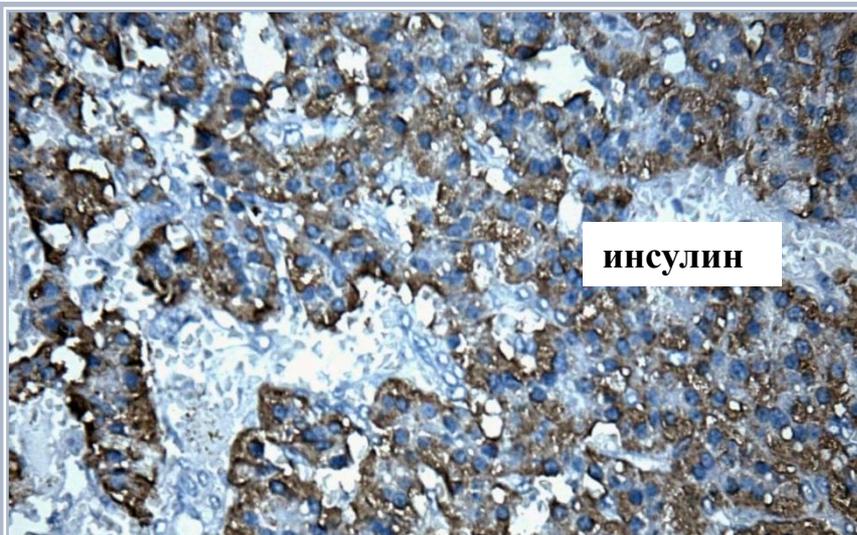
Большинство НЭО ПЖ - это высокодифференцированные опухоли G1 и G2.

Многолетний опыт наблюдения за пациентами с подобными опухолями свидетельствует о том, что с учетом очень медленного роста этих опухолей метастазы могут проявляться годы и даже десятилетия после операции.

Поэтому в настоящее время диагноз *«доброкачественная НЭО ПЖ»* или *«аденома»* совершенно неправомерен (исключение составляют только опухоли размером менее 0,5 см).

Низкодифференцированные НЭО G3 по экспрессии гормонов и клинической симптоматике очень изменчивы. Это очень агрессивные опухоли обычно с метастазами в том числе отдаленными, с инвазией окружающих органов и тканей.

Метастазы в печень инсулиномы, удаленной 26 лет назад (*Ki67* в метастазах менее 2%)



ГАСТРИНОМЫ

- ◆ Американские хирурги Золлингер и Эллисон в 1955 впервые описали синдром, самым характерным проявлением которого является язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка с крайне агрессивным, рецидивирующим течением
- ◆ Проявления этого синдрома чаще всего связаны с наличием одной или нескольких гастрин-продуцирующих опухолей - гастрином
- ◆ Гастриномы чаще всего локализуются в **двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе**, *очень редко – в печени, яичниках, кишечнике, щитовидной железе, надпочечниках и других органах*

Встречаются:

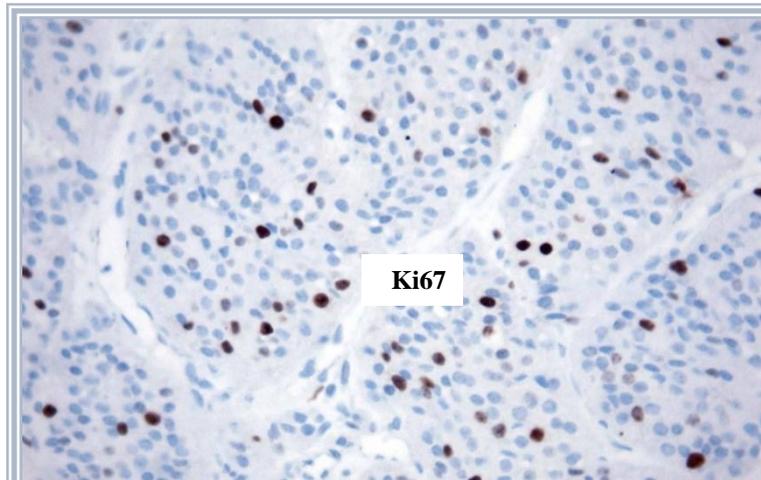
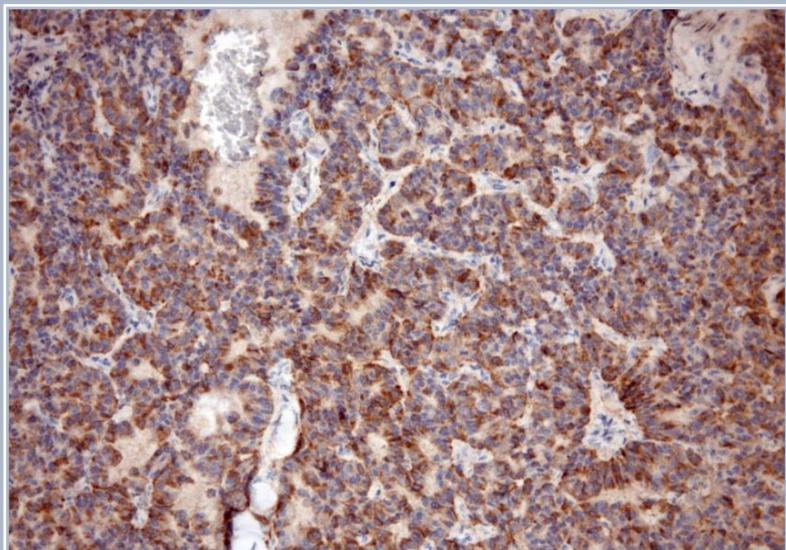
- ◆ у 0,1% больных язвенной болезнью;
- ◆ у 0,5%-0,6% пациентов, оперированных по поводу язвенной болезни;
- ◆ у **2%-11%** пациентов с рецидивирующим течением язвенной болезни.

Основным способом лабораторной диагностики гормон-обусловленного синдрома Золлингера-Эллисона является определение уровня гастрина в плазме крови:

- *у здоровых людей он составляет 50-100 пг/мл, у пациентов с гастриномой резко повышен - до 500-3000 пг/мл и более*
- *в норме более 60% циркулирующего гастрина приходится на G-34, который имеет значительно более длительный период существования.*
- *У больных с синдромом Золлингера-Эллисона до 80% циркулирующего гастрина составляет более активная форма гастрина - G-17*

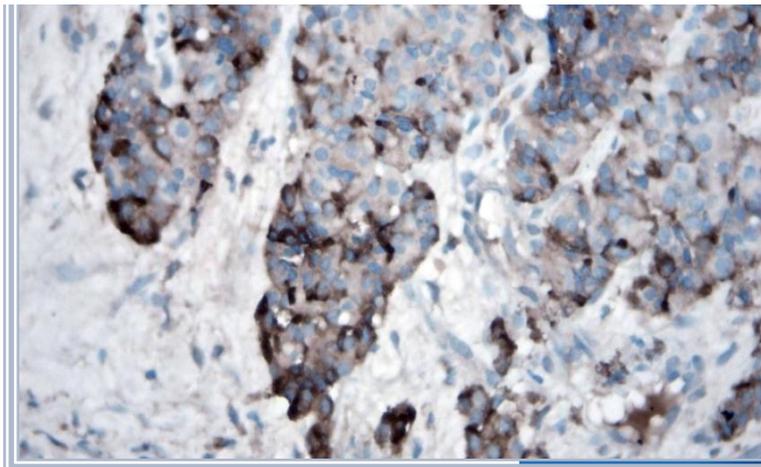
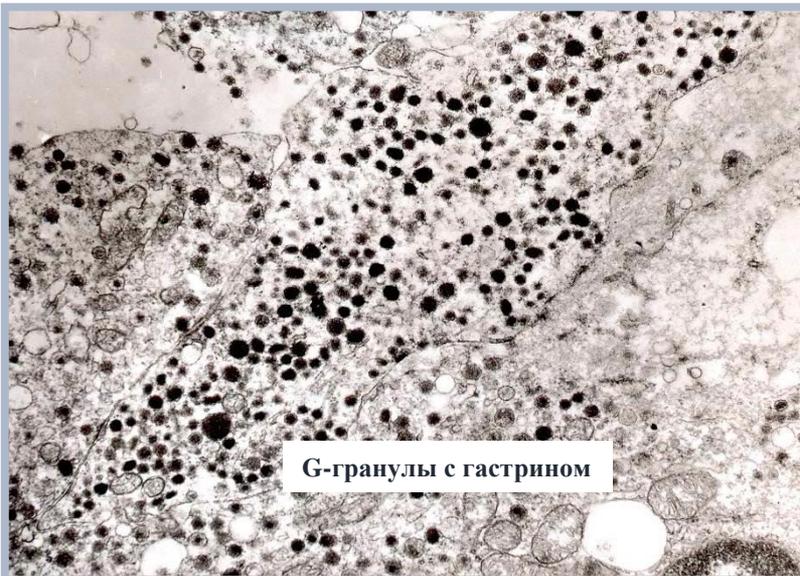
- Клинически диагноз гастрин-продуцирующей опухоли был поставлен в 47,6%, (в 4 случаях - только на аутопсии).
- По данным литературы от первых проявлений заболевания до постановки диагноза проходит от 1-3 до 12-18 лет.
- По нашим данным анамнез болезни в среднем составил 8,8 года (максимальный был 30 лет)

Гастрономы поджелудочной железы

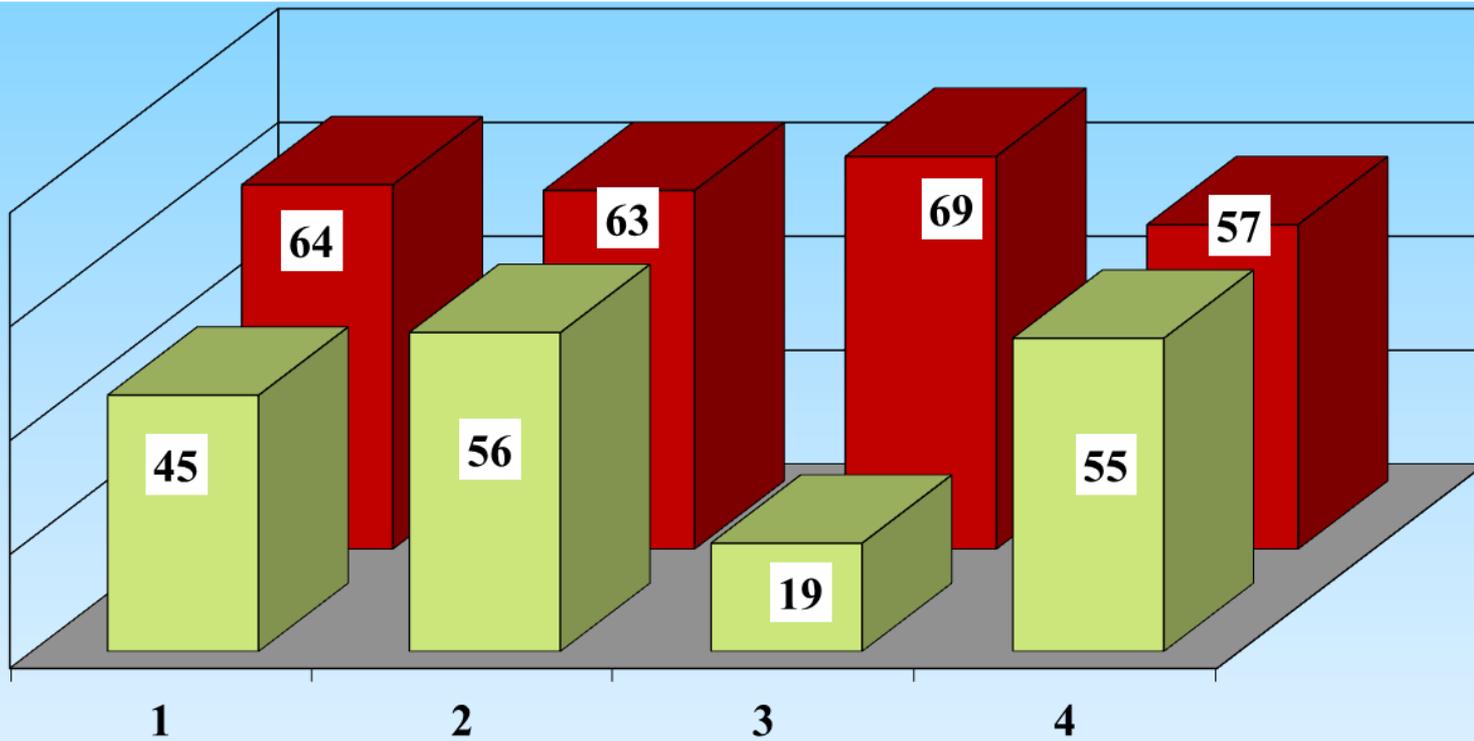


Метаастазы в печень гастриномы ПЖ, удаленной 25 лет назад

(в 35 лет пациентке произведена резекция хвоста и части тела ПЖ по поводу язверогенной «аденомы» поджелудочной железы)



- ◆ *Трудности, связанные с верификацией гастрином, зачастую приводят к диагностическим ошибкам и к неоправданным повторным хирургическим вмешательствам, особенно часто на желудке (до 5-8 операций у одного пациента)*
- ◆ *По данным Н.М. Кузина и А.В. Егорова (2001 г.) 78% пациентов до верификации диагноза проводились операции по поводу язвы двенадцатиперстной кишки, а 58% - резекция желудка.*

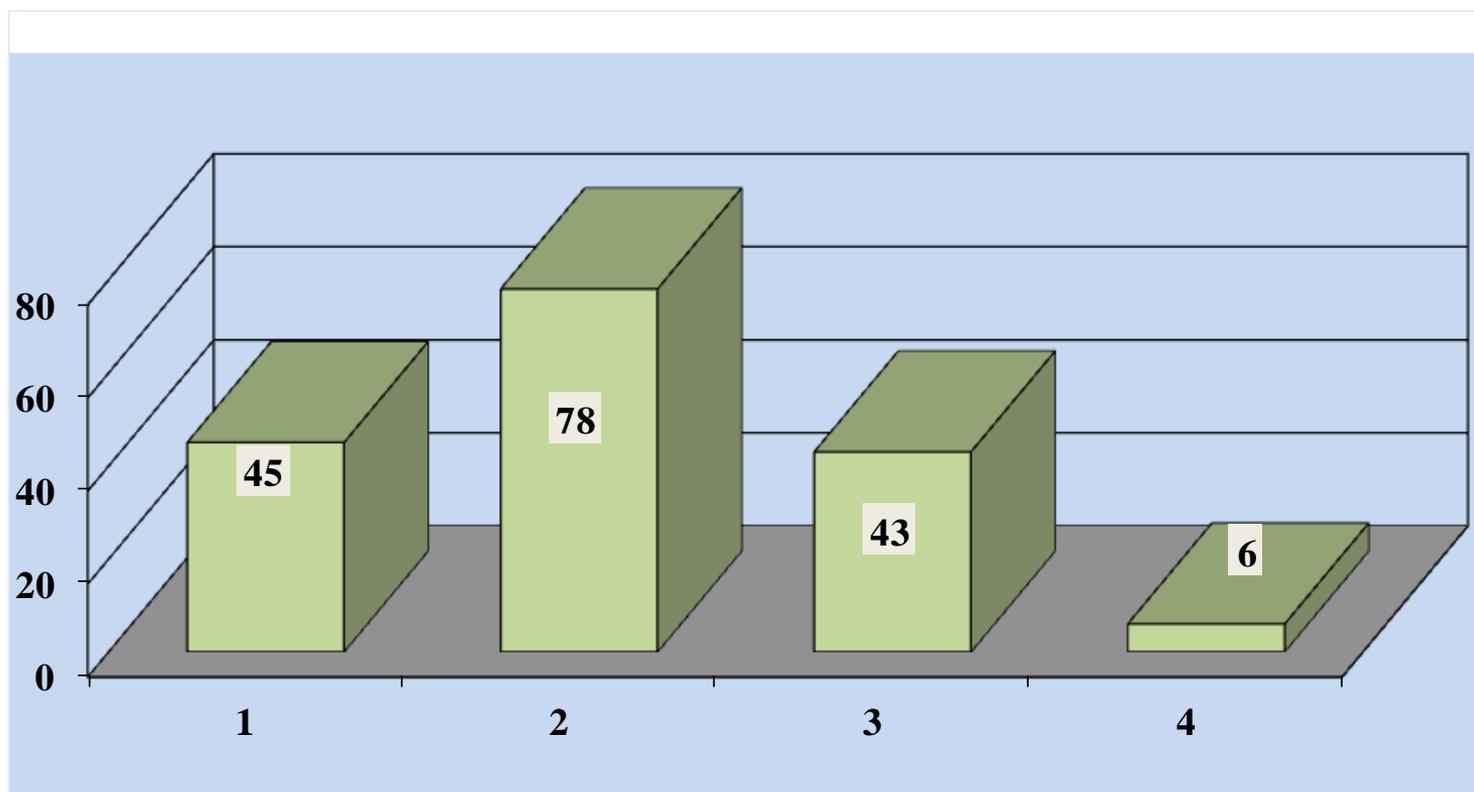


- процент выявленных гастрином с метастазами
- процент удаленных гастрином (в 1-4 периоды)

В диагностике и лечении гастрином Ellison и Sparks (2003 г.) выделили 4 периода:

1. 1955-65 гг. - начало диагностики
2. 1966-1975 гг. - повышение качества диагностики
3. 1976-1985 гг. - применение метода радиоиммунной диагностики
4. 1986-1998 гг. – широкое использование эффективных противоязвенных препаратов

- ❖ При отсутствии метастазов 10-летняя послеоперационная выживаемость превышает 90%.
- ❖ С метастазами в печень 5-летняя выживаемость не превышает 20%, а 10-летняя - 10%.
- ❖ Разработка эффективных противоязвенных препаратов существенно изменила подходы к лечению СЗЭ.
- ❖ В большинстве случаев уже нет необходимости в удалении органа-мишени (желудка) и выживание пациентов определяют сроки верификации и удаления опухоли



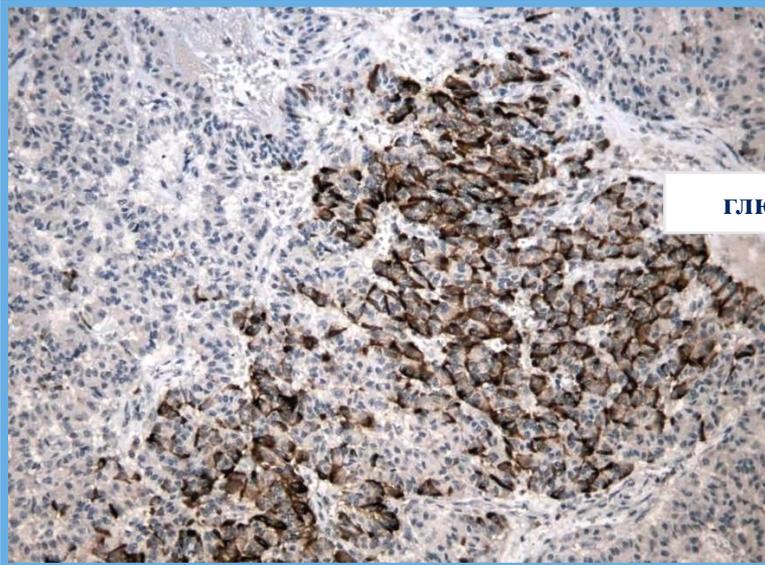
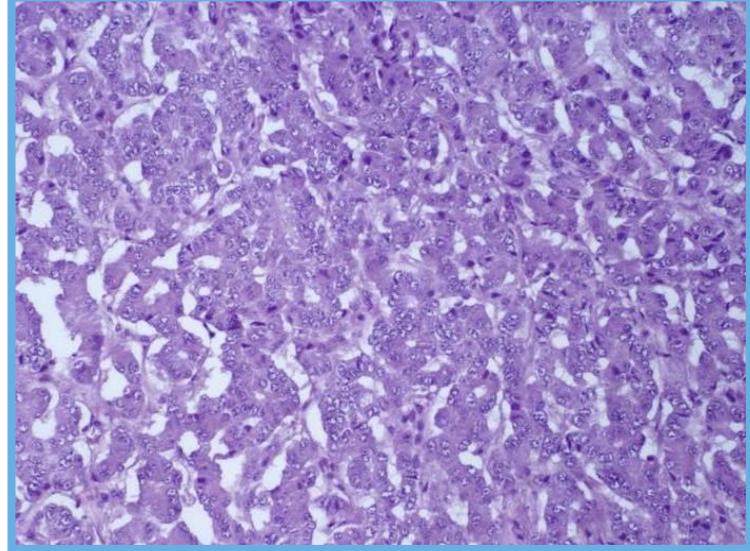
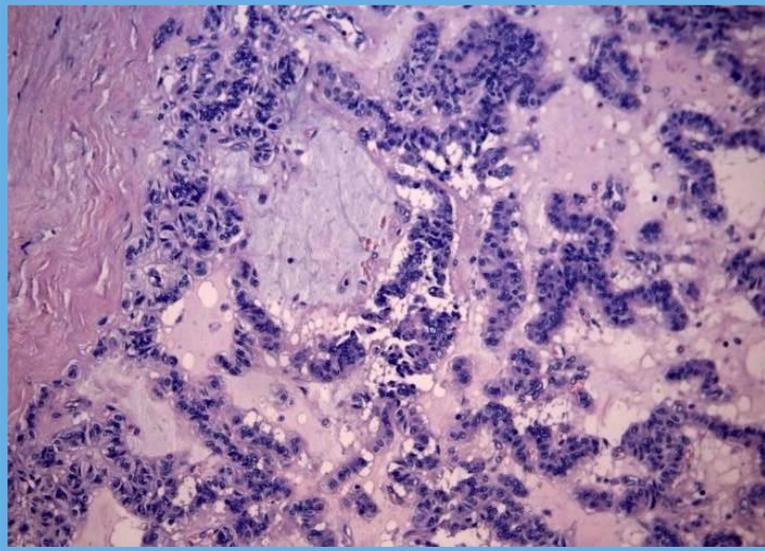
Операции на желудке (в 1-4 периоды)

ГЛЮКАГОНОМЫ

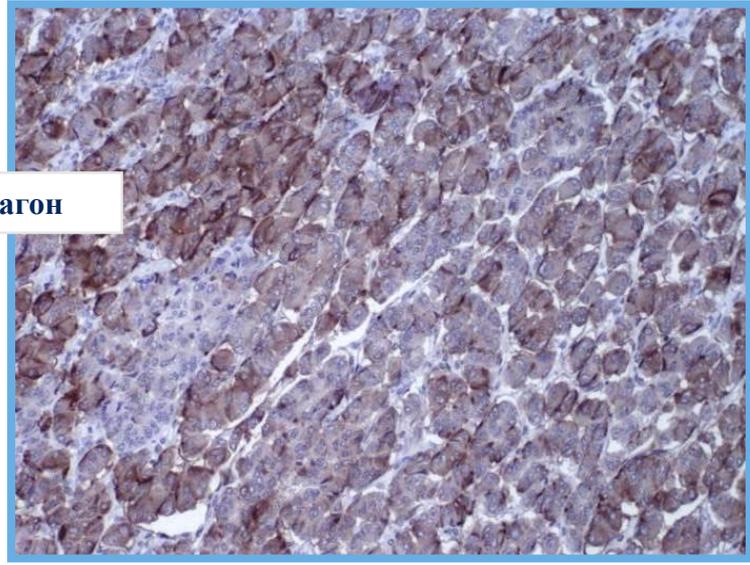


- ❖ клинически проявляется синдромом Маллисона: приобретенный сахарный диабет, дерматит, тромбоз глубоких вен, депрессивный синдром.
- ❖ в картине болезни чаще всего доминируют кожные проявления: в 60-70% случаев наблюдается картина некролитической мигрирующей эритемы.
- ❖ чаще всего чаще всего растут бессимптомно.
- ❖ это крупные солитарные опухоли (в среднем 7,6 см).
- ❖ составляют до 13% случаев всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и до 8% функционирующих.
- ❖ располагаются чаще всего в теле или хвосте поджелудочной железы, реже - в головке.
- ❖ в 79% документированных случаев к моменту постановки диагноза имелись метастазы в печень, в 29% - в регионарные лимфатические узлы, что вероятно связано с их длительным ростом (5-15 лет).

Глюкагономы ПЖ



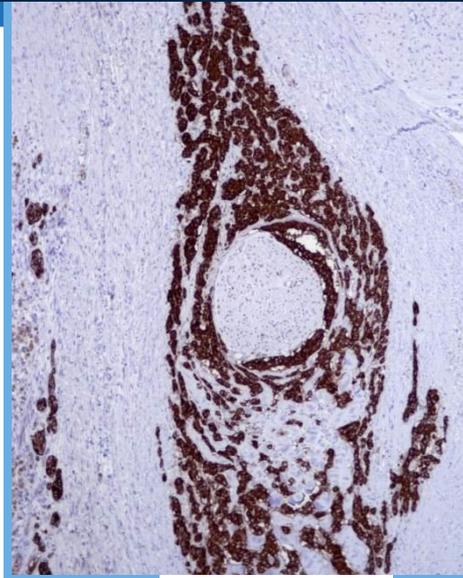
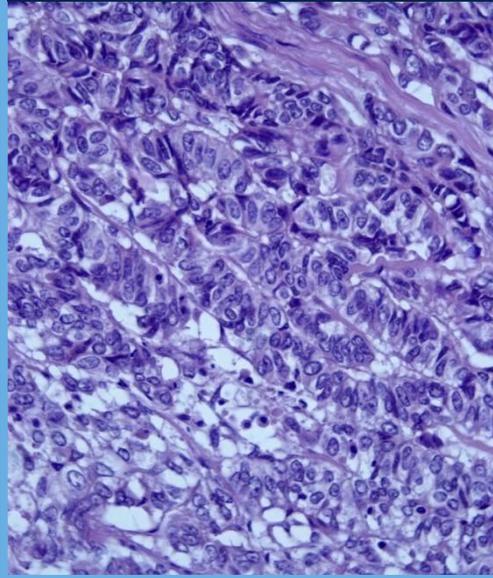
глюкагон



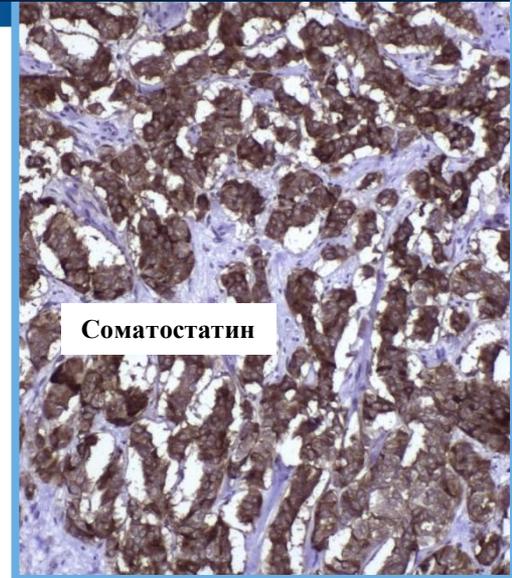
СОМАТОСТАТИНОМЫ

- ❖ явно выраженный **синдром соматостатиномы** возникает редко и включает сахарный диабет, стеаторею, жёлчно-каменную болезнь.
- ❖ чаще локализируются в головке,
- ❖ реже - в теле и в хвосте,
- ❖ в 4-5% случаев поражают все отделы ПЖ.
- ❖ в большинстве случаев размер опухолей не превышает 5-6 см, но встречаются опухоли до 10 и более см (в среднем 6,7 см).
- ❖ с одинаковой частотой встречаются в ПЖ и 12-пк, единичные опухоли описаны в бронхах

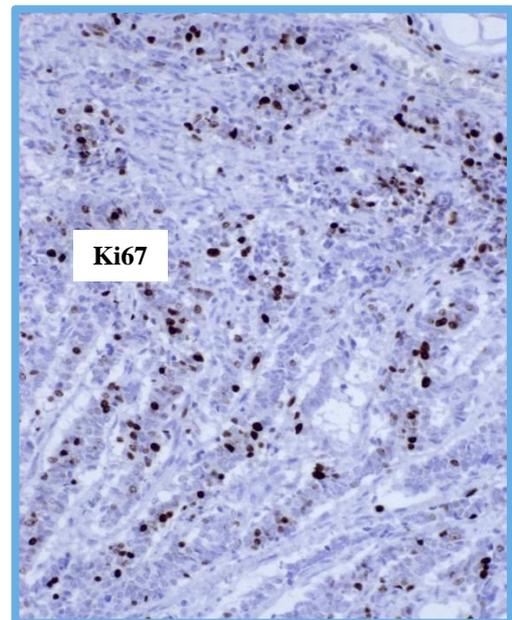
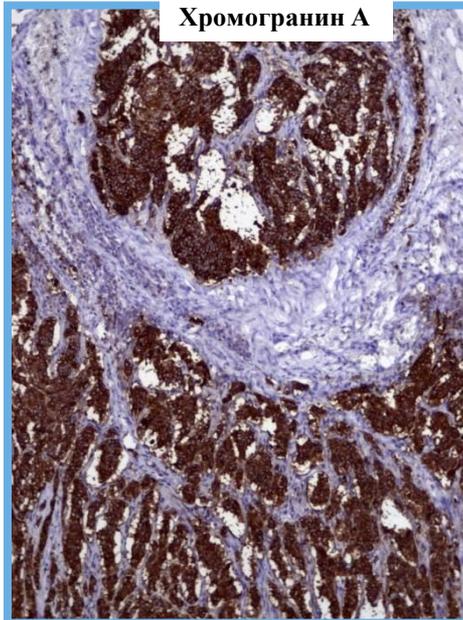
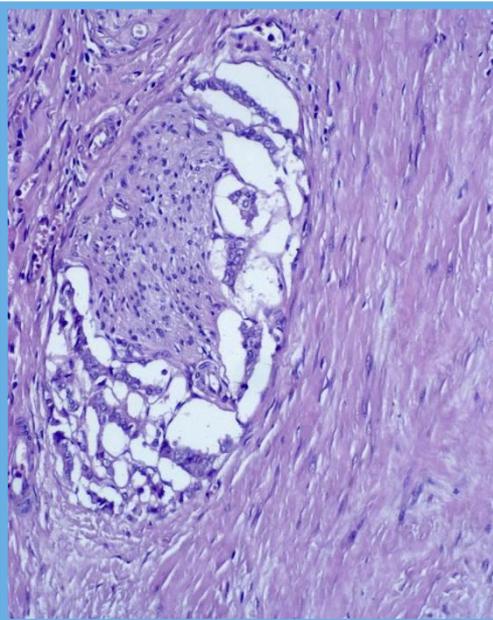
Соматостатинома ПЖ



Хромогранин А



Соматостатин



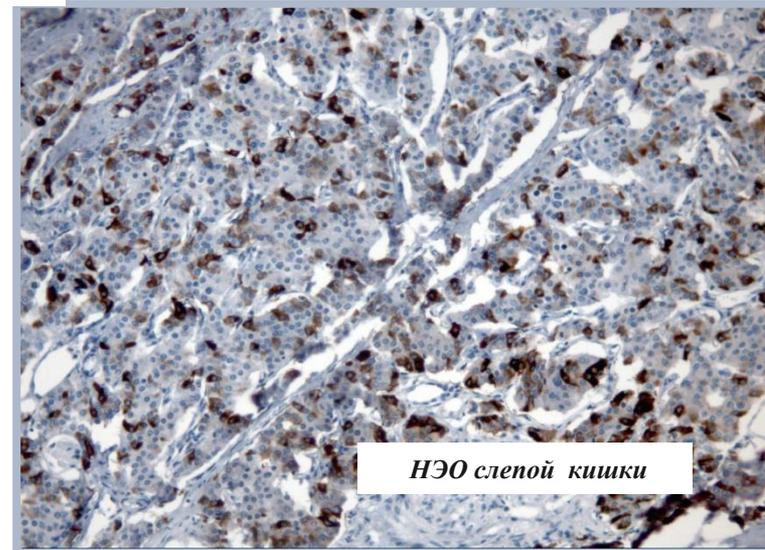
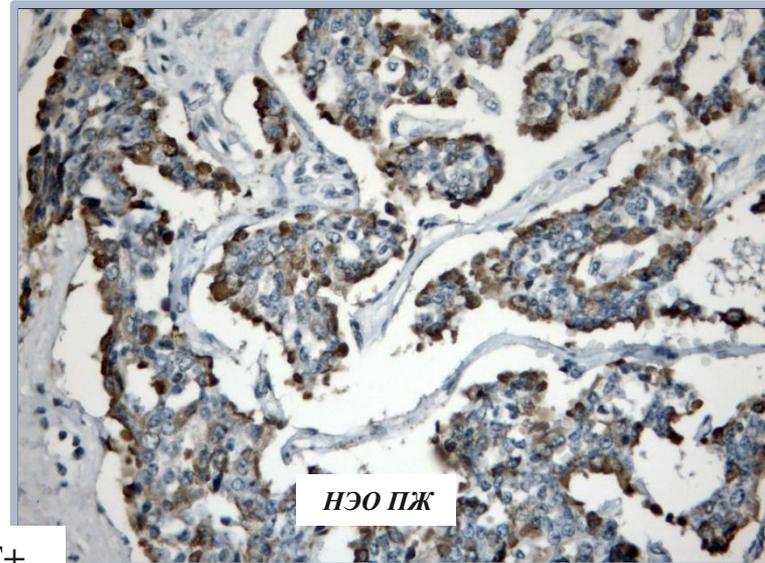
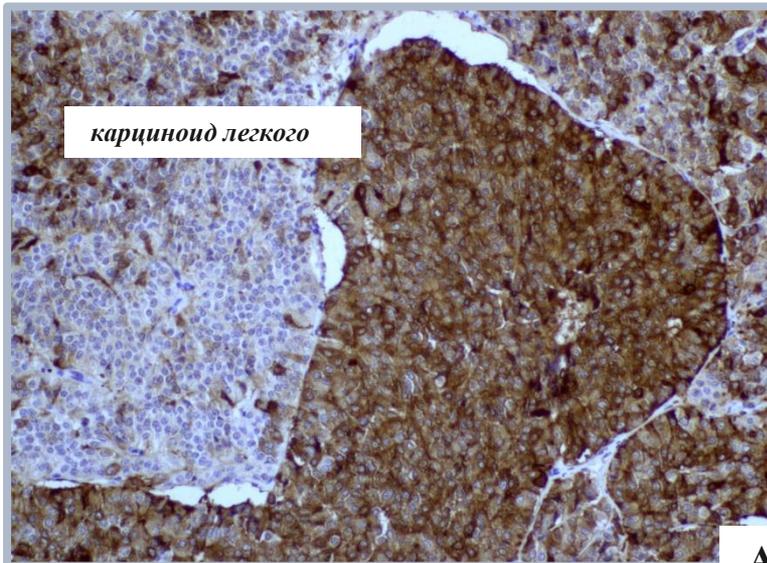
Ki67

АКТГ-продуцирующие опухоли с эктопическим синдромом Кушинга

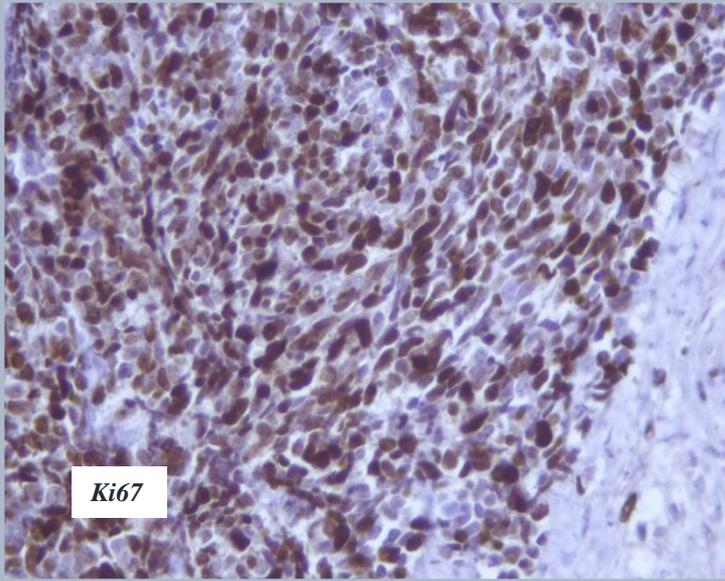
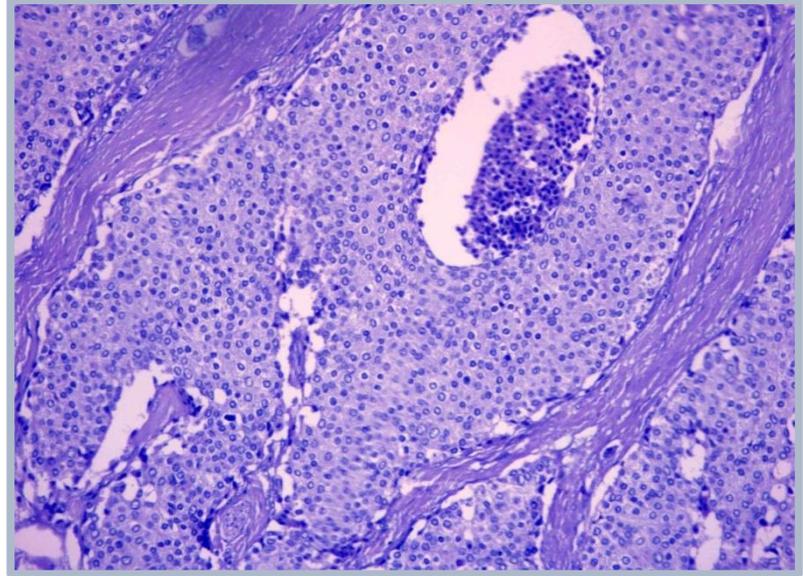
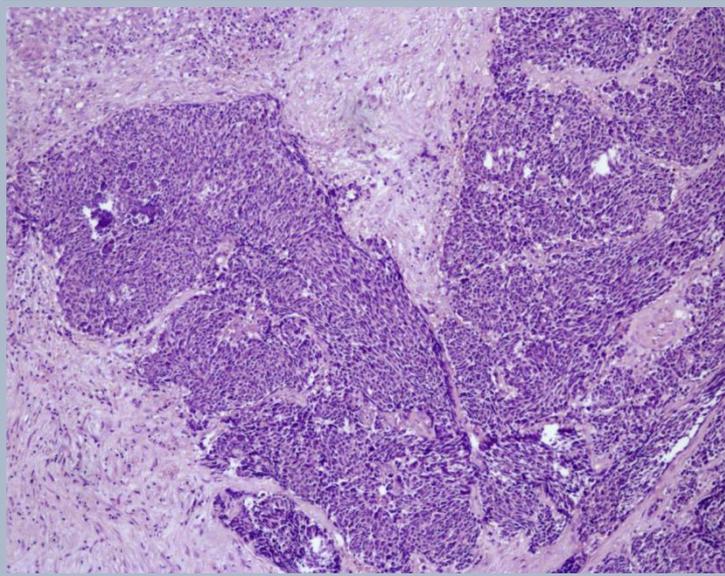
(по данным МОНИКИ, ЭНЦ РАМН и др. ЛПУ, ж:м= 24:7= 3,4:1)

Орган	К-во (n= 31)	%
Бронхи, легкие	15	48,4
Тимус	8	25,8
ПЖ+ЖКТ	2+2	12,9
Щитовидная железа (МР)	3	9,7
Метастаз в печень НПЛ	1	3,2

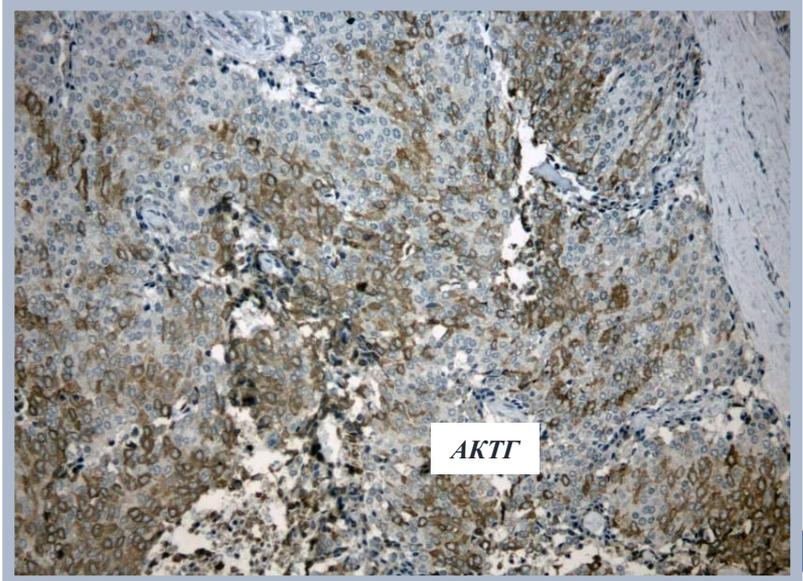
АКТГ секретирующие НЭО



Нейроэндокринные карциномы ПЖ, G3 (мелкоклеточный вариант)



Ki67

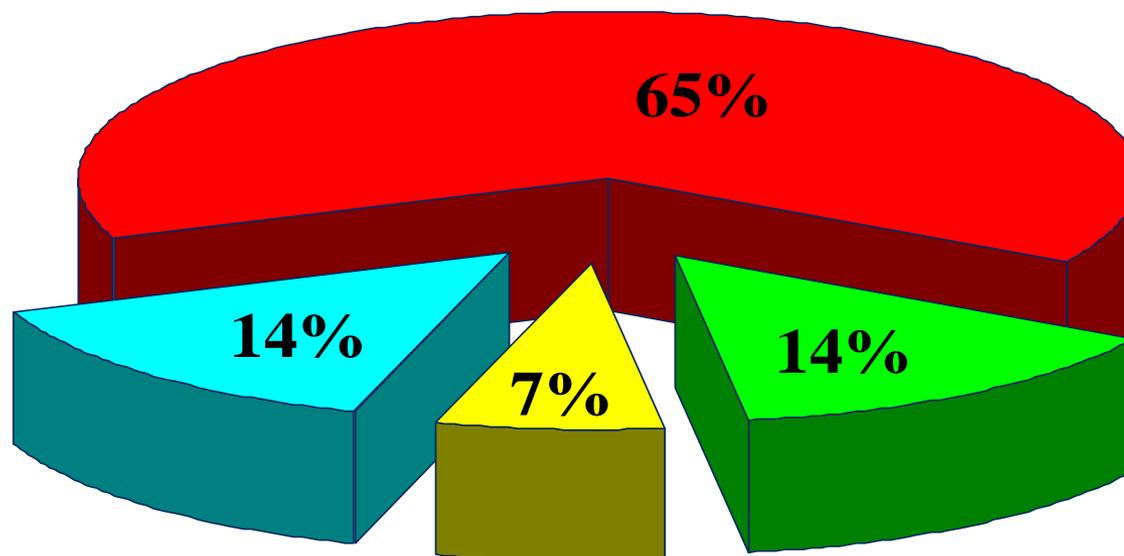


АКТГ

Клинически нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ПЖ

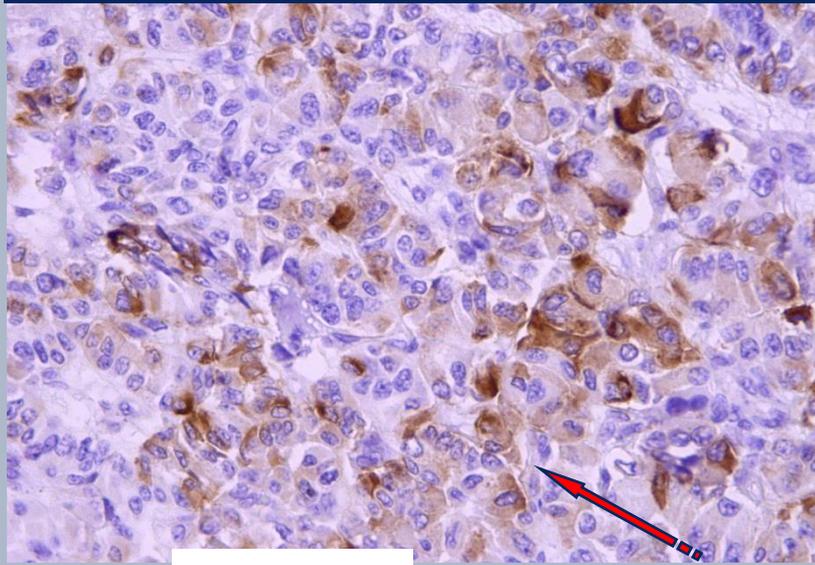
- ❖ не имеют специфического синдрома гормональной гиперфункции и гормон-зависимых симптомов и составляют **30-50%** всех НЭО этого органа.
- ❖ **растут долго**, могут достигать очень крупных размеров и часто выявляются по наличию метастазов,
- ❖ поэтому своевременная постановка диагноза является самой важной и сложной проблемой.
- ❖ **10-летняя выживаемость** пациентов с НФ НЭО ПЖ после операции самая низкая среди всех НЭО этого органа - всего **54%** (для инсулином **92%**).

Спектр нефункционирующих НЭО поджелудочной железы

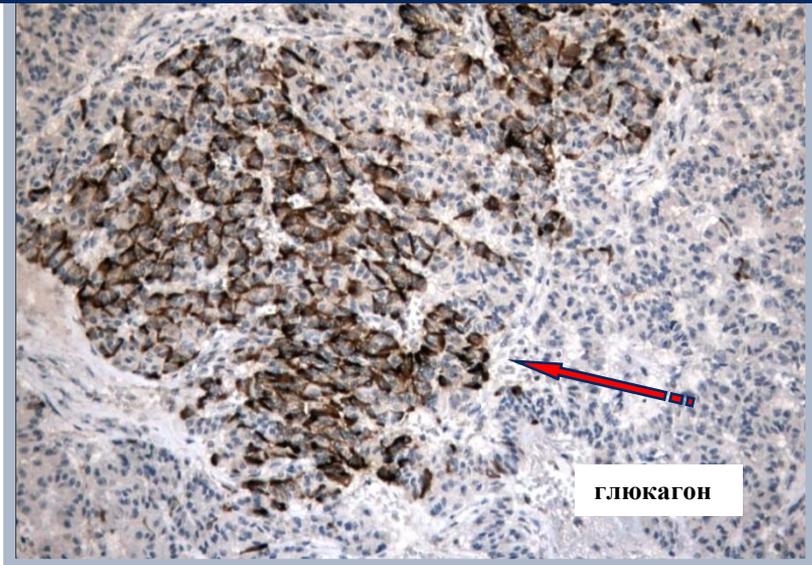


- Глюкагономы, или А-клеточные
- Пипомы, или РР-клеточные
- Полигомональные опухоли
- Опухоли с не выявленным секретлируемым гормоном

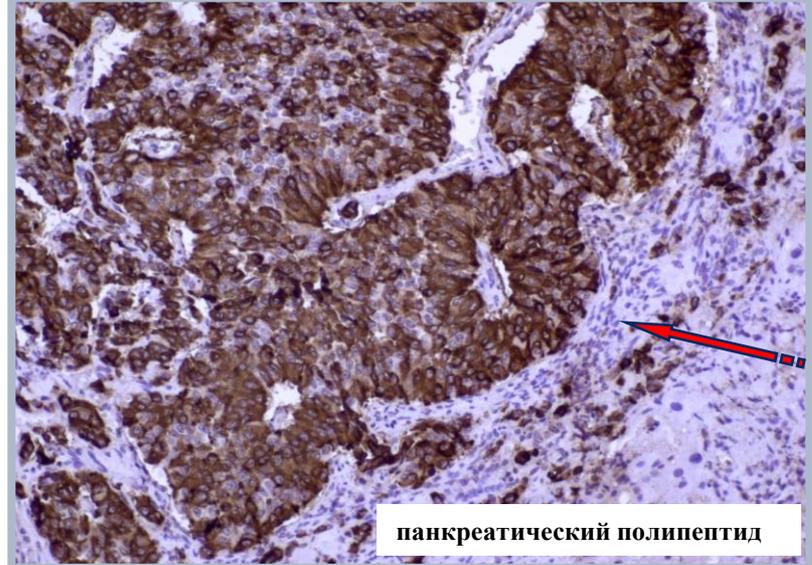
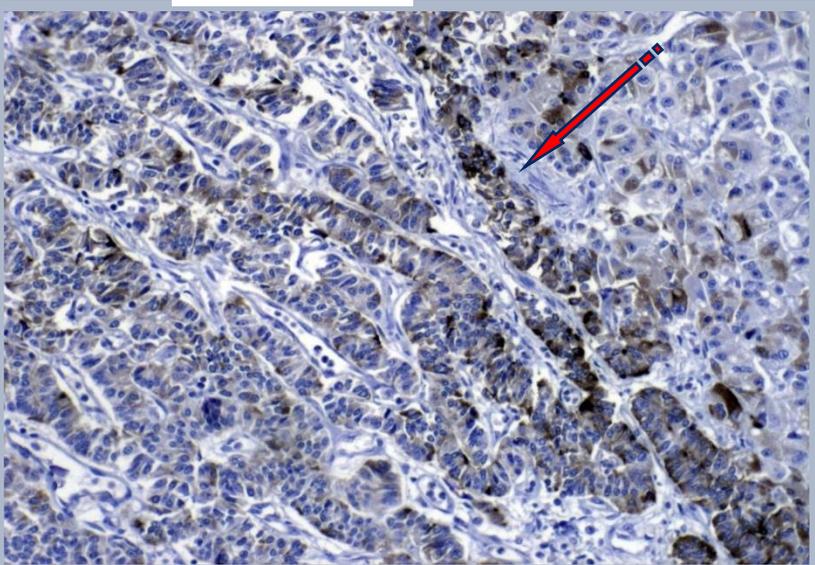
Клинически нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ПЖ



кальцитонин



глюкагон

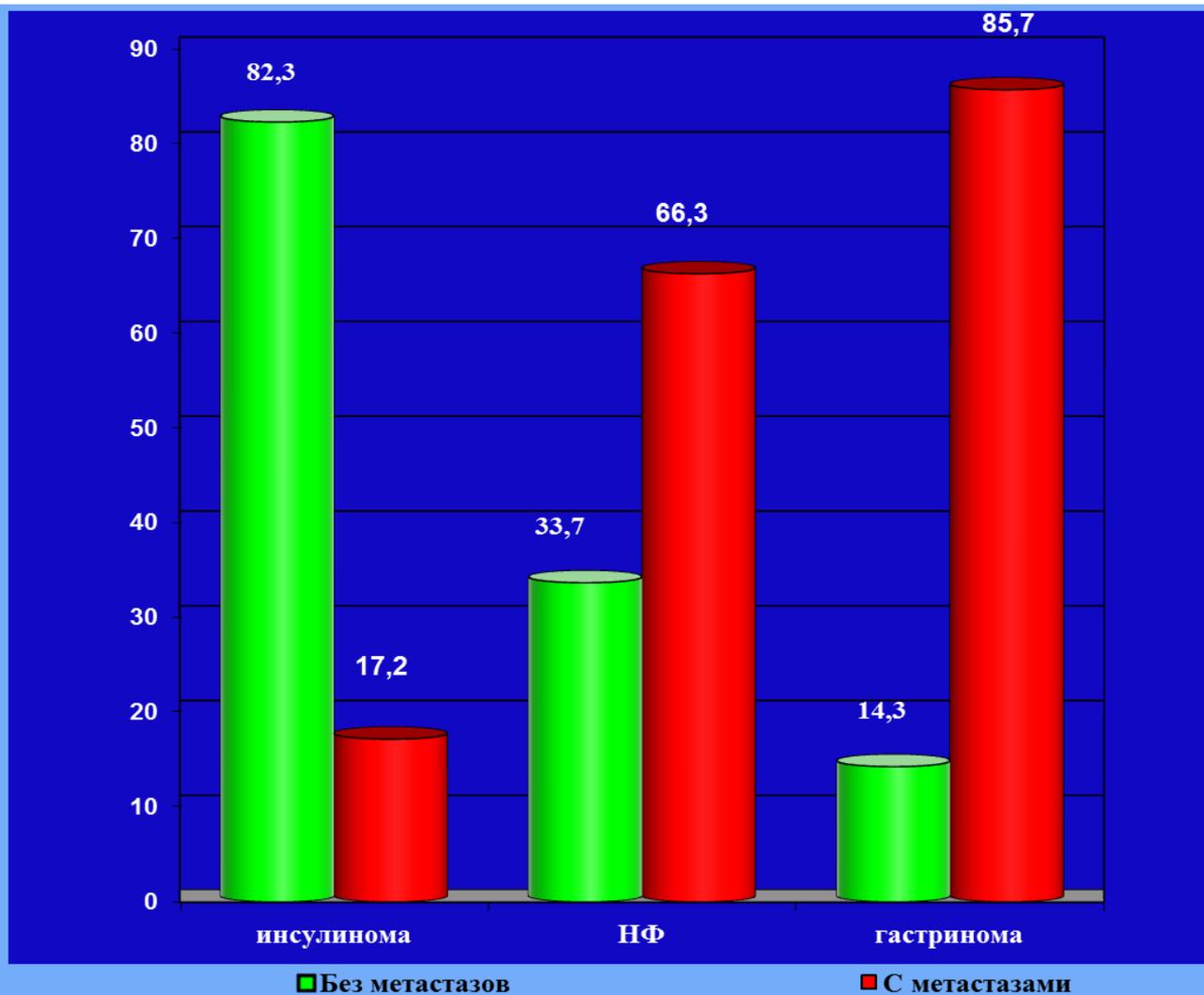


панкреатический полипептид

Факторы прогноза

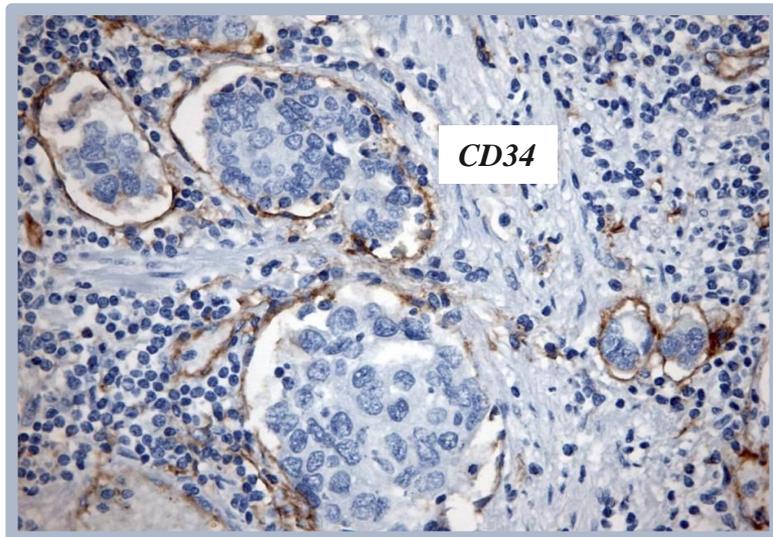
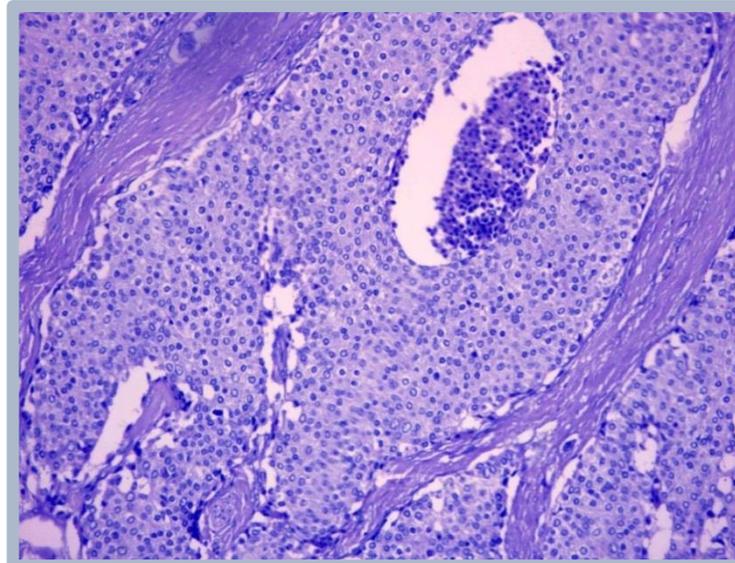
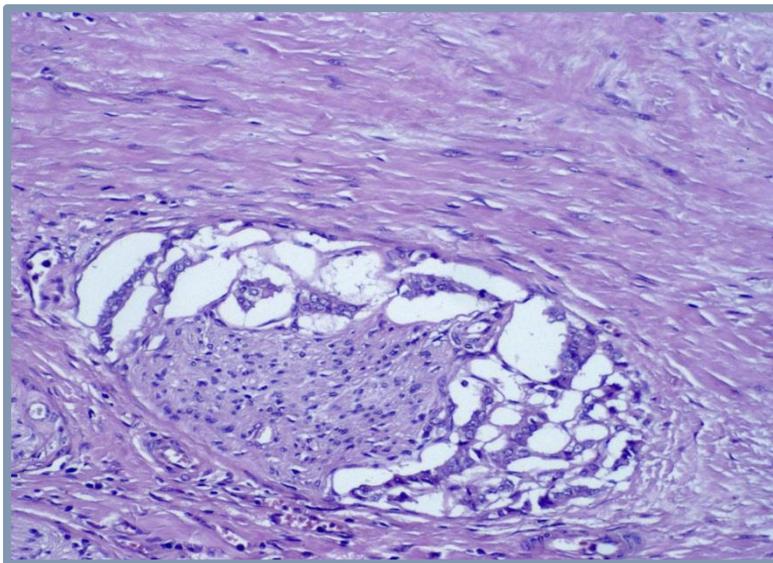


Степень злокачественности НЭО ПЖ

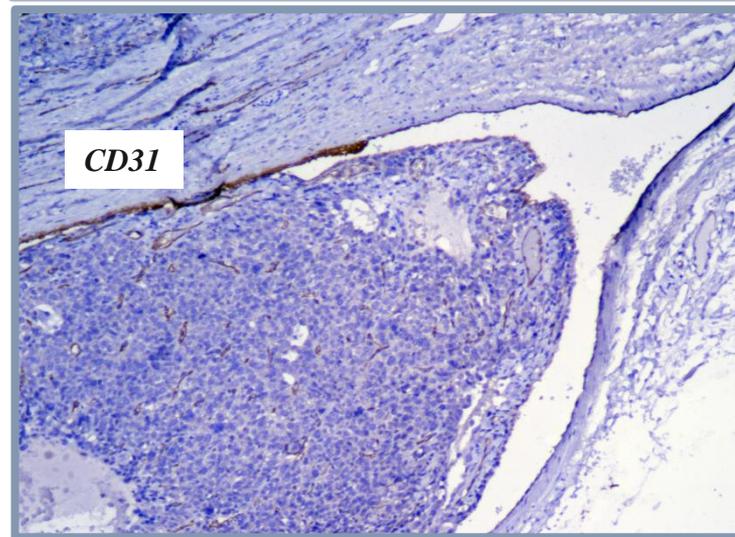


- Критическим для НЭО ПЖ является **размер более 2-3 см**, после чего они чаще всего дают метастазы.
- **Инвазия сосудов и нервов** встречаются в 90% опухолей с метастазами или массивной инвазией и лишь в 30% опухолей без метастазов.
- НЭО ПЖ чаще всего метастазируют в печень и лимфатические узлы (парапанкреатические, ворот печени, парааортальные, мезентериальные), редко - в лимфатические узлы средостения, шеи, подмышечные, еще реже - в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу, кожу.

Инвазия сосудов, нервов, некрозы



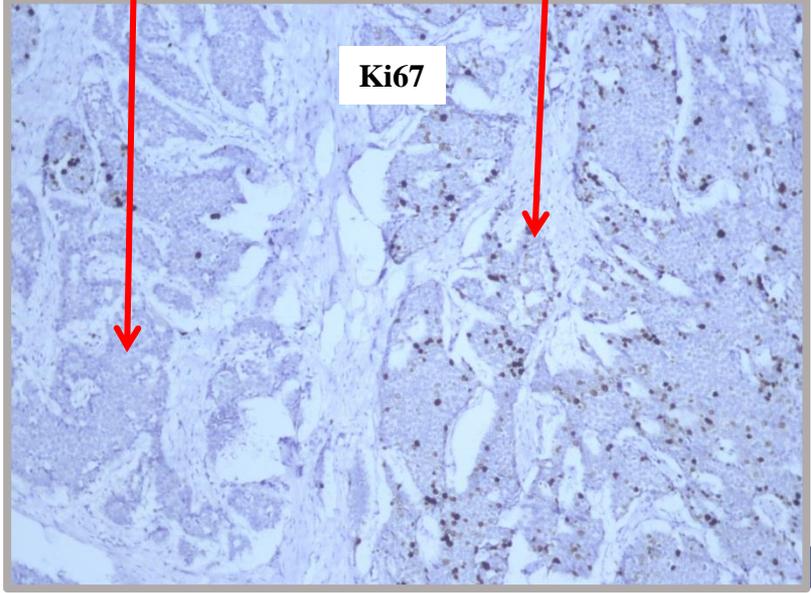
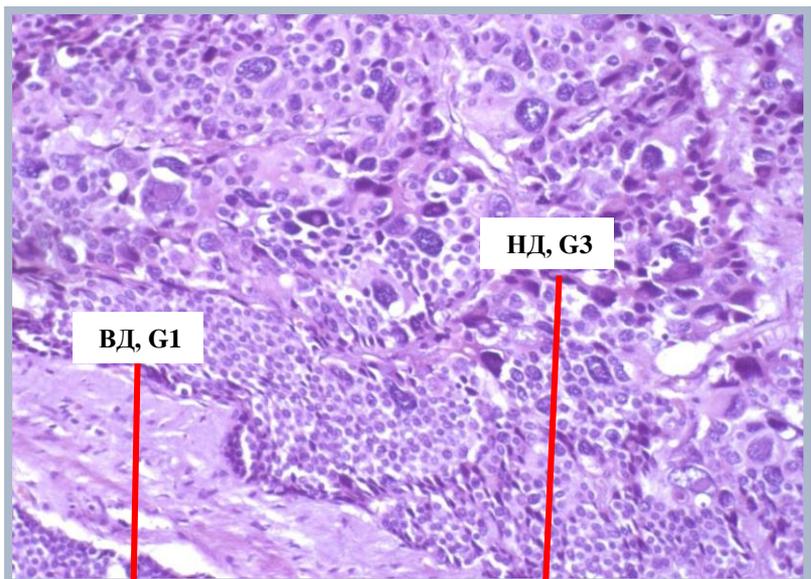
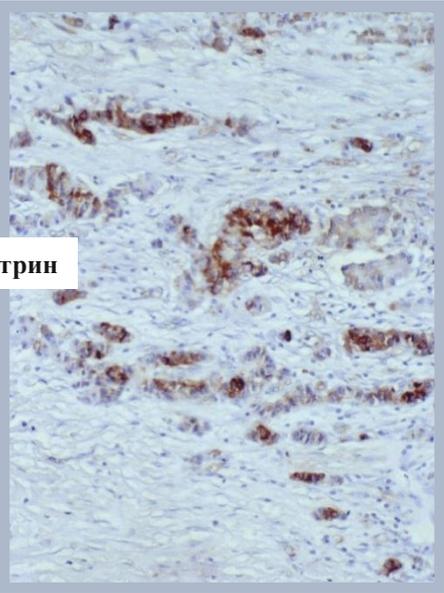
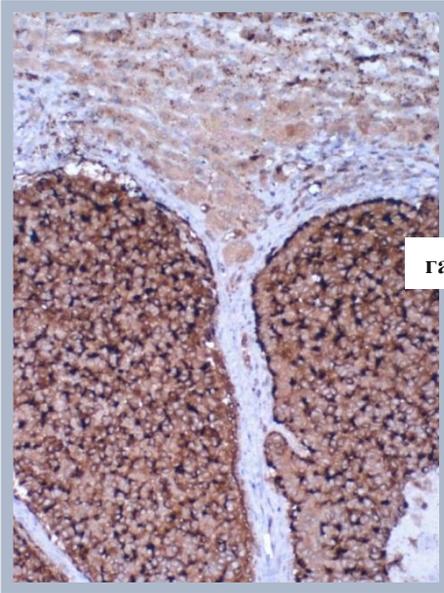
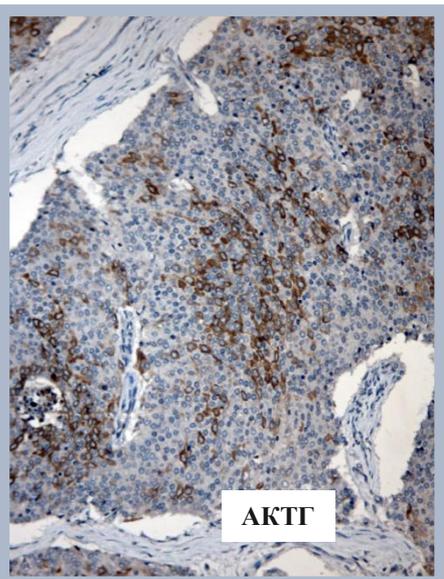
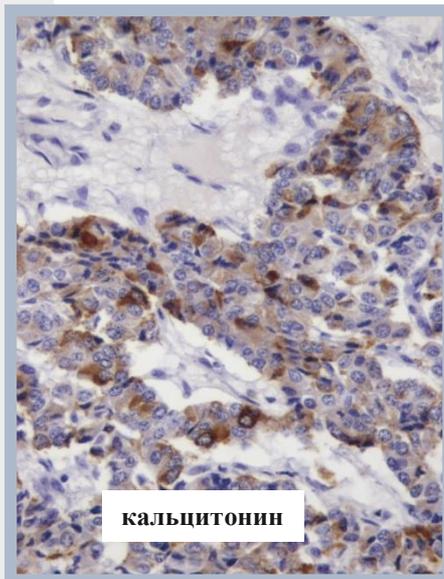
CD34



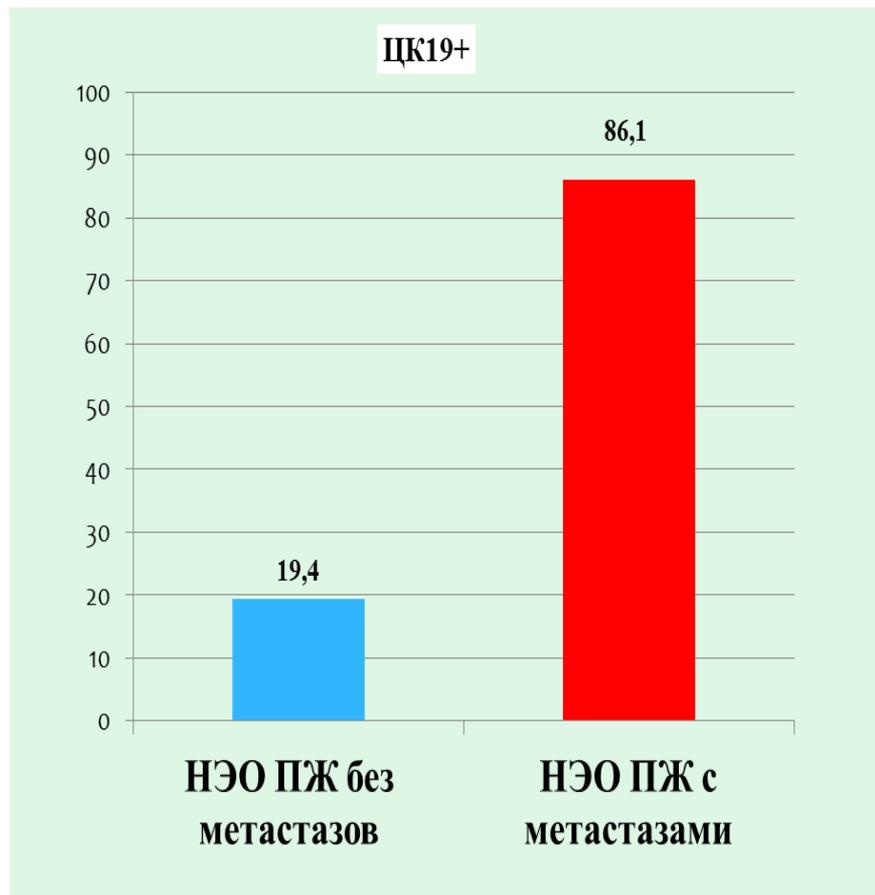
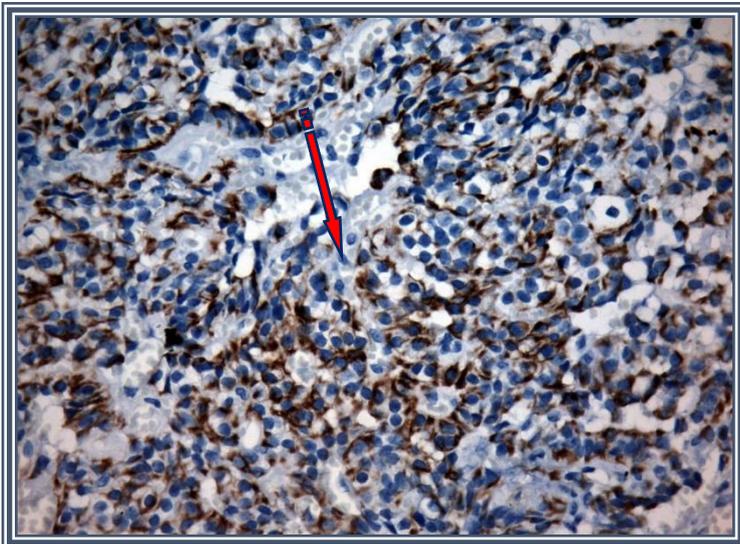
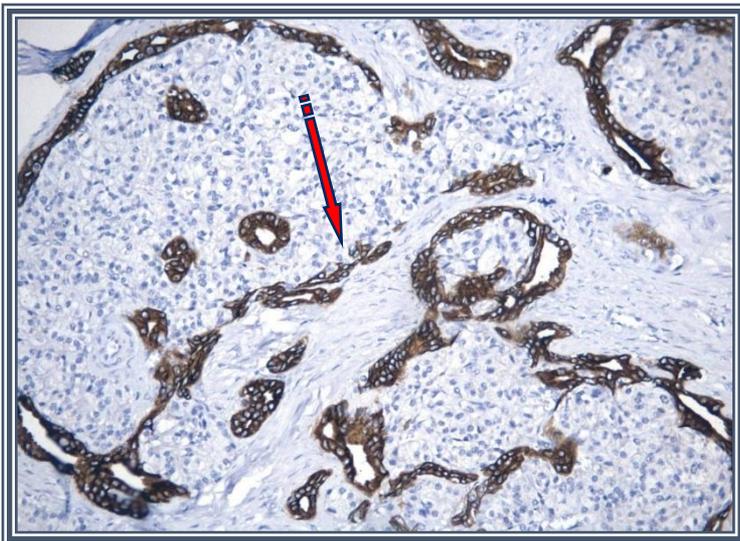
CD31

Экспрессия эктопических гормонов

2-х компонентные (ВД+НД) НЭО



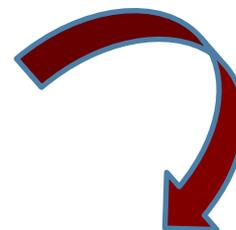
Экспрессия цитокератина 19 в клетках НЭО ПЖ – важный критерий неблагоприятного прогноза



- Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и соавт. Морфологические критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (30-летний опыт). *Анналы хирургии*, 2007, № 3, С.41-46.
- Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer*, 2003, 98, 9, p. 1967-76.

ЦК19-позитивные НЭО ПЖ – метастазы в печень выявляются в течение 2-8 лет после операции

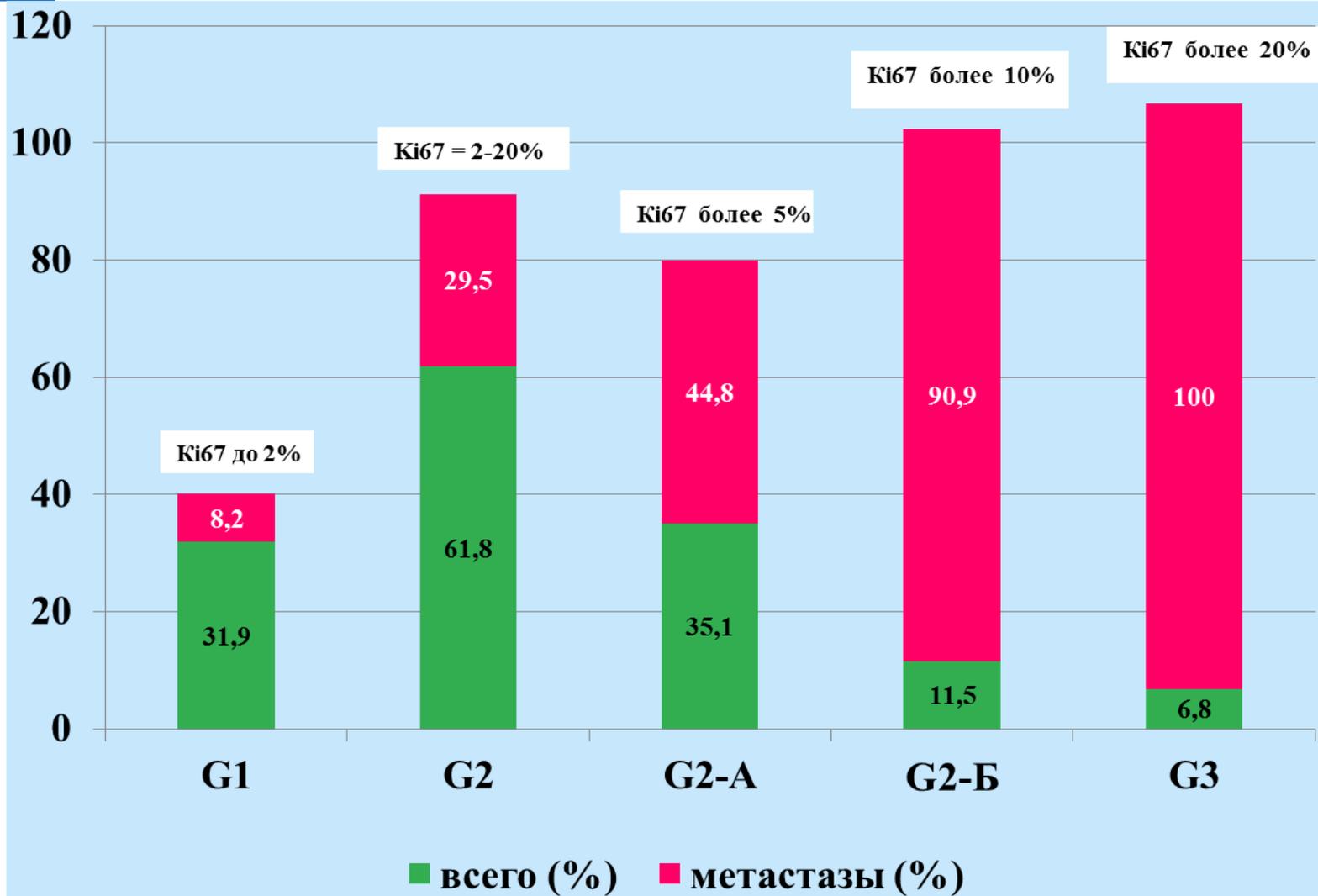
- Пациентка Б.: через 2 г. (Ki67=8%;16,5%)
- Пациентка Д.: через 2 г. (Ki67=11%)
- Пациент И.: через 2 г. (Ki67=9; 21,7%)
- Пациент Б.: через 4 г. (Ki67=6,8%)
- Пациентка К.: через 4 г. (Ki67=12%)
- Пациент А. : через 4 г. (Ki67=6%)
- Пациентка Г.: через 5 л.(Ki67=9,2%)
- Пациентка Л.: через 4 г. (Ki67=7%)
- Пациентка С.: через 6 г. (Ki67=8%)
- Пациентка Г.: через 7 г.(Ki67=7,2%)



Группа риска: ЦК19+/Ki67>6%



Распределение НЭО ПЖ по степени злокачественности ($n=191$)

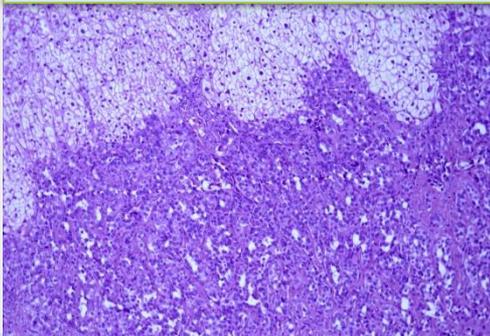


Локализация НЭО и прогноз

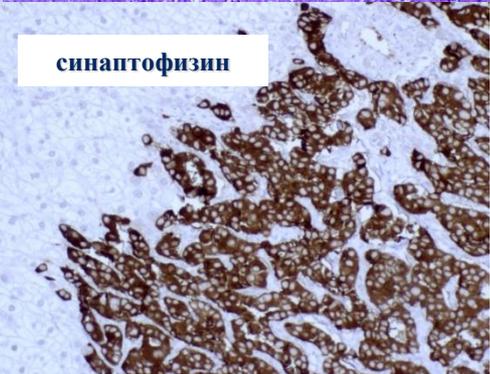
- ***Спорадические гастриномы ПЖ*** обладают более злокачественным потенциалом, чем соответствующие опухоли 12-перстной кишки.
- ***Соматостатиномы ПЖ*** имеют менее благоприятный прогноз, чем ***соматостатиномы 12-перстной кишки***
- ***АКТГ-продуцирующие опухоли с*** эктопическим синдромом Кушинга при их локализации в бронхах и различных отделах легких отличаются более благоприятным клиническим течением, чем соответствующие опухоли ЖКТ, ПЖ, тимуса, щитовидной железы

Диагностические биопсии НЭО ПЖ

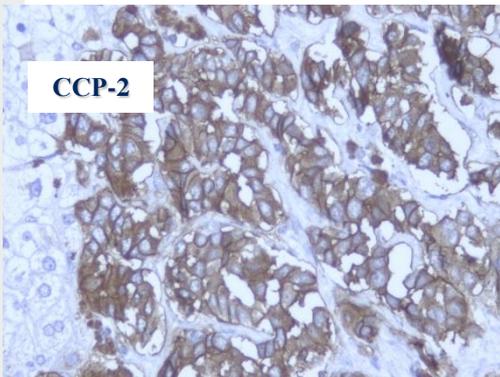
Биопсия из печени



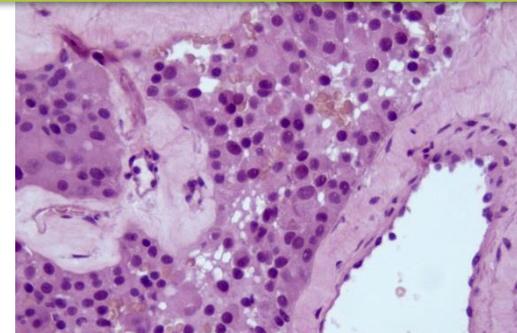
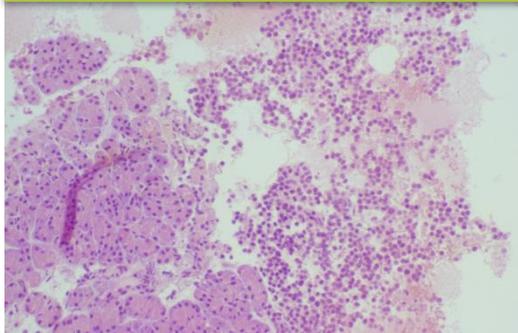
синаптофизин



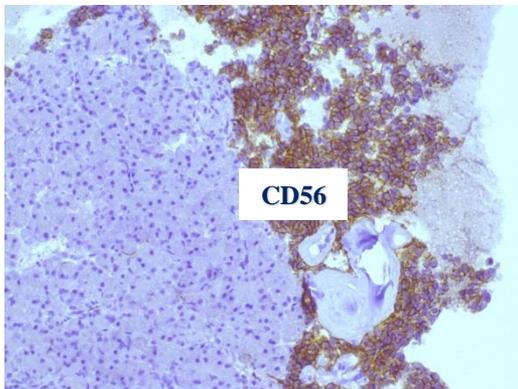
ССР-2



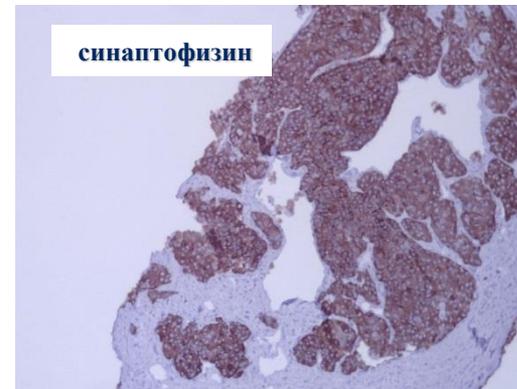
Биопсии из ПЖ



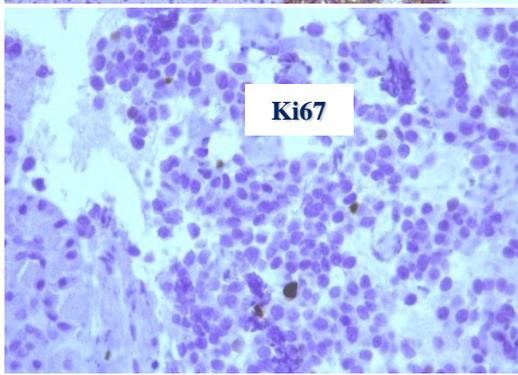
CD56



синаптофизин



Ki67



гастрин



Опухоли пищевода

НЭО пищевода встречаются редко и составляют примерно 0,04% всех НЭО ЖКТ. значительно чаще у мужчин, чем у женщин (в соотношении 6:1). Это обычно крупные опухоли (>4 см), которые локализуются в дистальном отделе пищевода, не дают гиперфункциональных эндокринных синдромов.

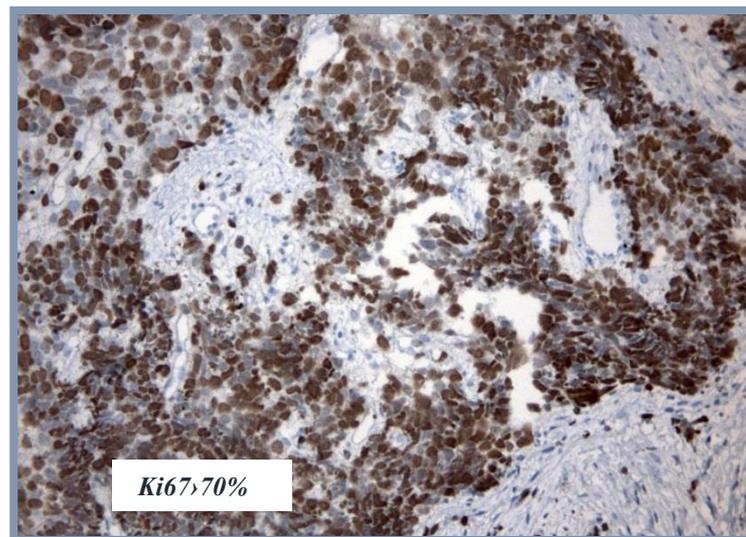
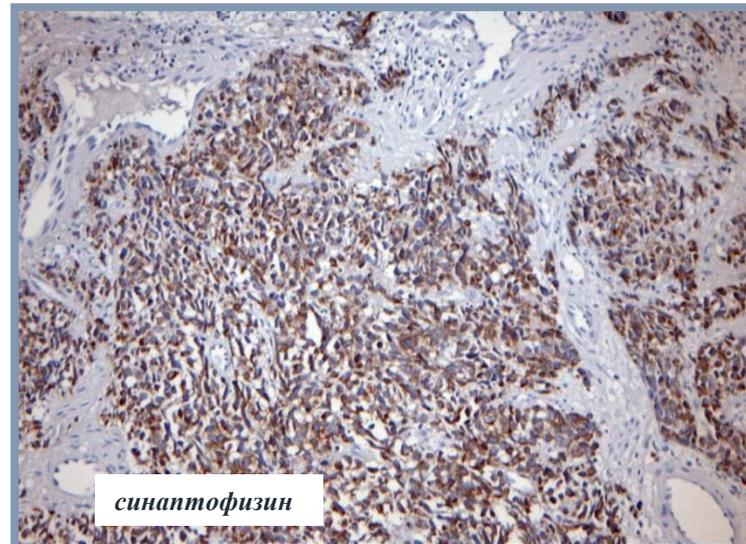
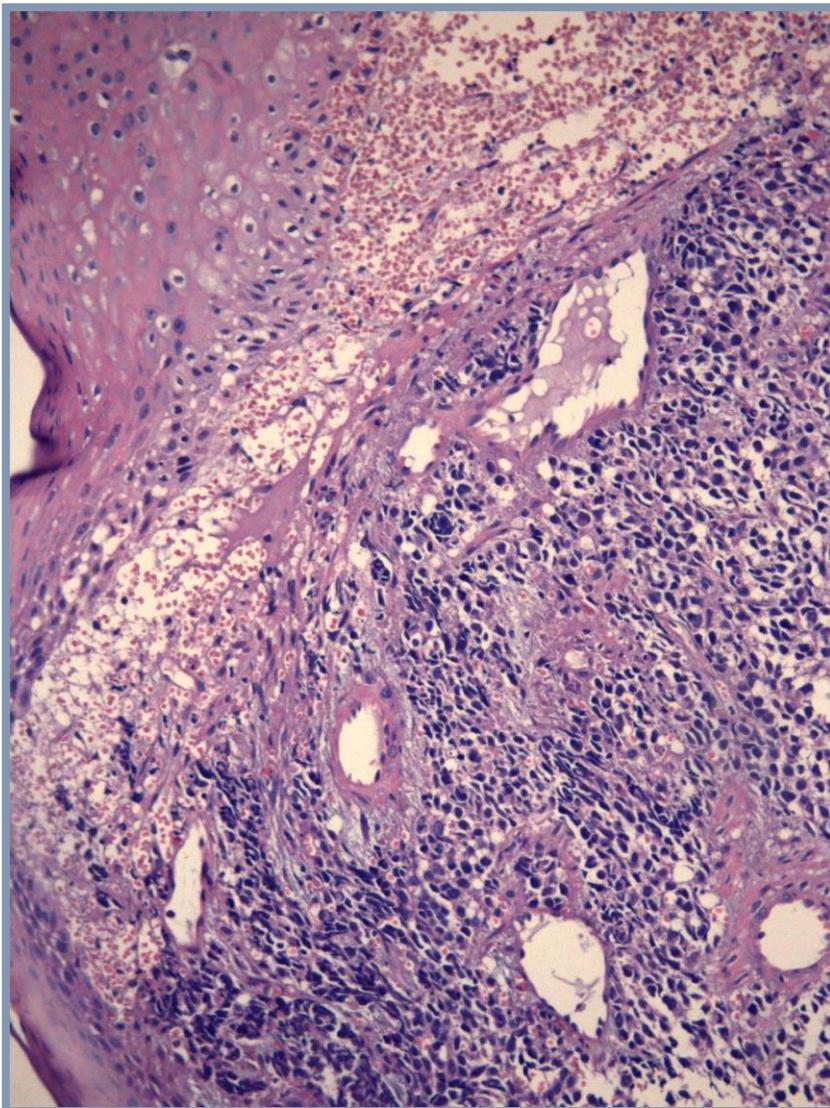
НЭО G1 встречаются редко, несколько чаще **НЭО G2**. Это обычно крупные изъязвленные образования, с инвазивным ростом, часто с наличием синхронных метастазов.

Мелко- и крупноклеточные НЭК пищевода - это очень агрессивные опухоли с синхронными метастазами и исключительно плохим прогнозом.

Смешанные аденонейроэндокринные карциномы встречаются исключительно редко.

Первичные НЭК пищевода в ряде случаев приходится дифференцировать с метастазами опухолей, которые чаще всего метастазируют в этот орган - карциномой молочной железы, легких, реже с меланомой

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома пищевода





МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Карциноиды желудка происходят из энтерохромаффинных клеток (ECL) слизистой оболочки и составляют 2-3% всех карциноидов ЖКТ.

В последние годы и десятилетия число выявляемых карциноидов желудка постоянно увеличивается.

- ❖ **Одной из причин** этого является улучшение качества диагностики: широкое использование эндоскопической диагностики и скрининга, а также применение современных методов морфологической диагностики, в частности ИГХ.
- ❖ **Другой причиной** считают широкое применение ингибиторов протонной помпы, которое может стимулировать развитие гипергастринемии, и, как следствие, способствовать образованию карциноидов желудка.
- ❖ **Третья причина** – генетическая. Потеря гетерозиготности в локусе гена 11q13 обнаружена не только в карциноидах 2 типа, которые возникают фоне МЭН-1 и ассоциированы с синдромом Золлингера-Эллисона, но и в 17-73% карциноидов 1-го типа и в 25-50% карциноидов 3 типа.

- ❖ В целом выживаемость при карциноидах желудка 1 и 2 типа мало отличается, за исключением гастрином, для которых 5-летняя выживаемость несколько ниже (62-75%).
- ❖ Наихудший прогноз для высокодифференцированных карциноидов желудка 3 типа: общая 5-летняя выживаемость <50%.
- ❖ При прочих равных условиях прогноз также зависит от стадии, глубины инвазии, наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы или отдаленных метастазов, степени дифференцировки опухоли и ее гистологического типа, возраста, пола, этнической принадлежности, размера опухоли.

**ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА,
КАРЦИНОИДЫ
1 ТИПА**

Нейроэндокринные опухоли желудка

(11-41% всех НЭО ЖКТ)

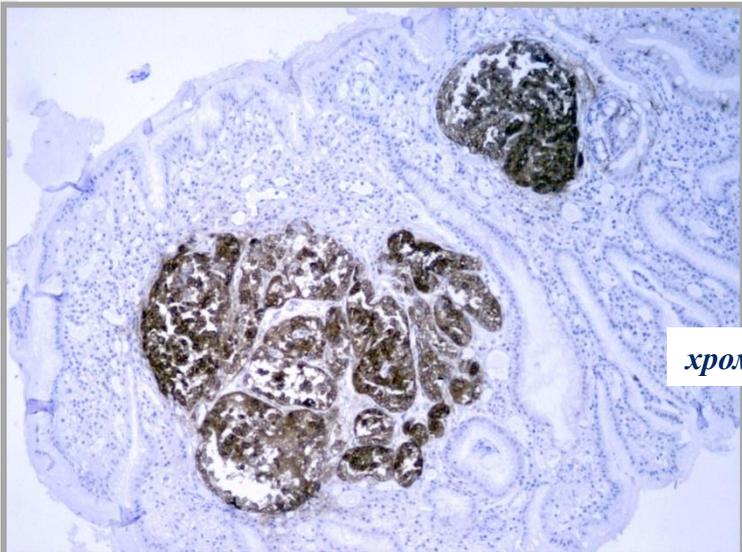
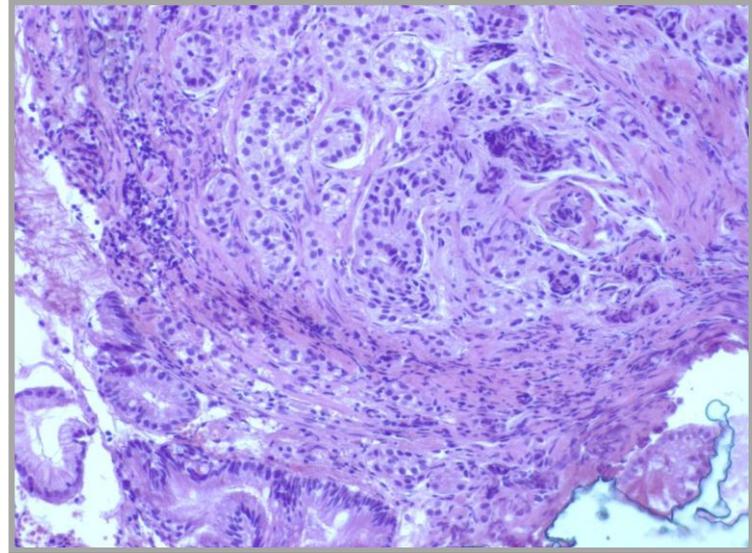
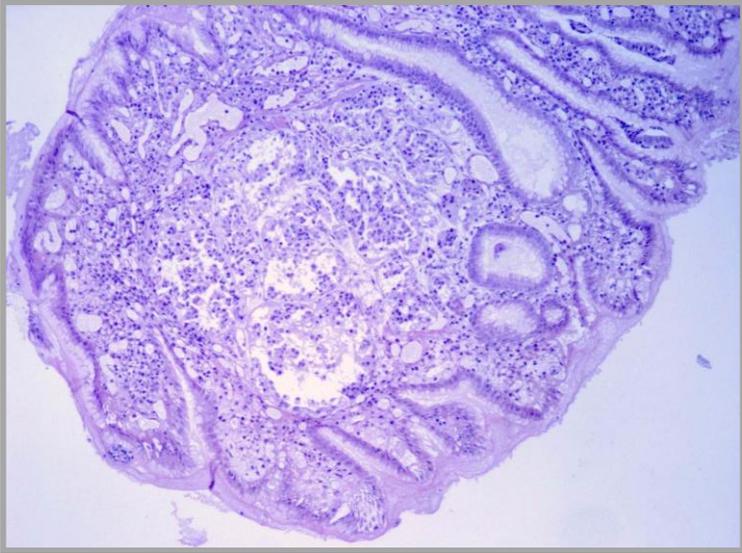
1 тип:

- а) 70-80% размером 0,5-1 см, часто мультифокальные, локализованные в пределах слизистой тела желудка, прогноз хороший.
- б) более 2 см - могут давать метастазы в регионарные лимфатические узлы.

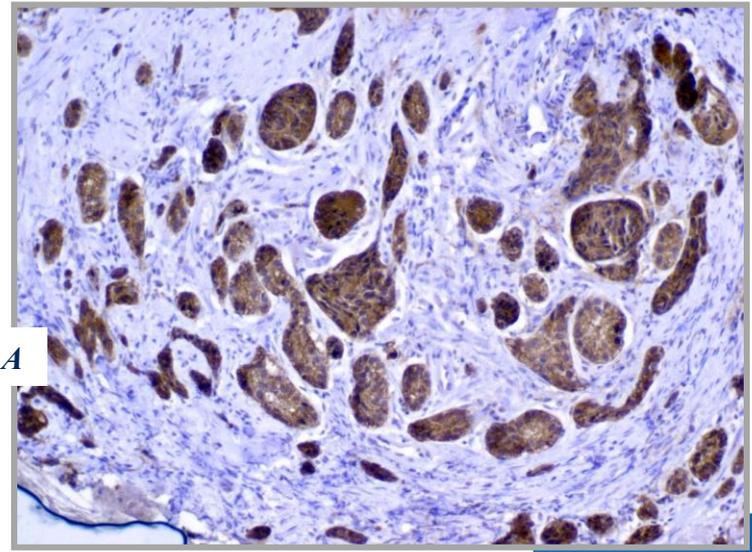
2 тип:

- <5%
- до 1,5 см, часто множественные, в рамках синдрома МЭН-1, ассоциированы с СЗЭ;
- более 2 см - могут давать метастазы.

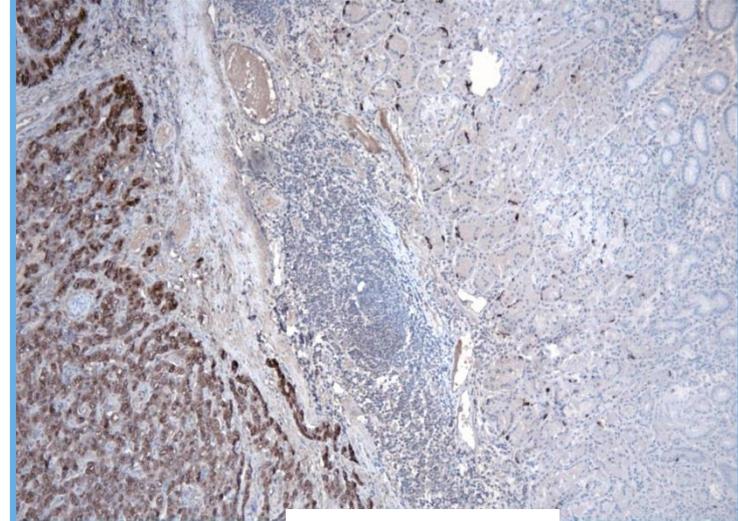
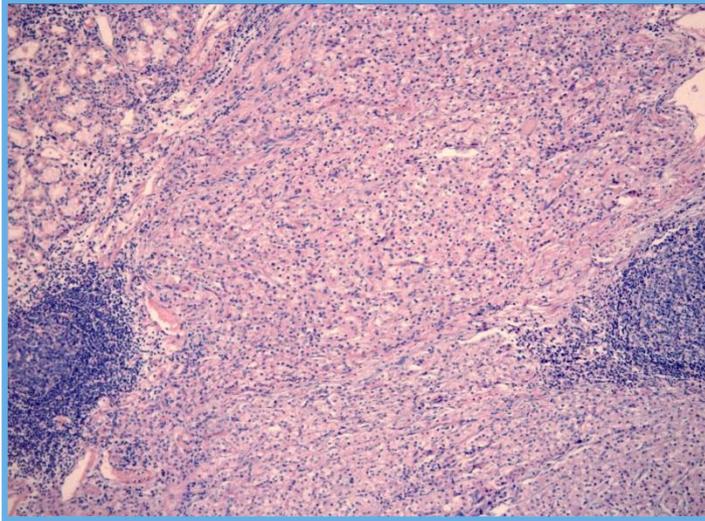
Карциноиды 1 типа в полипе



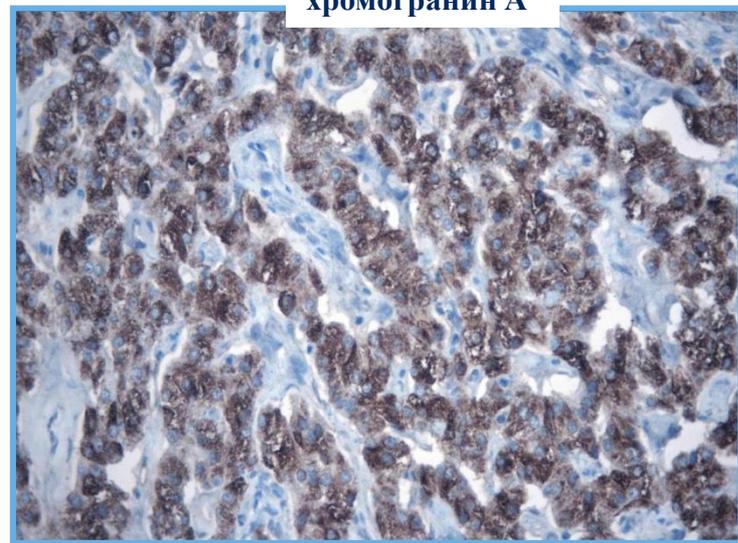
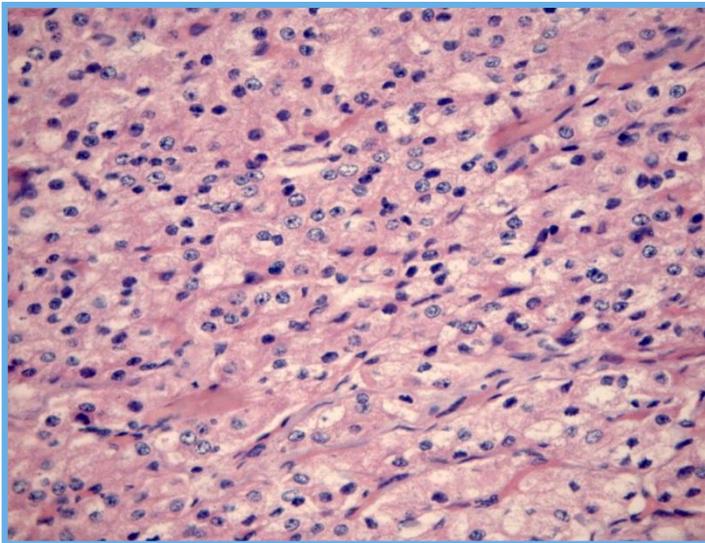
хромогранин А



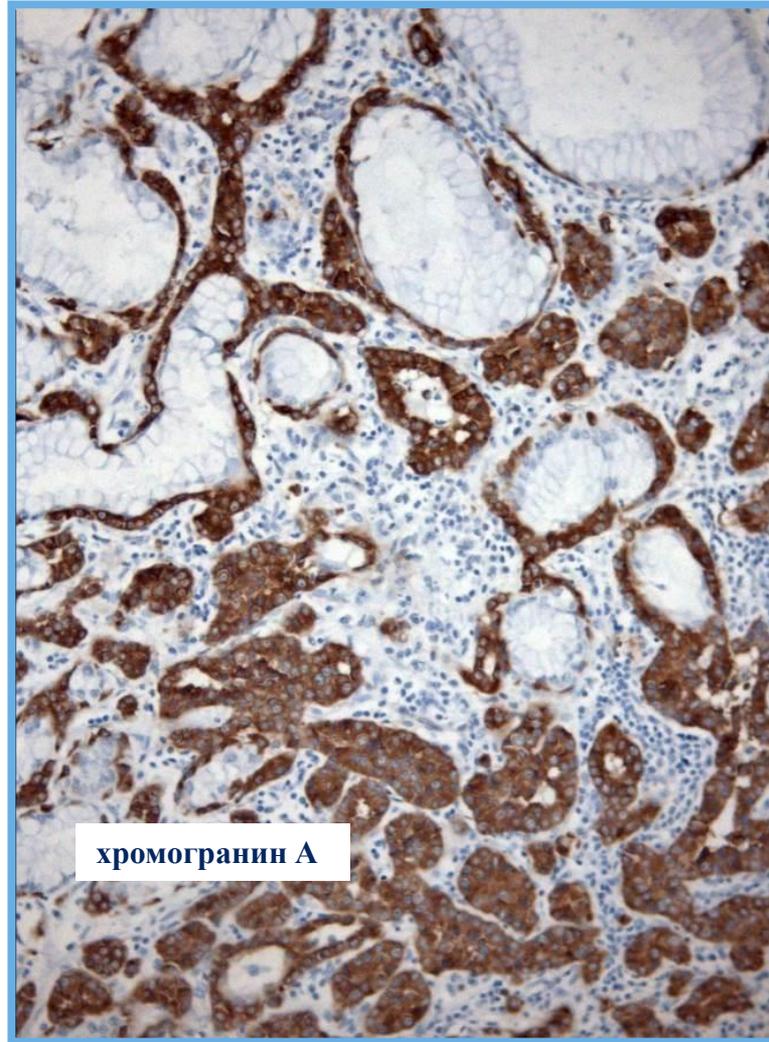
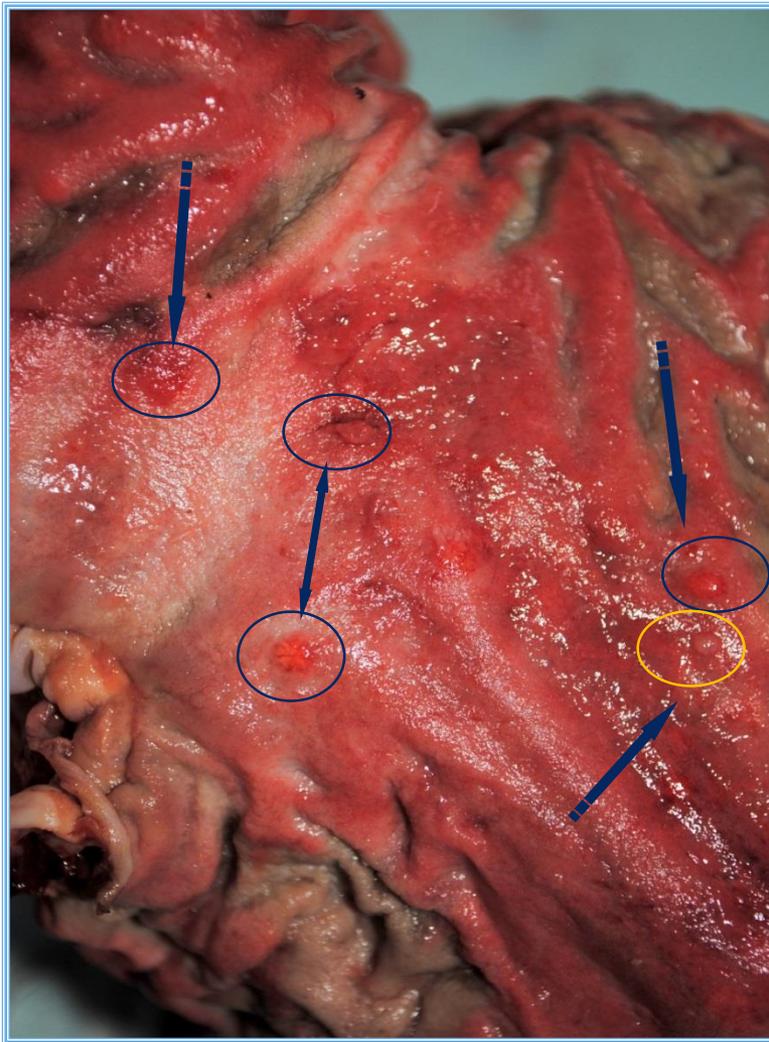
Карциноид 1 типа из клеток с зернистой эозинофильной цитоплазмой



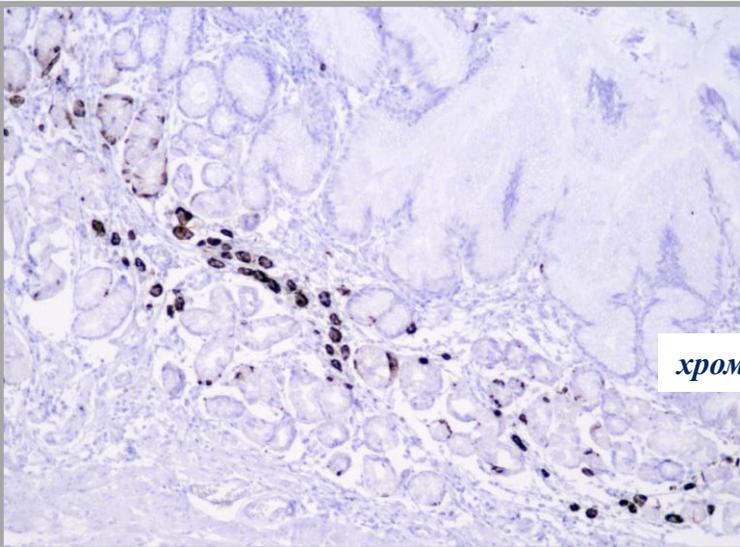
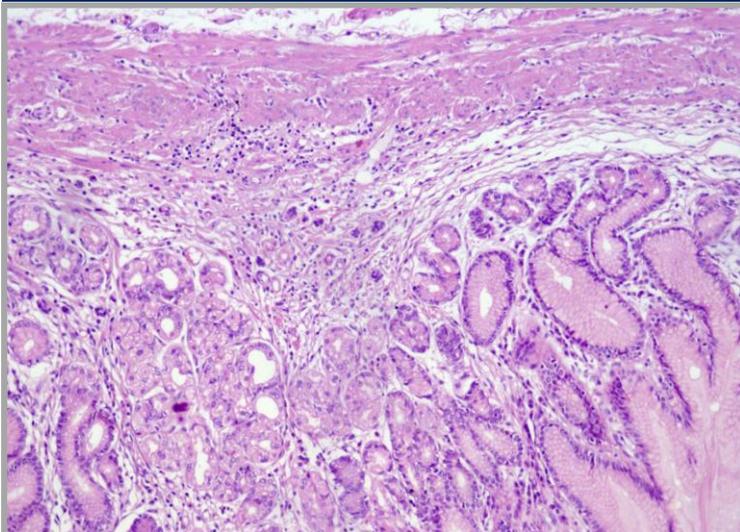
хромогранин А



Множественные карциноиды желудка I типа

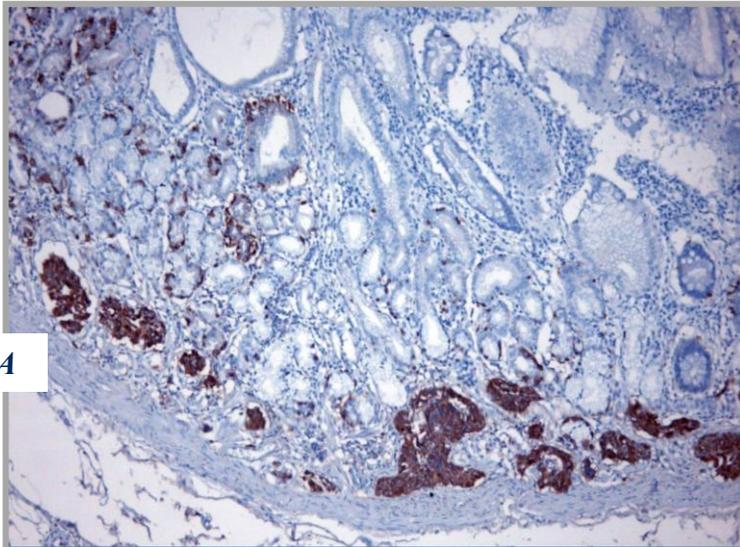
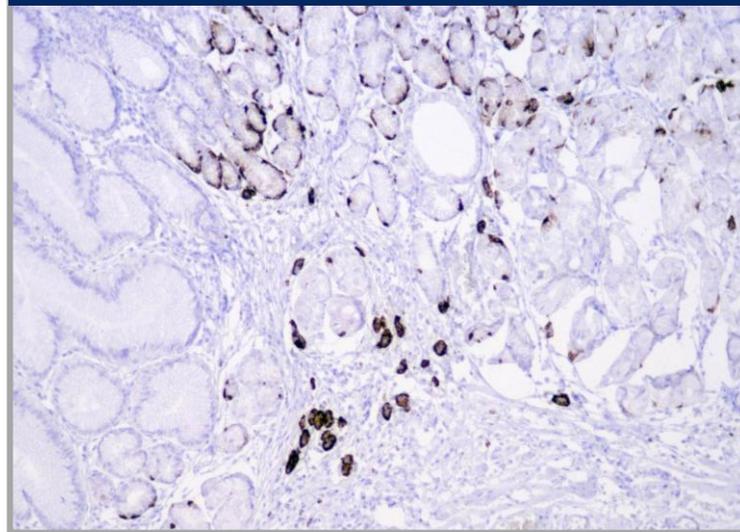


**Простая линейная и
микронодулярная эндокринно-
клеточная гиперплазия
слизистой желудка**



хромогранин А

**Эндокринно-клеточная
гиперплазия, дисплазия и
неоплазия в слизистой
желудка**

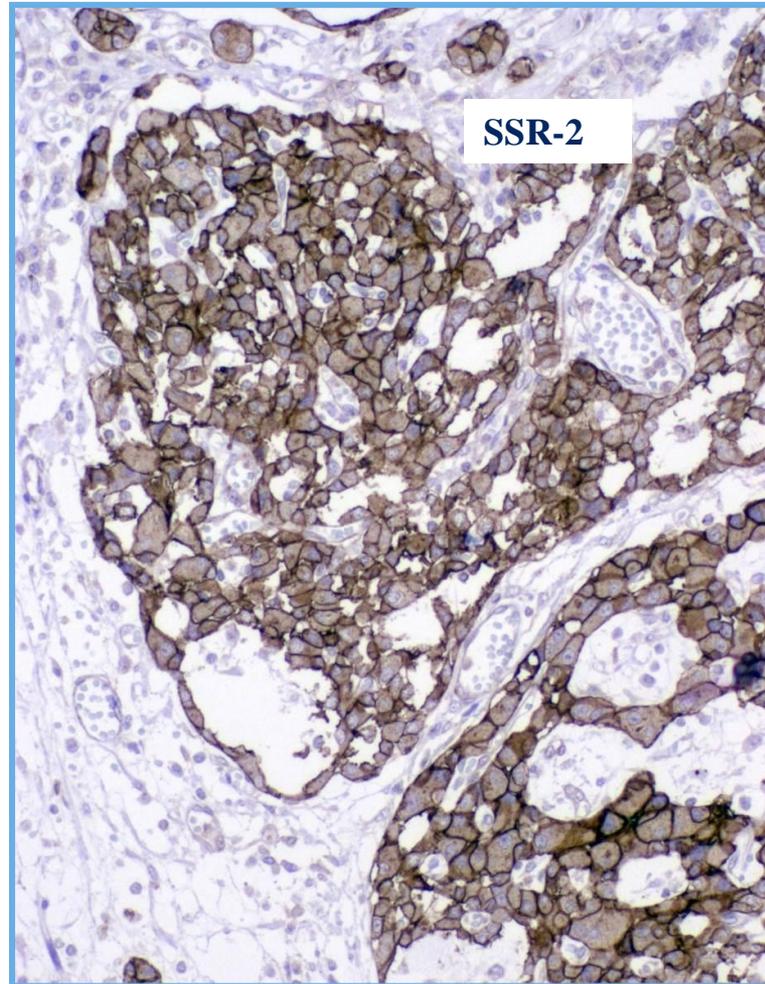
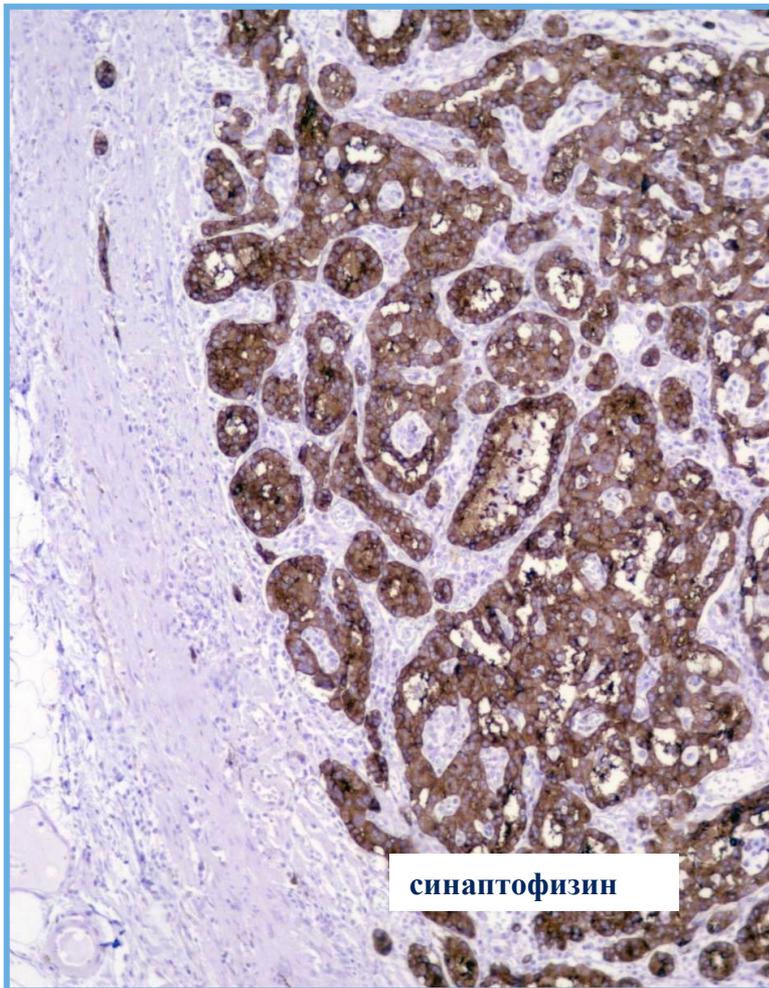


НЭО ЖЕЛУДКА. ЛЕЧЕНИЕ

(слайд Хомякова В.М.)

- ❑ При карциноидах желудка 1-2 типов показано эндоскопическое лечение (полипэктомия, различные варианты деструкции)
- ❑ При множественных рецидивирующих карциноидах 1 типа эффективно выполнение антрумэктомии (удаление гастринпродуцирующей части желудка) либо назначение аналогов соматостатина, что приводит к регрессии карциноидов
- ❑ При подозрении на регионарные метастазы (G2) показано хирургическое лечение – субтотальная резекция или гастрэктомия с расширенной лимфаденэктомией

Карциноид 2 типа



**ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ
ЖЕЛУДКА,
КАРЦИНОИДЫ 3 ТИПА**

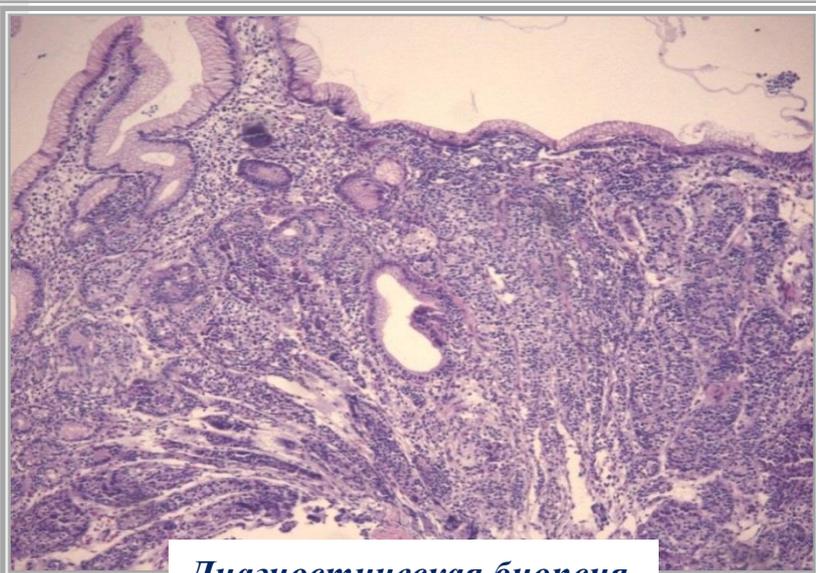
3 тип

15-25%, высокодифференцированные спорадические опухоли из ECL-, серотонин- или гастрин-продуцирующих клеток; более 2 см - дают метастазы в лимфатические узлы.

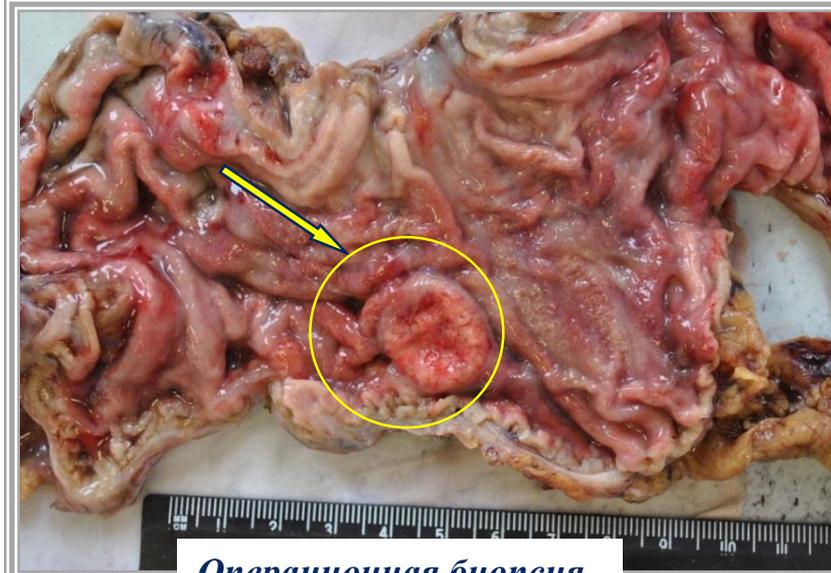
Типы карциноидов желудка	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Встречаемость (%)	70-85	5-10	15-25
Характеристики	Часто небольшие, множественные полиповидные, мультицентрические	Часто небольшие, множественные полиповидные, мультицентрические	Солидарные, > 1-2 см, полиповидные, часто изъязвленные
Возраст при диагностике (л)	63	50	53
Пол	Ж > М	Ж = М	М > Ж
Ассоциированные состояния	Хронический атрофический гастрит тип А	ZES/MEN1	Спорадические
Уровень гастрина в сыворотке	Увеличен	Увеличен	Нормальный
pH желудочного сока	Увеличен	Снижен	Нормальный
Ki-67 (%)	Обычно < 2	Обычно < 2	Обычно > 2
Метастазы (в %)	2-5	< 10	> 50

S. Massironi, V. Sciola, M. P. Spampatti, M. Peracchi, D. Conte. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. World J Gastroenterology., 2009, 15(18), 2177-2183.
A. D. Levy, L.H. Sobin.. From the Archives of the AFIP Gastrointestinal Carcinoids: Imaging Features with Clinicopathologic Comparison. RadioGraphics, 2007, v. 27, №1, p.237-257.

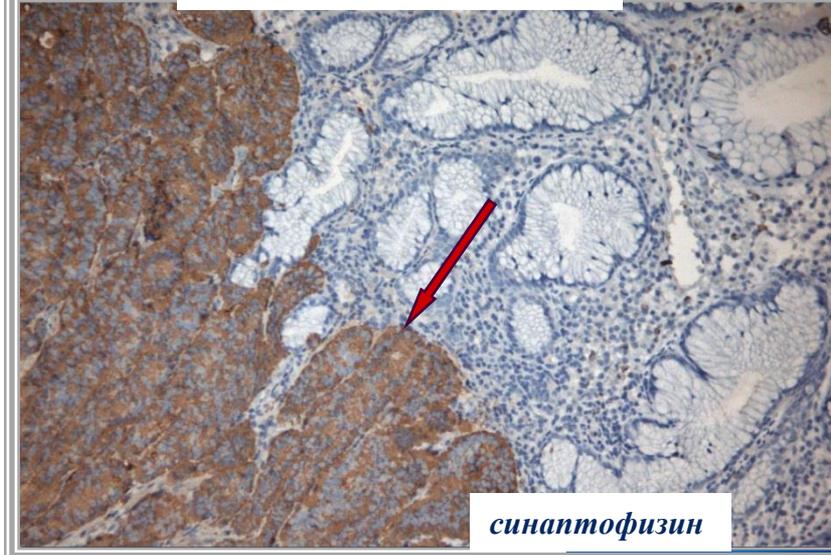
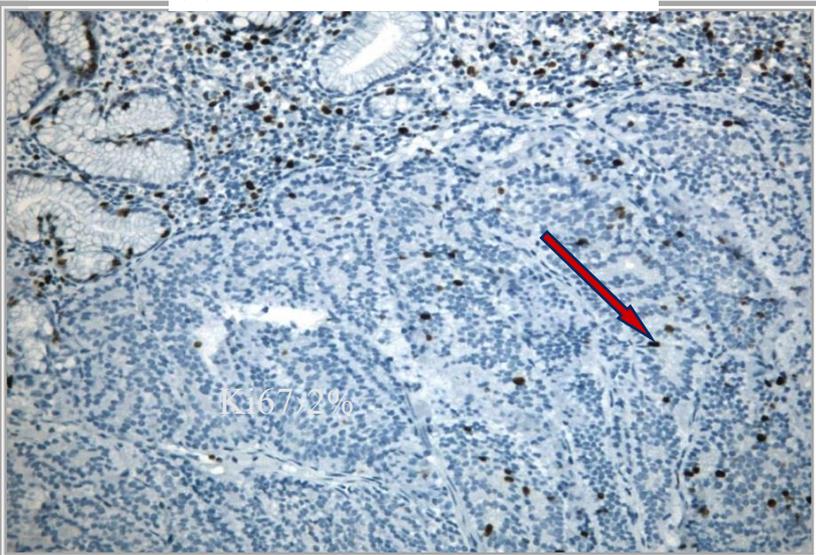
Карциноид желудка 3 типа, G2 (2 см). Метастазы в 4 из 8 Л/У



Диагностическая биопсия



Операционная биопсия



**НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КАРЦИНОМЫ
ЖЕЛУДКА,
GRADE 3**

Нейроэндокринные карциномы желудка, Grade 3

- ❖ НЭК желудка – это очень злокачественные опухоли; данные об их клинико-морфологических характеристиках очень ограничены из-за относительной редкости этих новообразований.
- ❖ *Ishida M. с соавт.* проанализировали архив из 7886 удаленных раков желудка, из которых выделили 51 НЭК, (0,64%);
- ❖ 76% составили мужчины;
- ❖ средний возраст 70 лет (35- 86 л).
- ❖ 78,4% были представлены крупноклеточным вариантом, 21,6% - мелкоклеточным.
- ❖ В 71% НЭК встречались минорные компоненты (аденокарцинома, участки дисплазии)

M.Ishida, S.Sekine, T.Fukagawa et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach Morphologic and Immunohistochemical Characteristics and Prognosis. Am J Surg Pathol 2013;37(7):949–959.

Все НЭК диффузно экспрессируют, как минимум, 1 из маркеров нейроэндокринной дифференцировки - синаптофизин, хромогранин, CD56.

Самым чувствительным маркером был синаптофизин, который был положителен в 94% опухолей; хромогранин А - в 86%, а CD56 – только в 47%. Поэтому использовать для диагностики НЭК желудка только один CD56 нельзя, он может быть дополнительным и второстепенным маркером.

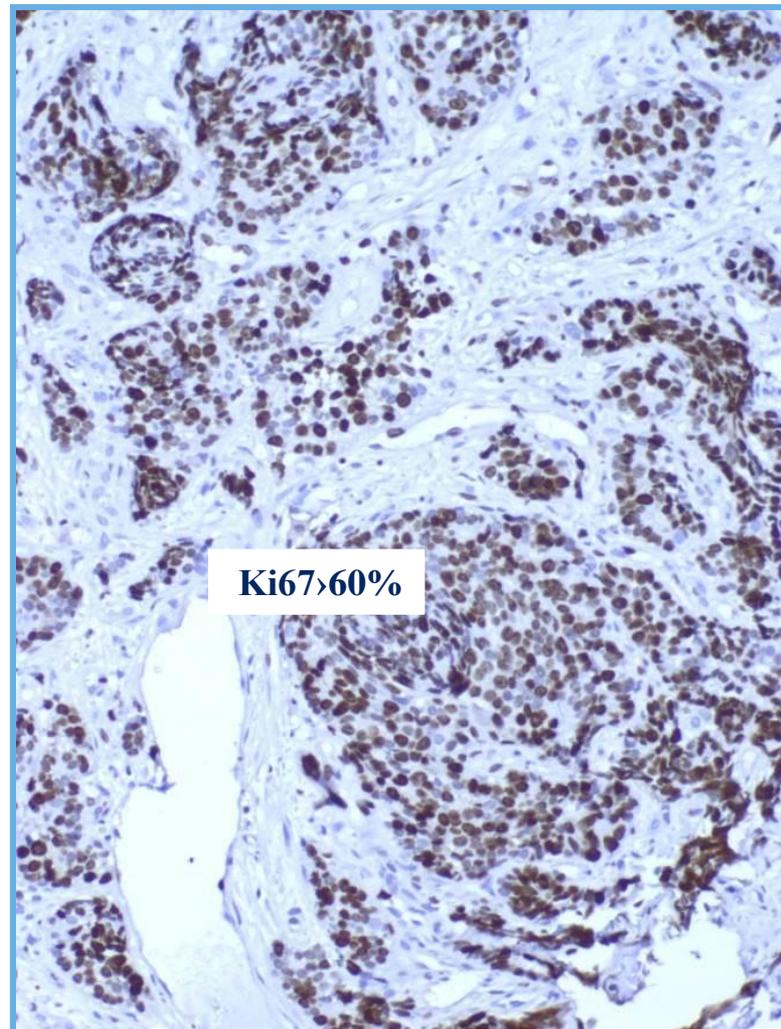
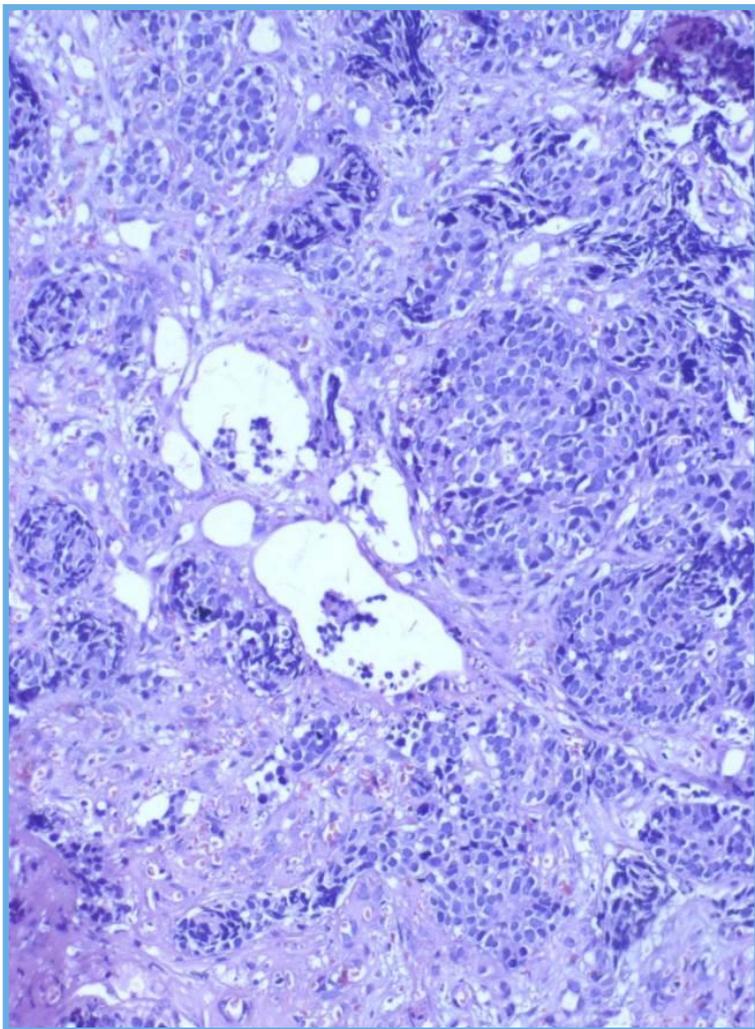
НЭО ЖКТ (n=65)	ТК (n=49)	АК (n=4)	КК НЭК (n=6)	МК НЭК (n=6)
Желудок	4 (8.2%)	2 (50%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)
12 пк	5 (10.2%)	0	0	0
Тонкий кишечник	1 (2.0%)	0	0	0
Аппендикс	2 (4.1%)	0	0	0
Толстый кишечник	4 (8.2%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Прямая кишка	32 (65.3%)	2 (50%)	0	1 (16.7%)
Анус	1 (2.0%)	0	0	0

H.Lee, J. Choi, J.-S. An et al. The Clinicopathological Characteristics of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors; An Analysis of 65 Cases. Kor J Path, 2007; 41: 149-57.

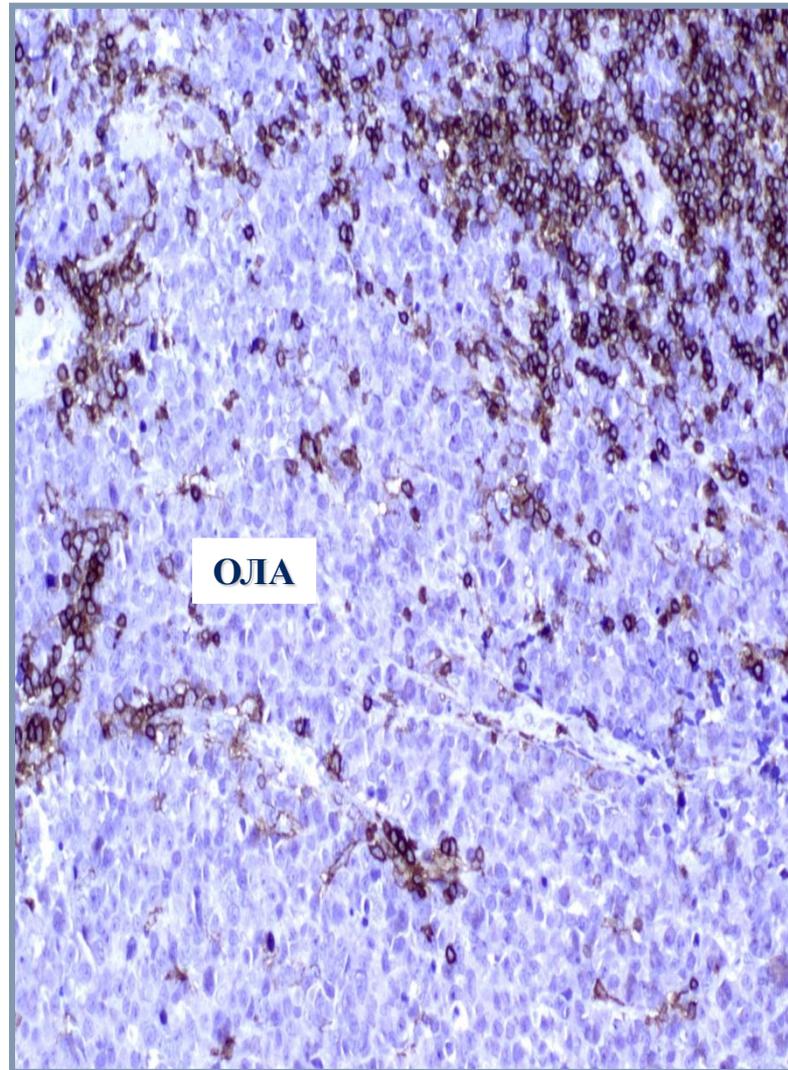
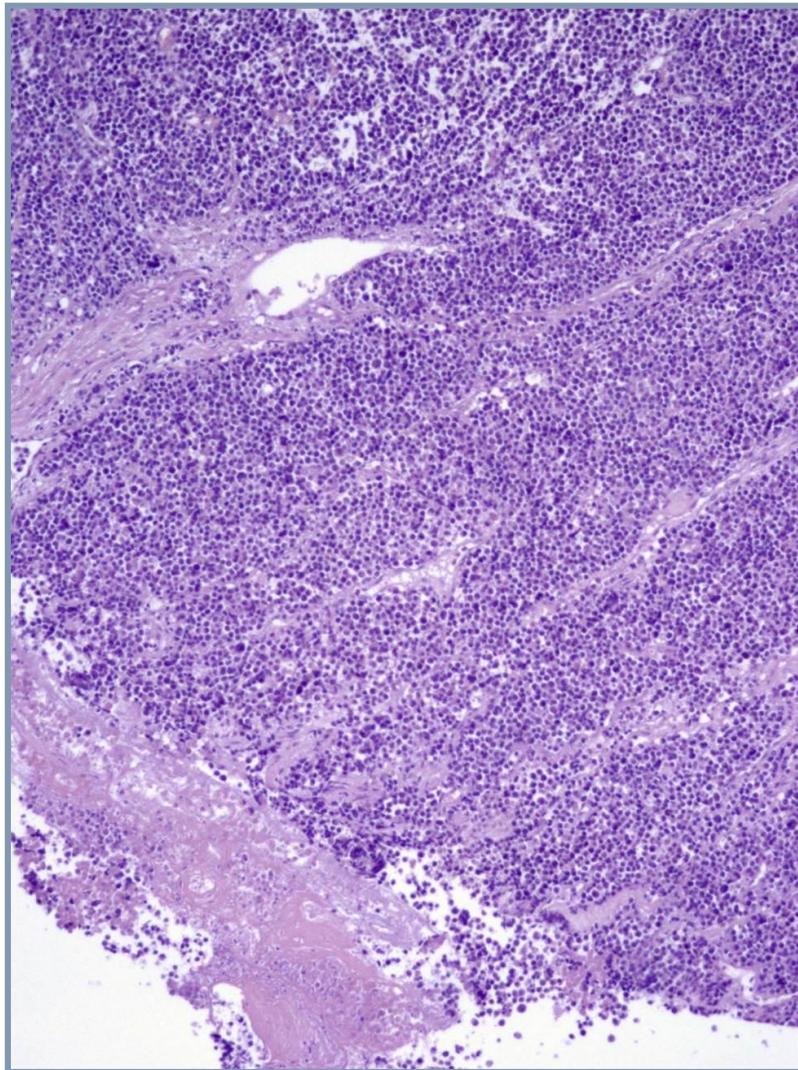
МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КАРЦИНОМЫ, GRADE 3

образованы из комплексов мелких мономорфных округлых или веретеновидных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, скудной цитоплазмой, многочисленными митозами, апоптозами, часто в них часто выявляются некрозы, инвазия сосудов и нервов, метастазы, в том числе и отдаленные.

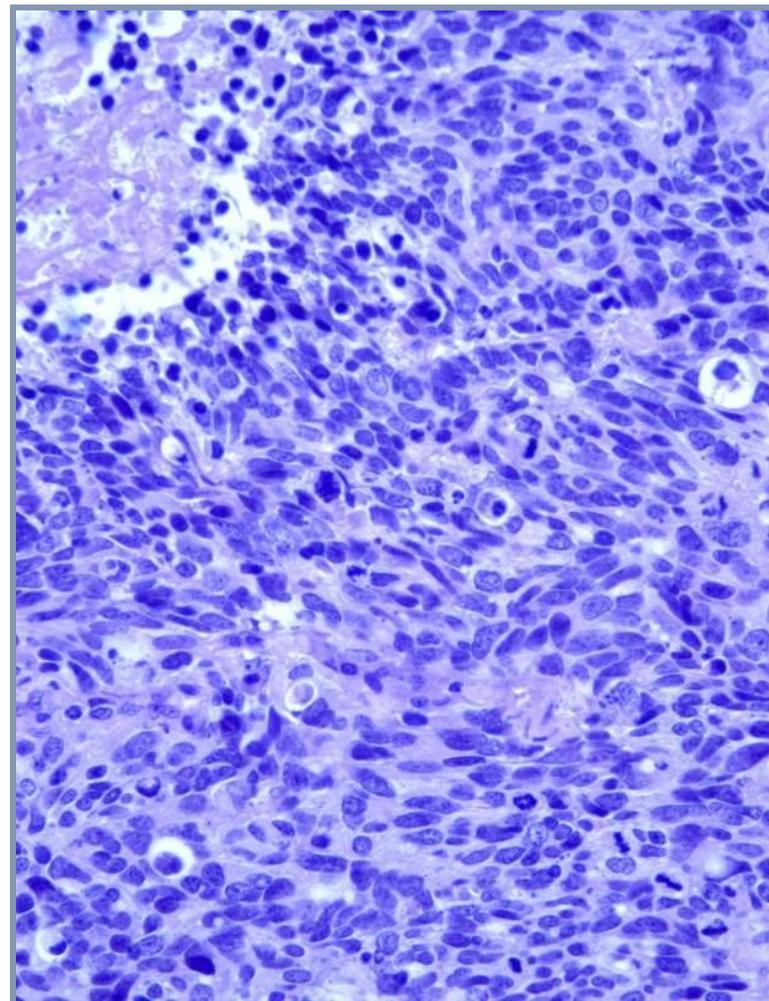
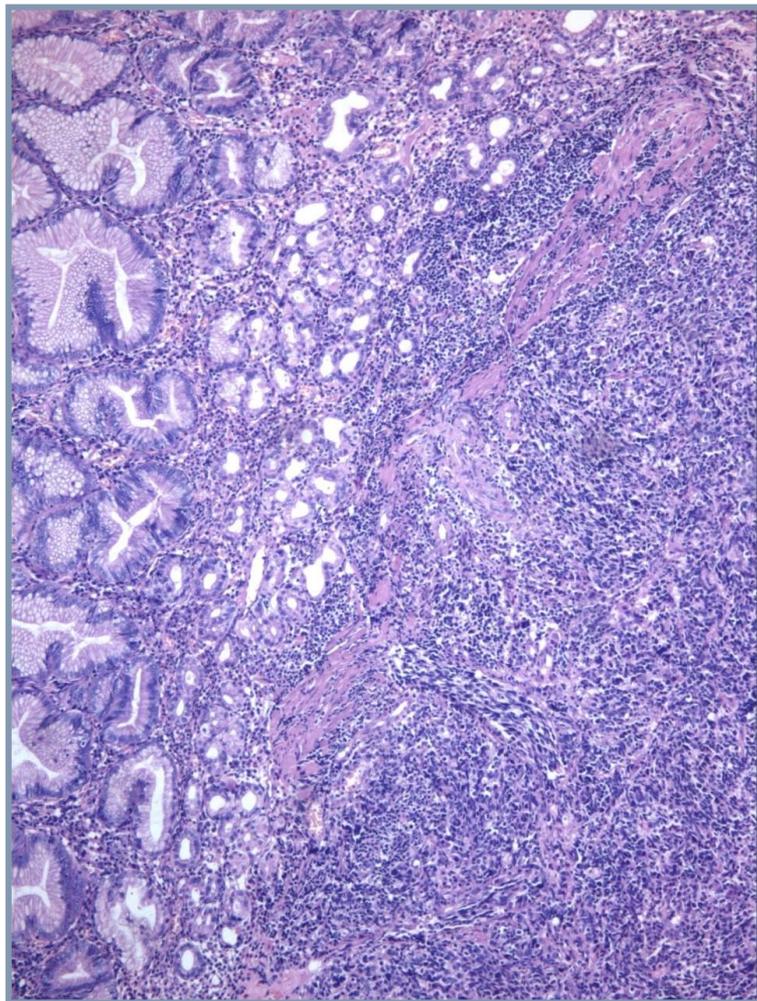
Гастробиоптат: мелкоклеточный вариант НЭЖ



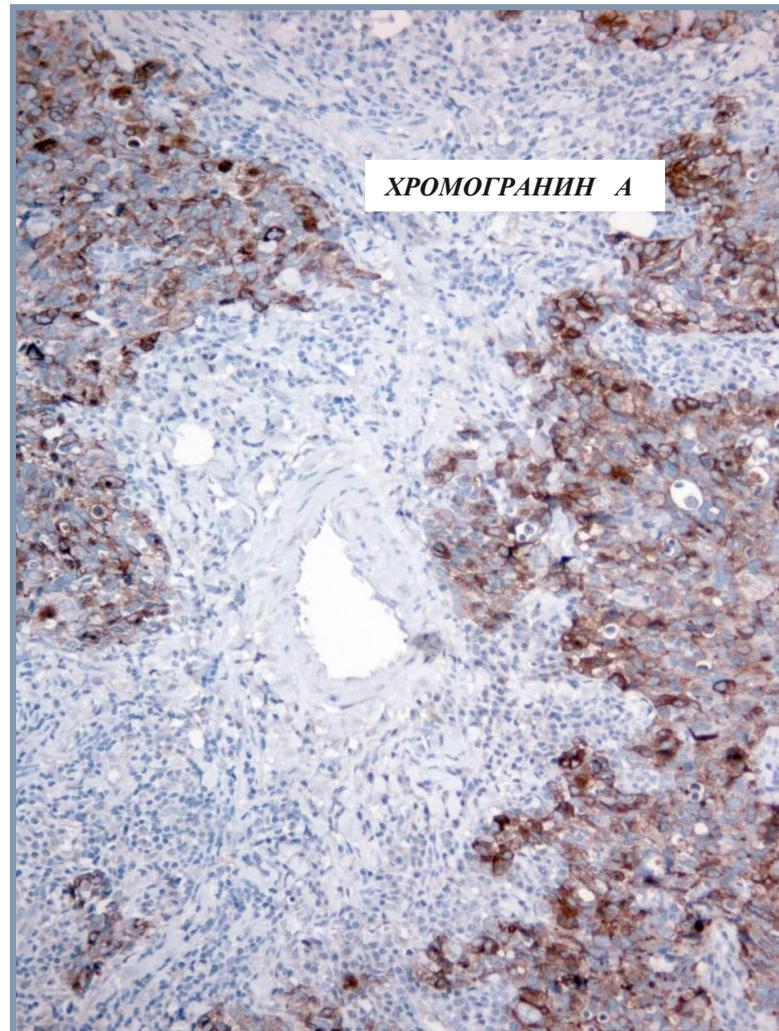
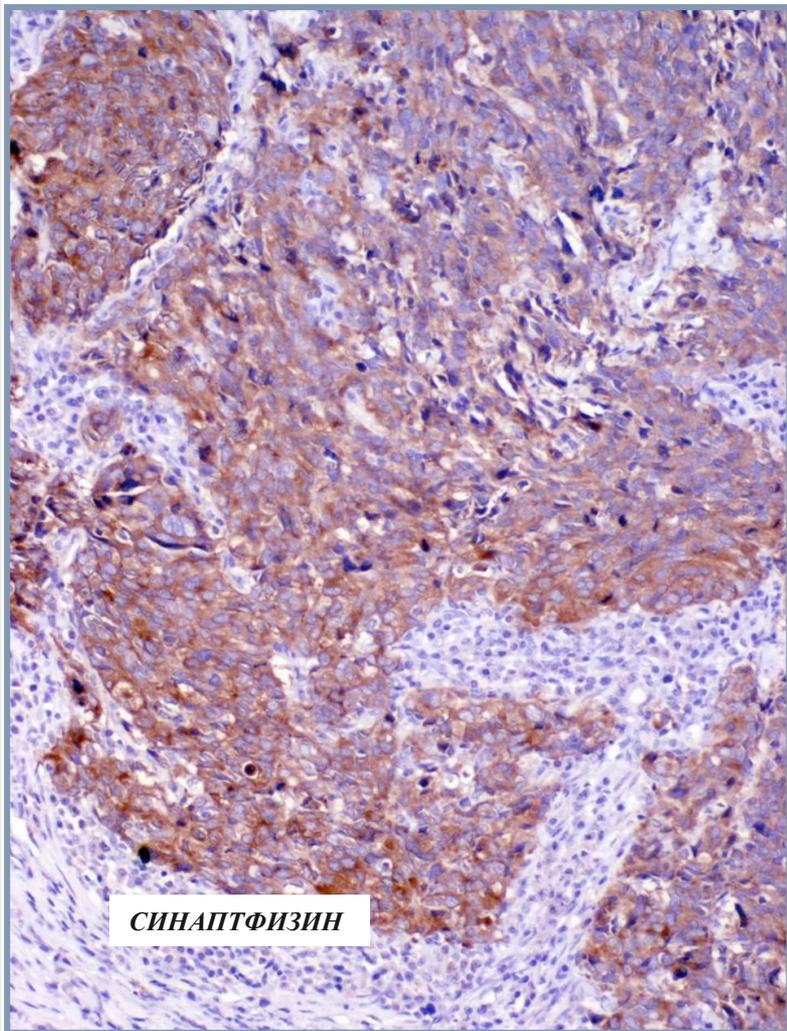
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3 - «лимфоцитоподобный» вариант строения



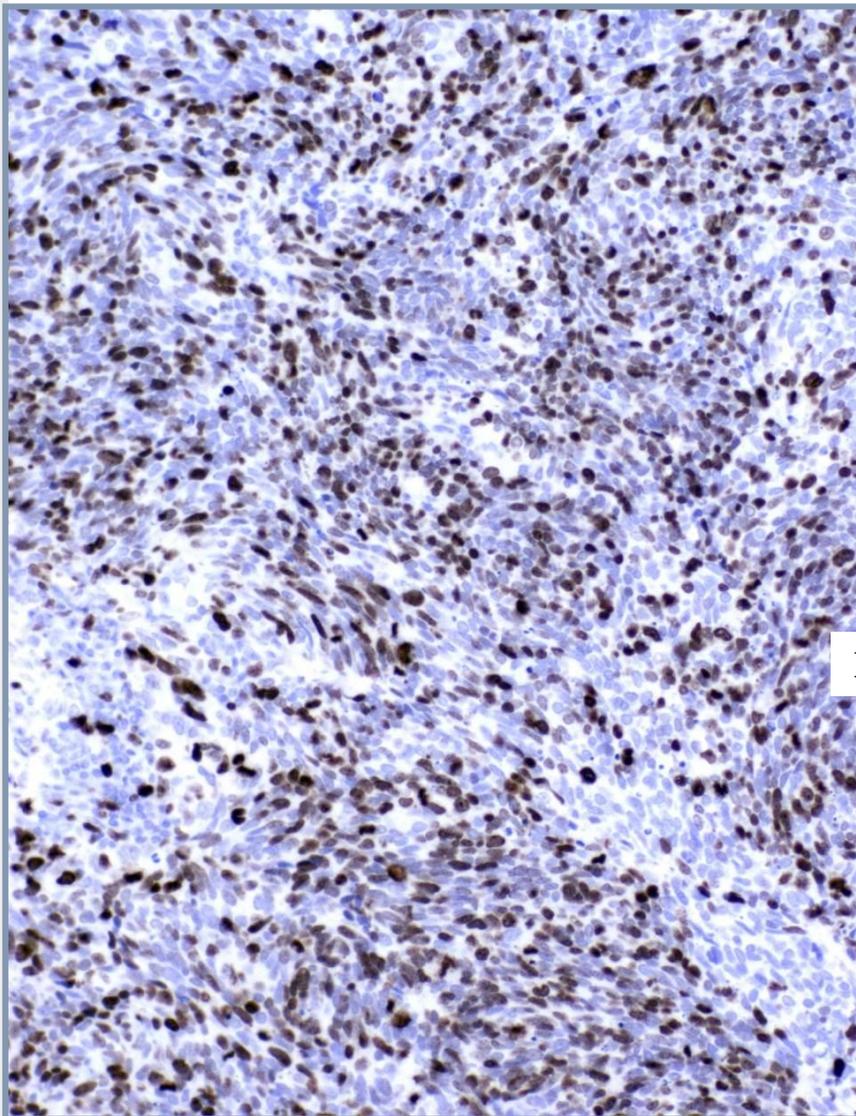
**Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3;
«веретеновидноклеточный» вариант**



Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3; «веретенновидноклеточный» вариант

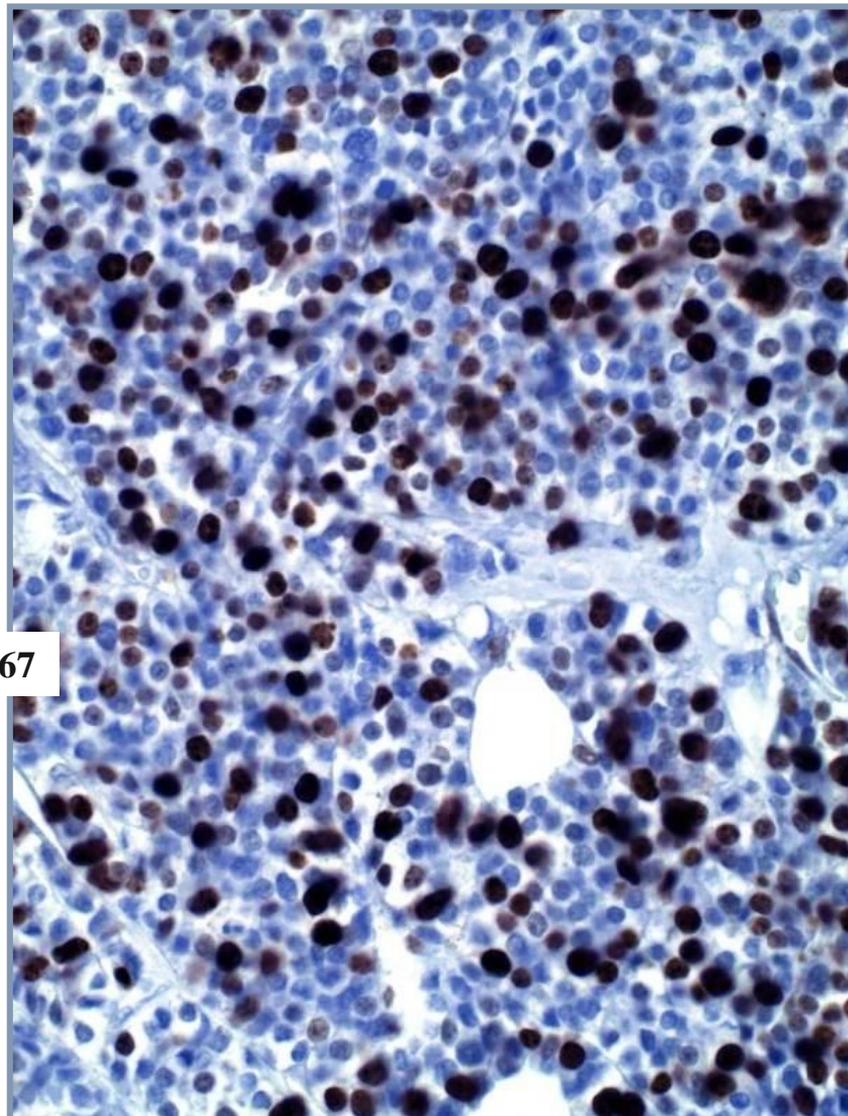


**Мелкоклеточная
нейроэндокринная
карцинома желудка, G3
«веретеновидноклеточный» вариант**

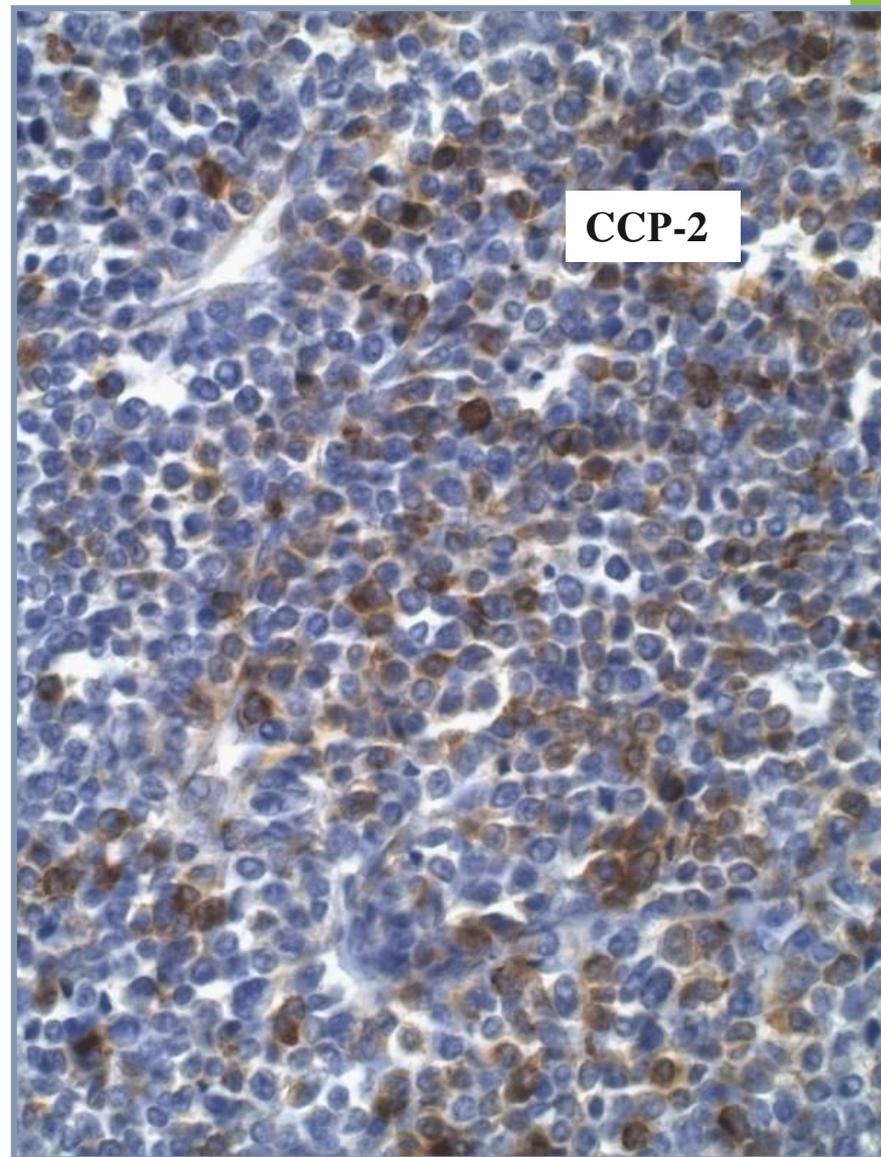
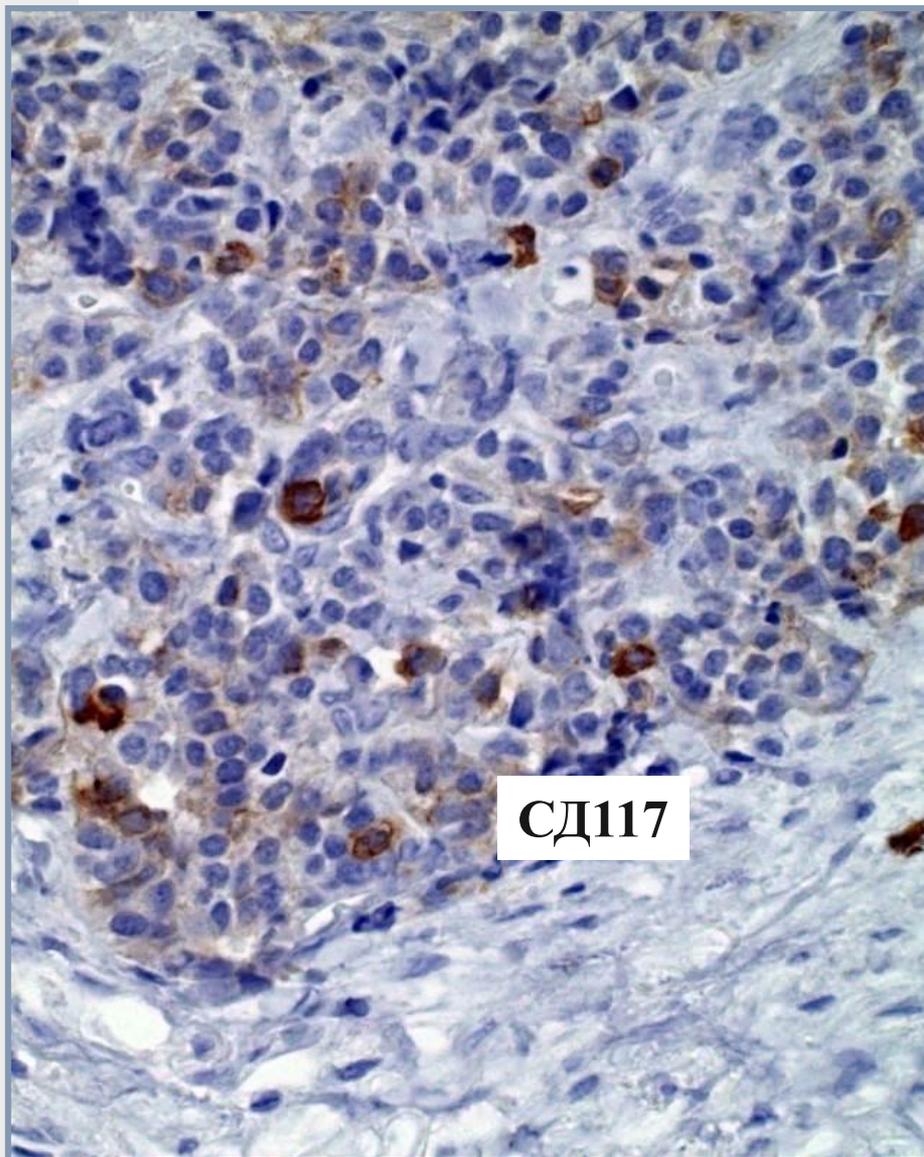


Ki-67

**Мелкоклеточная
нейроэндокринная
карцинома желудка, G3
«лимфоцитоподобный» вариант**



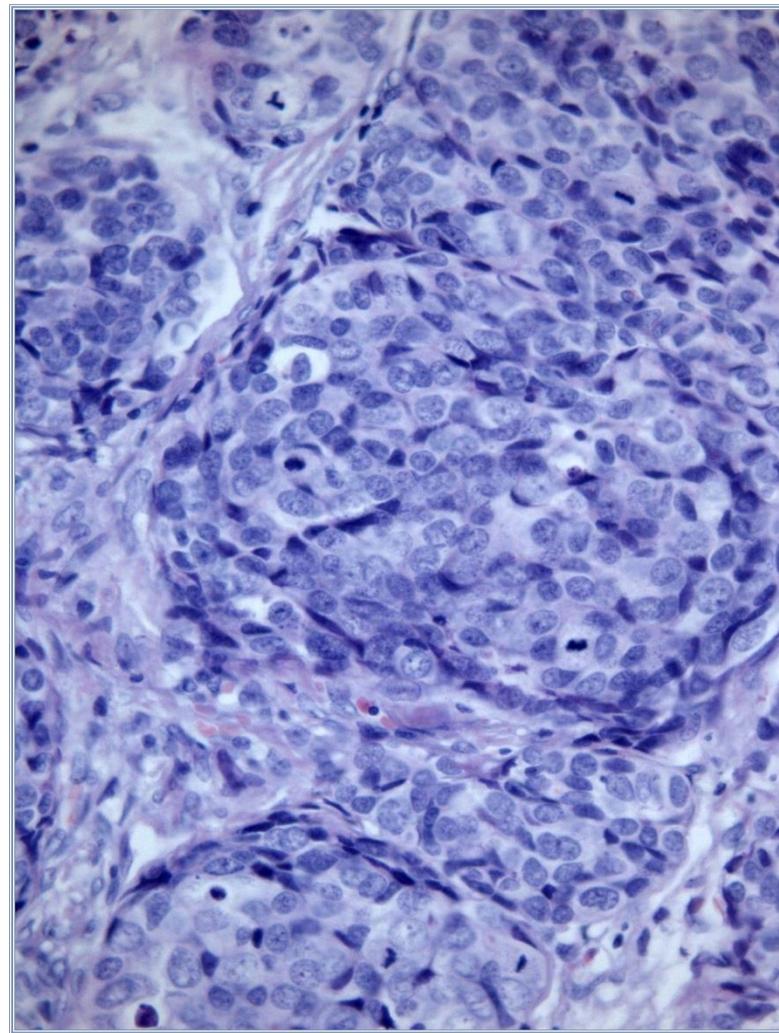
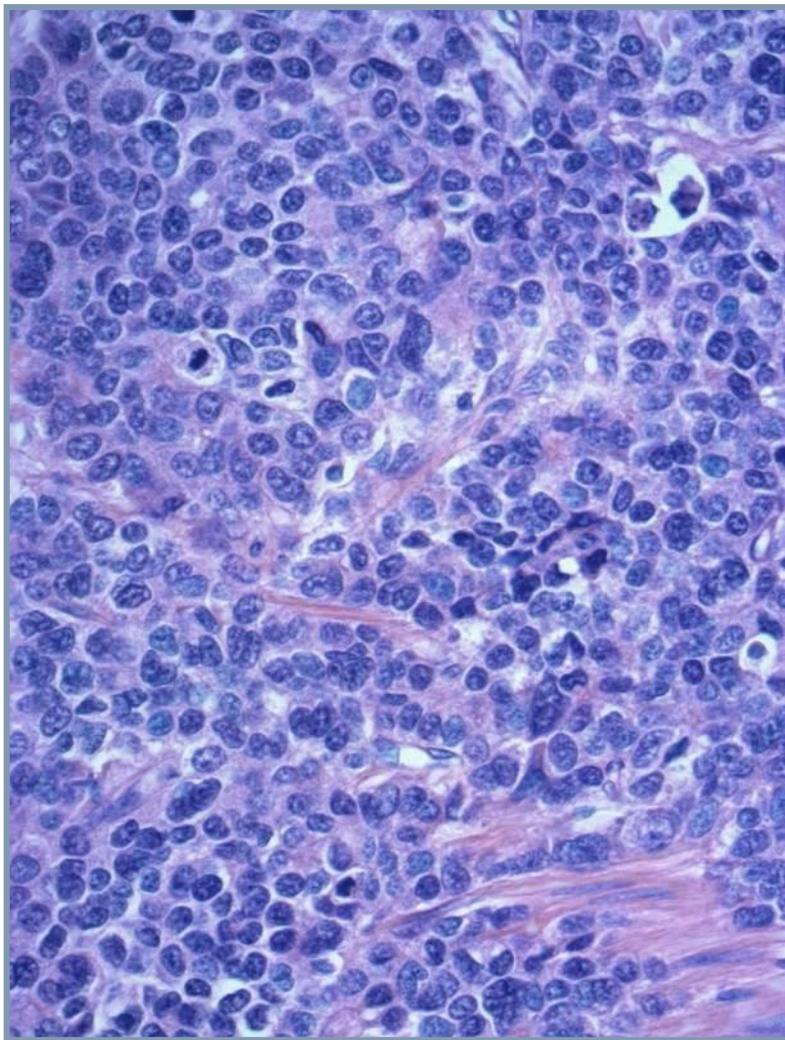
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3. «лимфоцитоподобный» вариант строения



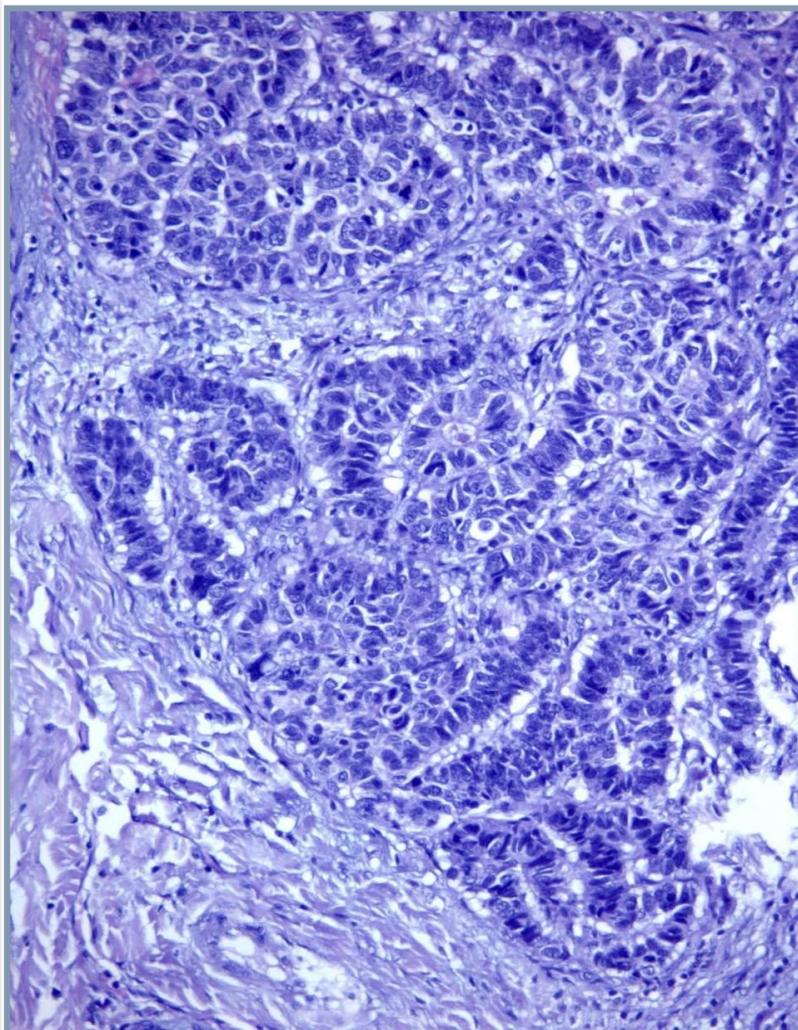
КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КАРЦИНОМЫ, GRADE 3

образованы из комплексов различного гистологического строения, образованных крупными полиморфными клетками с обильной цитоплазмой, крупными атипичными ядрами, многочисленными митозами; часто в опухолях наблюдаются некрозы, инвазия сосудов и нервов, метастазы, в том числе и отдаленные.

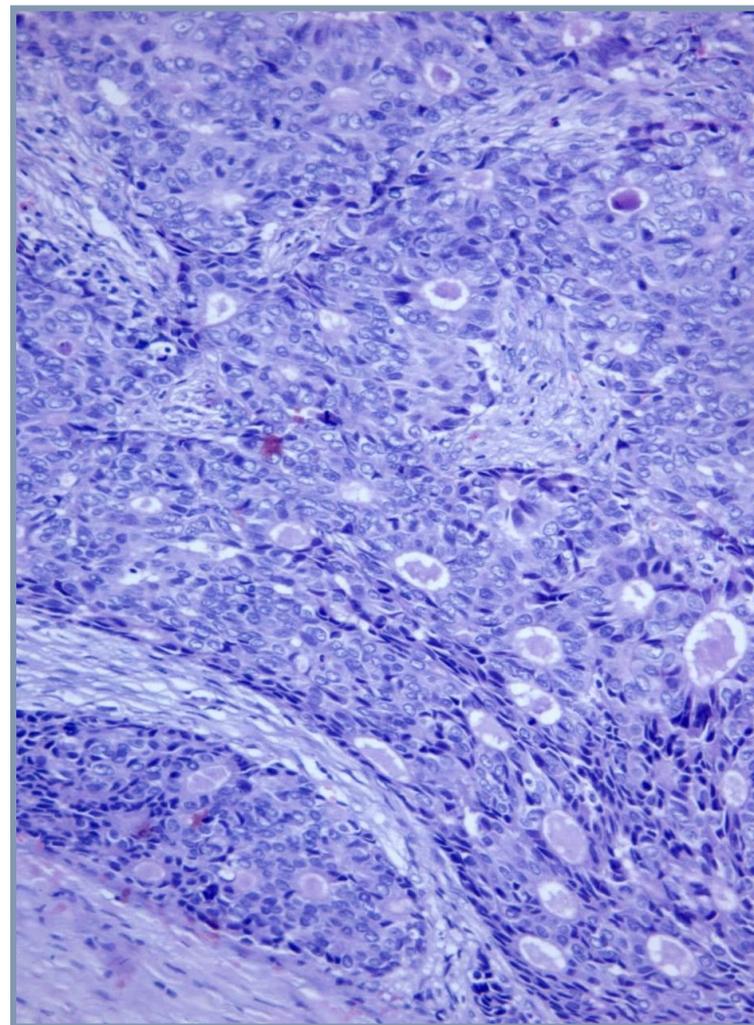
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3. Многочисленные митозы



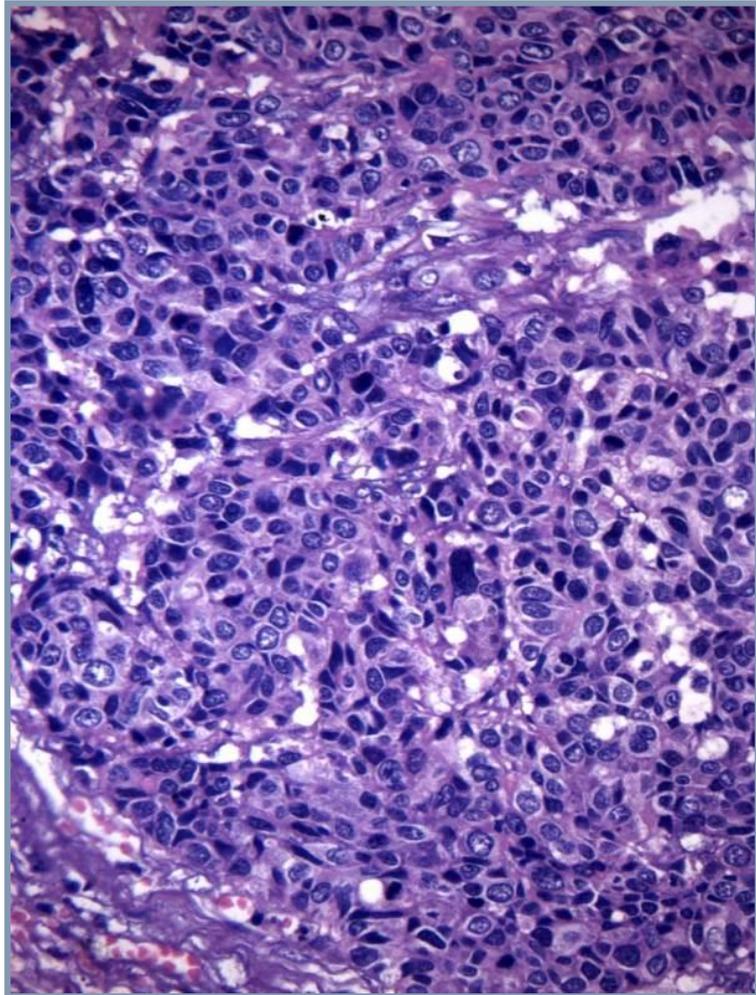
**Крупноклеточная
нейроэндокринная
карцинома желудка,
трабекулярный тип строения**



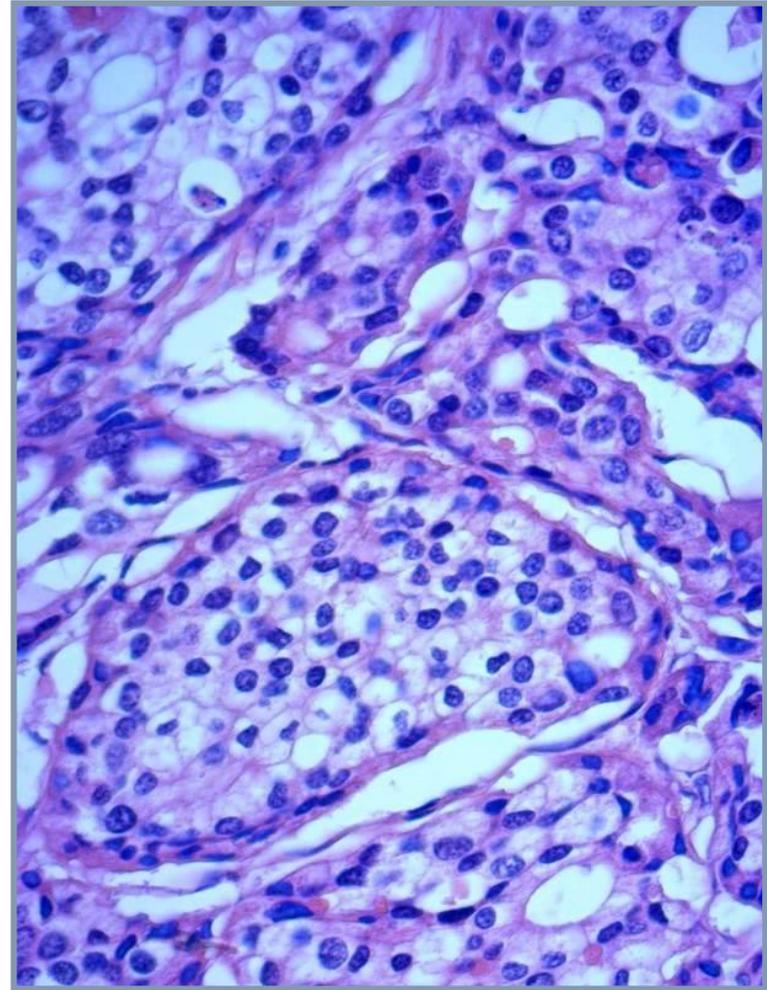
**Крупноклеточная
нейроэндокринная
карцинома желудка,
железистый тип строения**



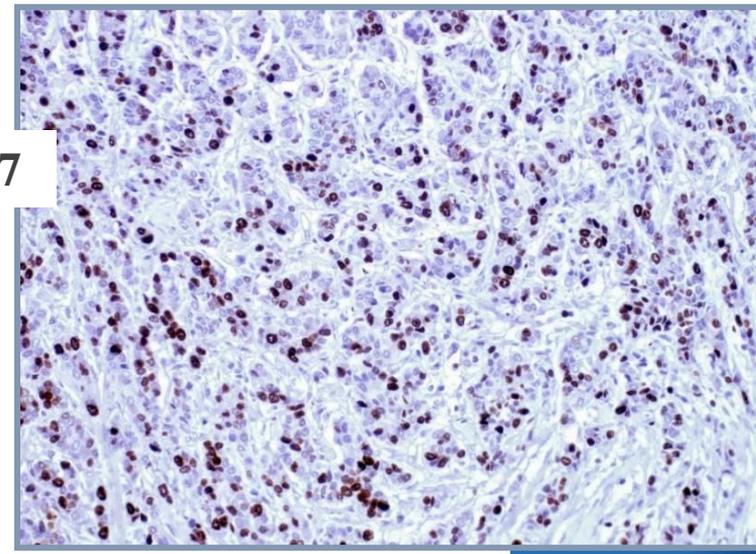
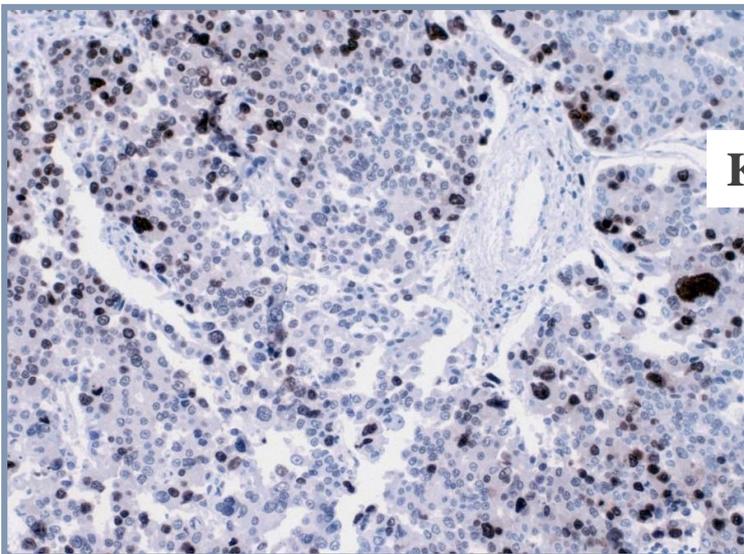
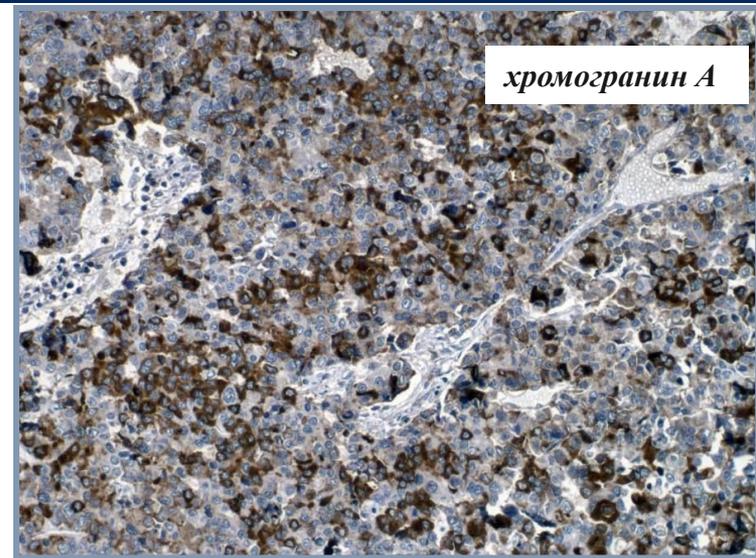
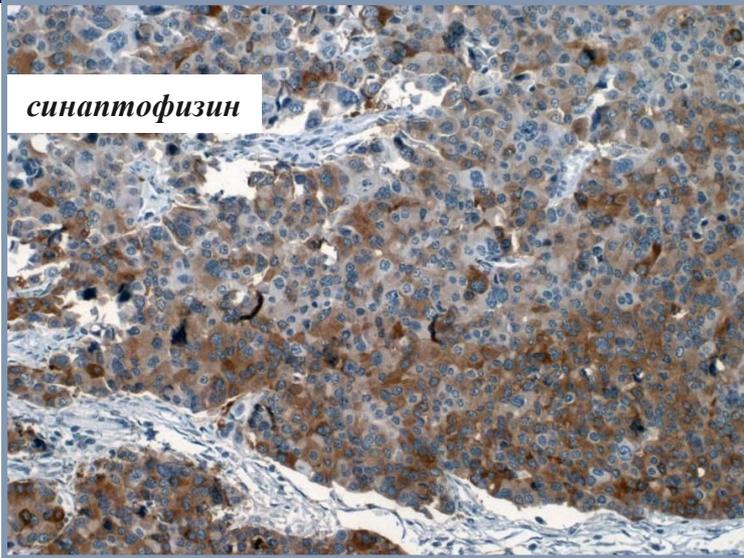
**Крупноклеточная
нейроэндокринная
карцинома,
ядерный полиморфизм**



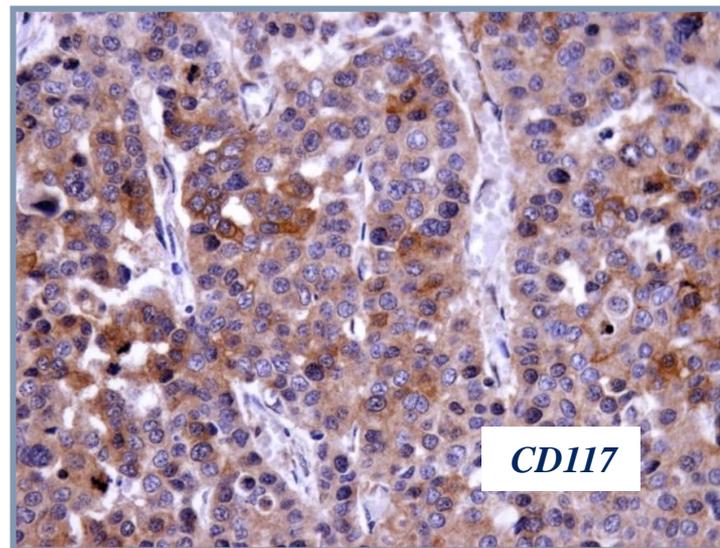
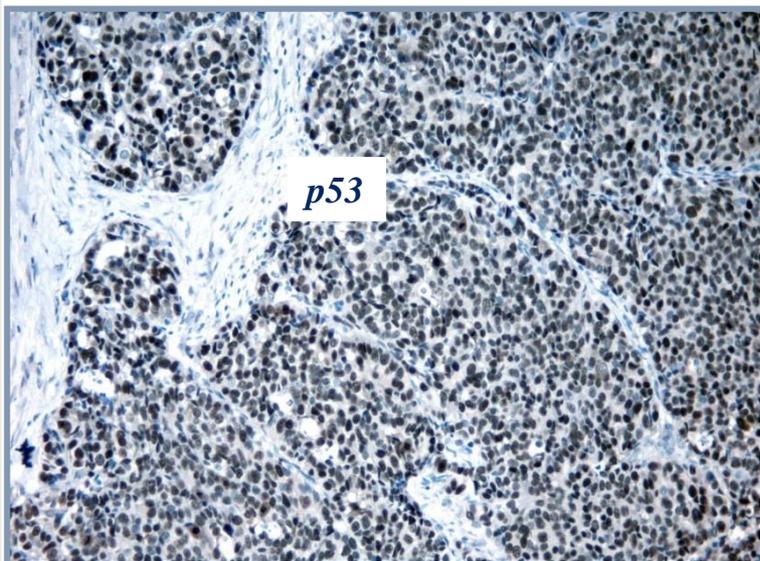
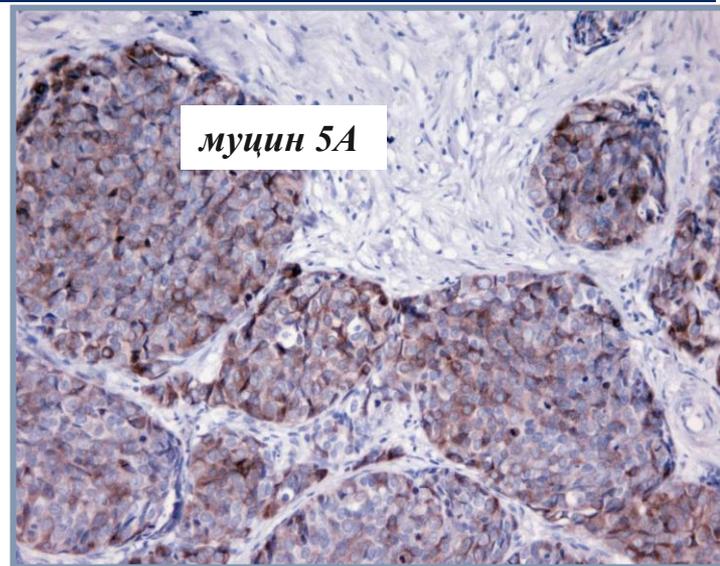
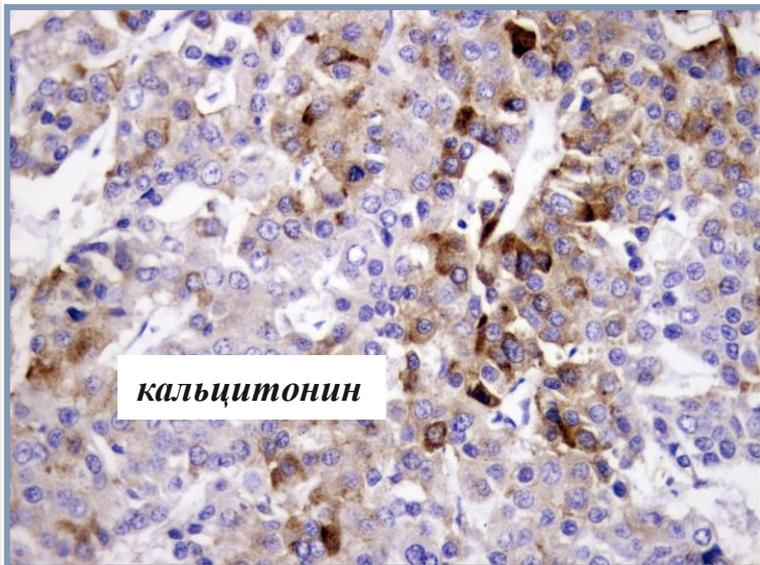
**Крупноклеточная
нейроэндокринная
карцинома,
светлоклеточный вариант**



Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3



Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3

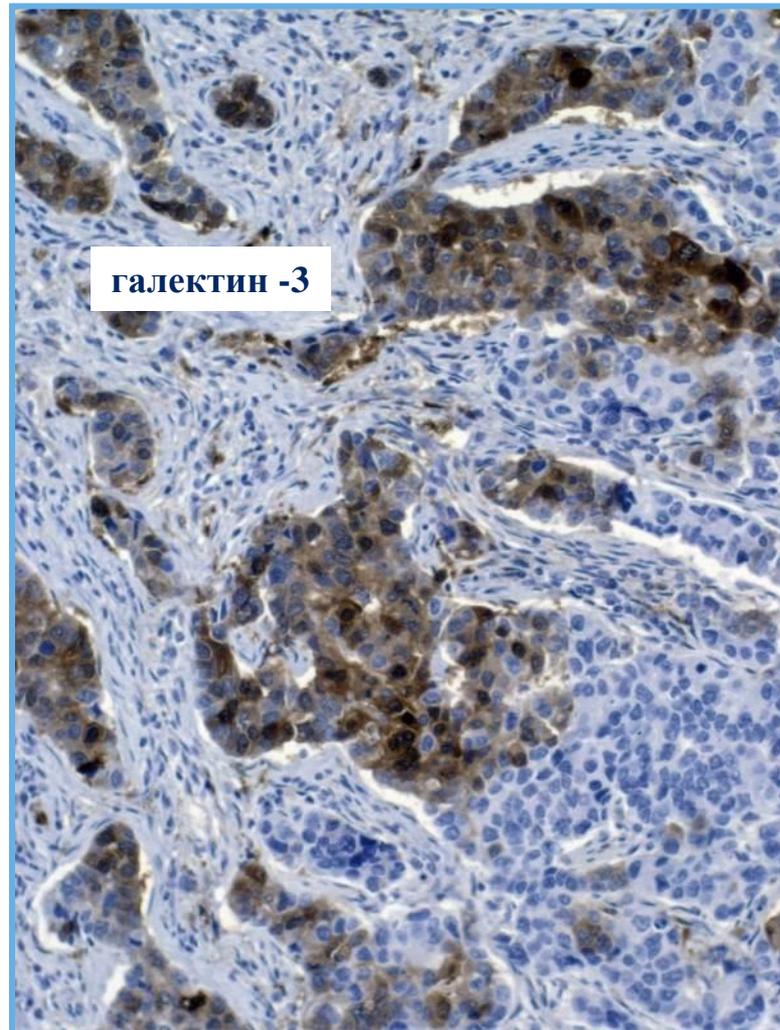
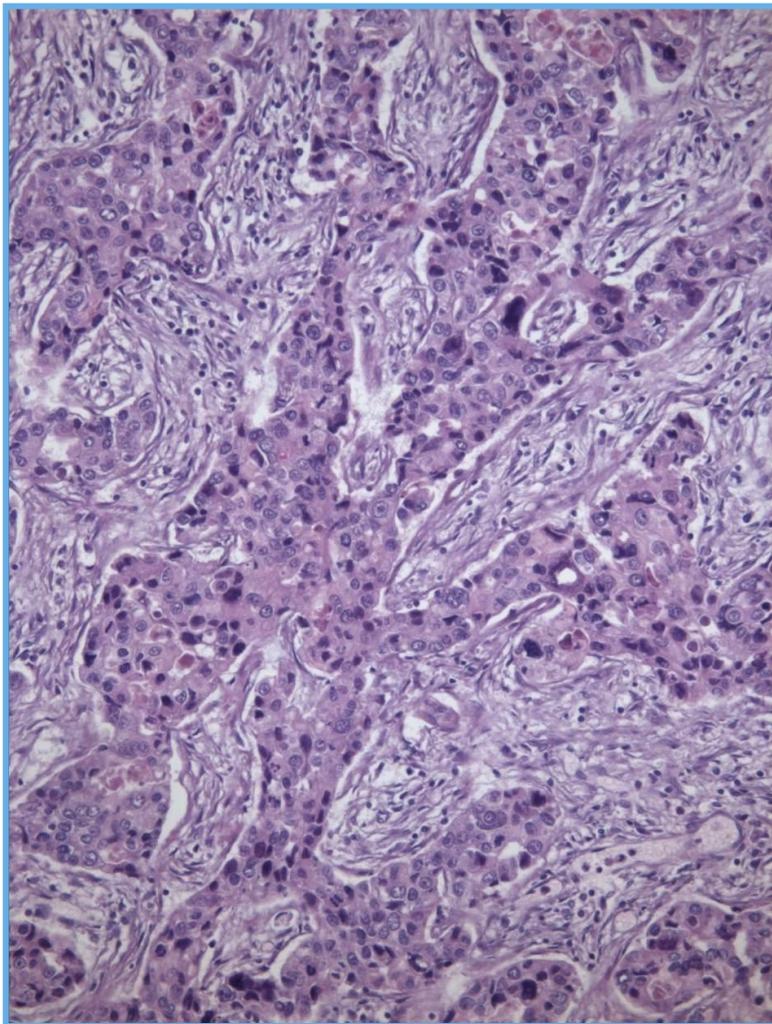


- ❖ Не было выявлено зависимости между прогнозом гистологическим типом НЭК (МК или КК), наличием или отсутствием в опухоли компонентов аденокарциномы (в прежних исследованиях, напротив, было показано, что для НЭК желудка прогноз выживаемости даже хуже, чем для АК)
- ❖ Единственным независимым фактором прогноза НЭК желудка, полученном при многофакторном анализе, была радикальность выполненной операции ($p = 0,03$).

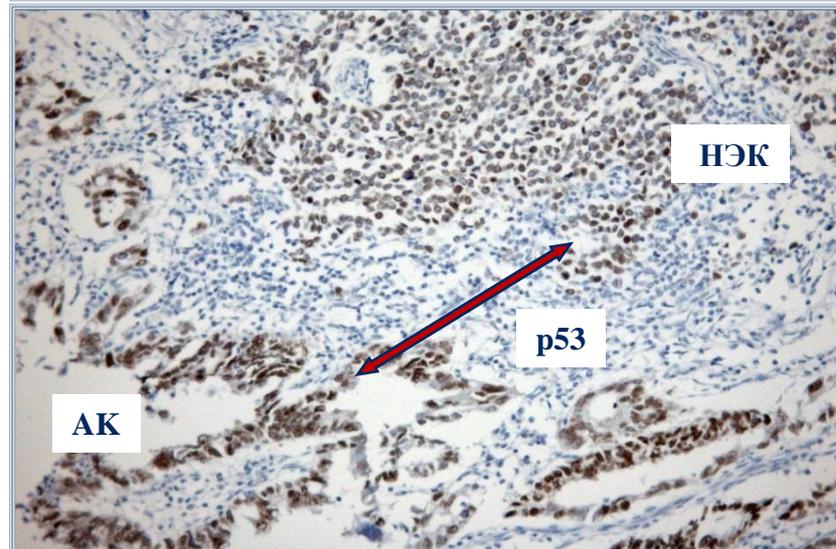
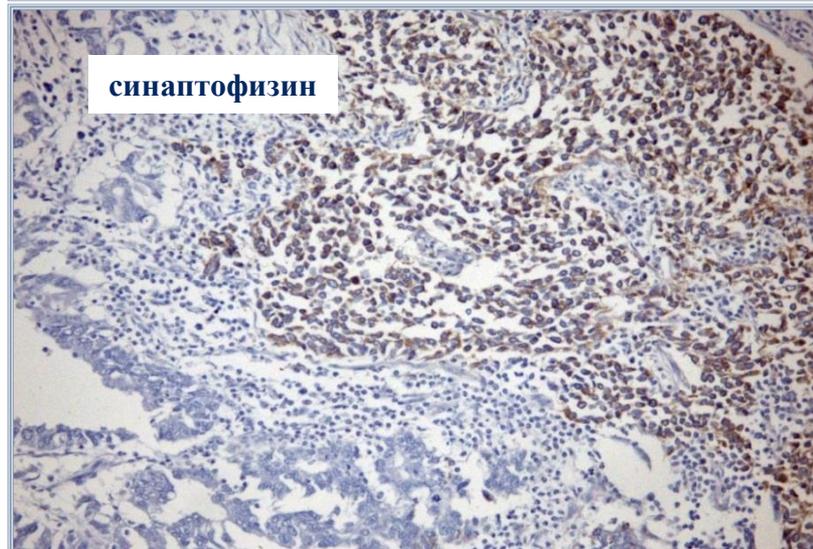
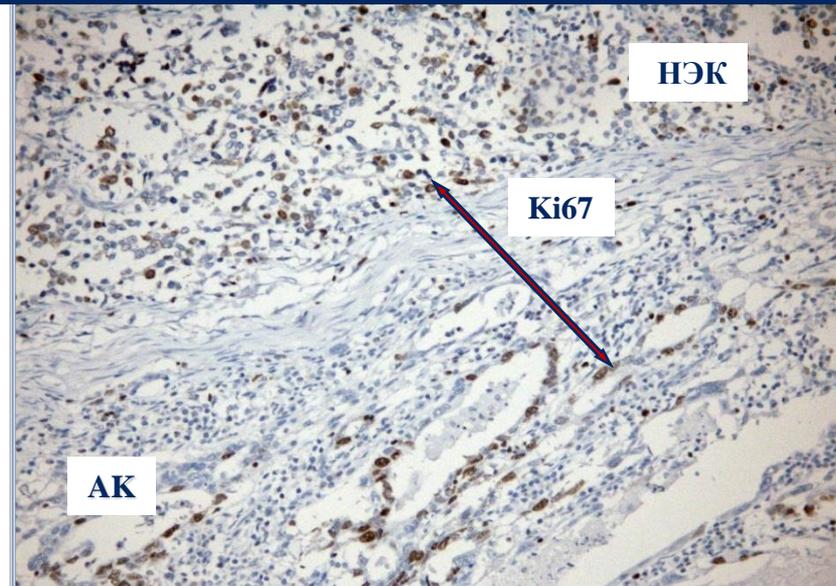
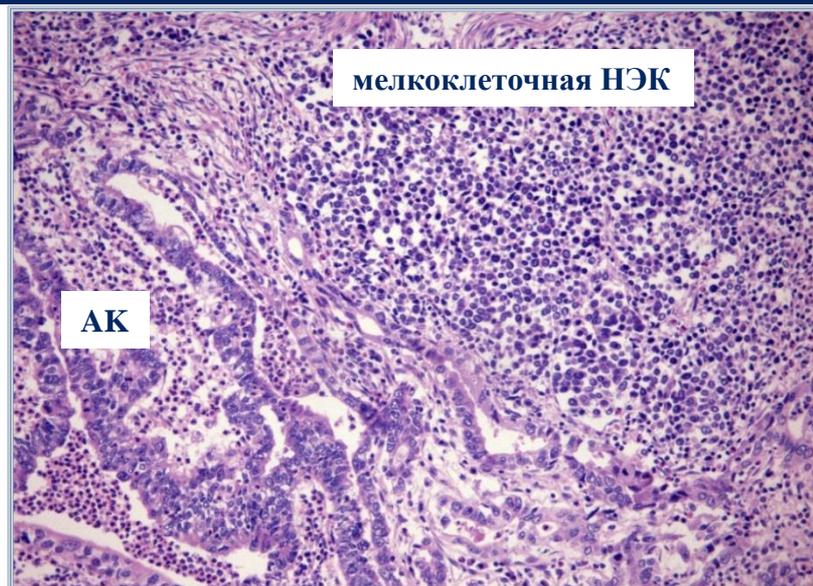
M.Ishida, S.Sekine, T.Fukagawa et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach Morphologic and Immunohistochemical Characteristics and Prognosis. Am J Surg Pathol 2013;37(7):949–959.

СМЕШАННЫЕ АДЕНОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КАРЦИНОМЫ

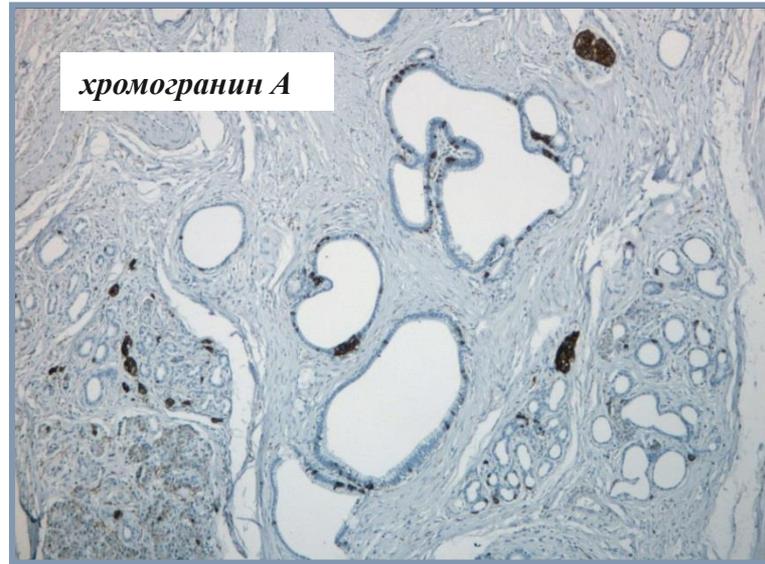
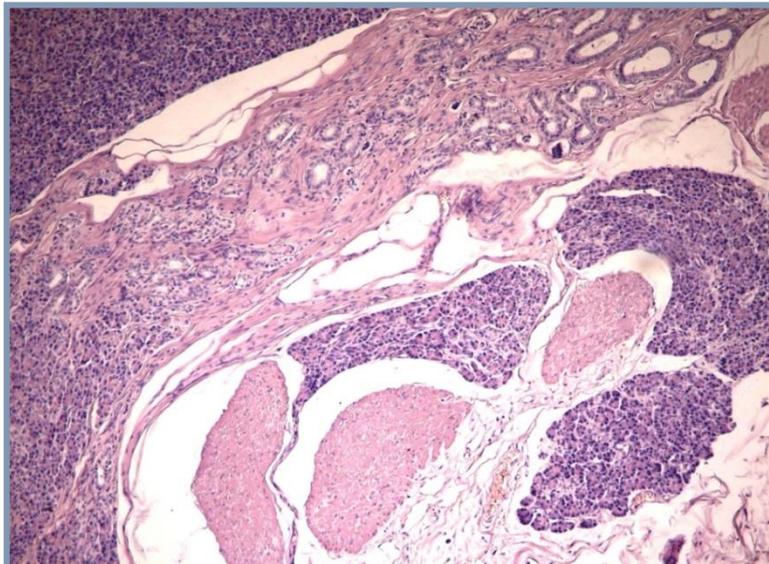
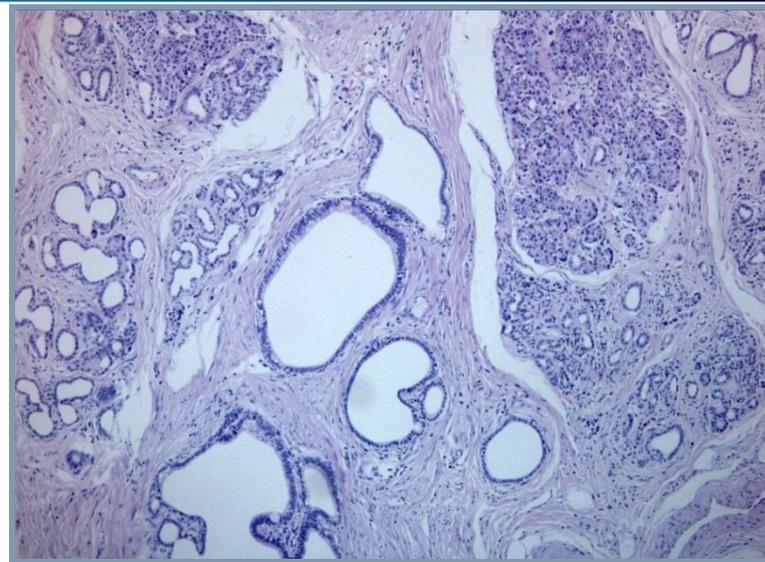
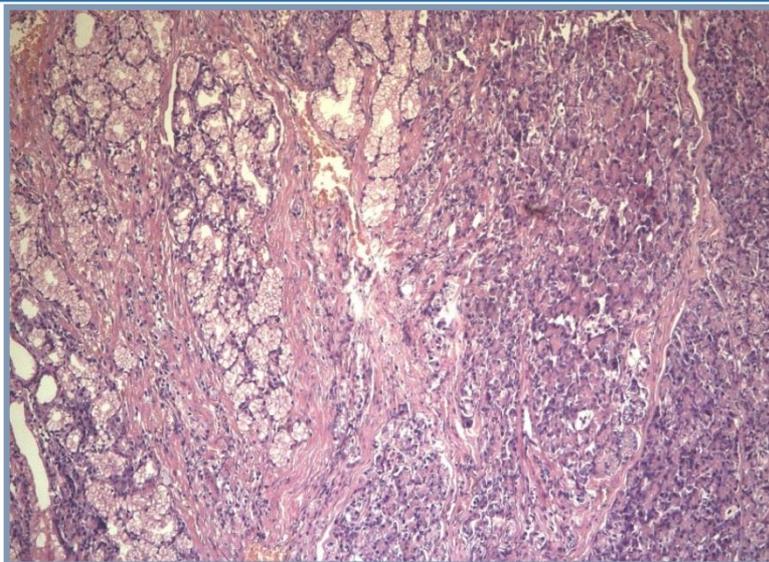
Компонент низкодифференцированной аденокарциномы в крупноклеточной нейроэндокринной карциноме



Смешанная аденонейроэндокринная опухоль желудка (АК+мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома)



Эктопия ткани ПЖ в желудок



НЭО ТОНКОЙ КИШКИ

- ❖ НЭО являются самой частой опухолью тонкой кишки
- ❖ Составляют 30% всех НЭО ЖКТ и 37,4% от всех опухолей тонкой кишки (SEER).
- ❖ За последние 20 лет заболеваемость возросла в 4 раза
- ❖ Преобладают опухоли G1/G2 (G3<5%)

НЭО ТОНКОЙ КИШКИ

- ❖ Как правило локализуются в терминальном отделе подвздошной кишки (60-80 см)
- ❖ Представляют собой небольшие подслизистые образования, у 29-40% больных выявляют множественные опухоли
- ❖ Слизистая оболочка над опухолью как правило интактна, реже изъязвлена
- ❖ Поражение регионарных лимфатических узлов сопровождается выраженной десмопластической реакцией – фиброзом брыжейки
- ❖ Преобладают опухоли G1/G2 (G3 < 5%)
- ❖ 80-90% больных на момент установки диагноза имеют регионарные метастазы, вне зависимости от размеров первичной опухоли
- ❖ У 60% выявляют метастазы в печени
- ❖ Классический карциноидный синдром выявляют у 10-30% больных
- ❖ Частота развития перитонеального канцероматоза достигает 19-33%
- ❖ Экстраабдоминальные метастазы: кости, легкие, головной мозг, отдаленные л/у

НЭО (карциноиды) кишечника

Нейроэндокринная опухоль (НЭО)

НЭО G1 (карциноид)

НЭО G2

Нейроэндокринные карциномы (НЭК)

Крупноклеточная НЭК

Мелкоклеточная НЭК

Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)

Энтерохромоаффинно-клеточная (ЕС-клеточная)



Серотонин-продуцирующая НЭО

Соматостатин-продуцирующая НЭО

Ганглиоцитарная параганглиома

L-клеточная, глюкагон-подобный-пептид-продуцирующая

PP/PYY- продуцирующая НЭО

НЭО тонкой кишки

по локализации их делят на НЭО

- ❖ 12-перстной кишки,
- ❖ проксимального и дистального отделов тощей кишки и подвздошной кишки
- ❖ дивертикула Меккеля.

НЭО 12-перстной кишки

Составляют примерно **5-8% всех НЭО ЖКТ.**

В 1,5 раза чаще встречаются у мужчин.

Гастрономы составляют большинство опухолей этой локализации, обычно локализуются в верхних отделах кишки, имеют размер менее 2 см, спорадические или ассоциированные с наследственным синдромом МЭН-1 (более 60%)

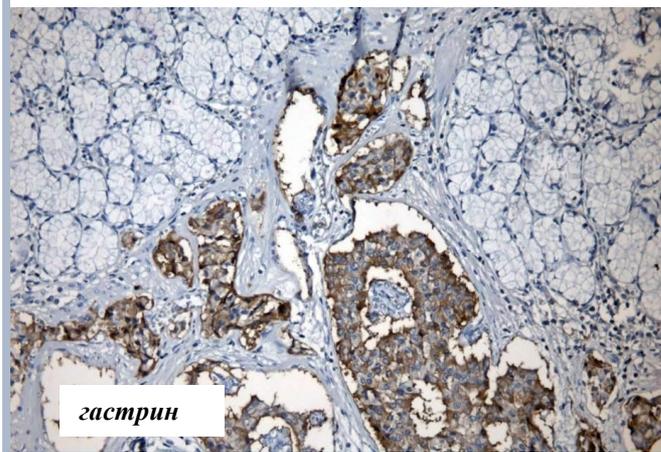
В 12 пк встречаются также:

- *соматостатин-продуцирующие опухоли;*
- *серотонин-продуцирующие опухоли – редко;*
- *карциноидный синдром* (при серотонин-продуцирующих НЭО 12 пк) обычно не возникает.
- *ганглиоцитарные параганглиомы;*
- *нефункционирующие опухоли*

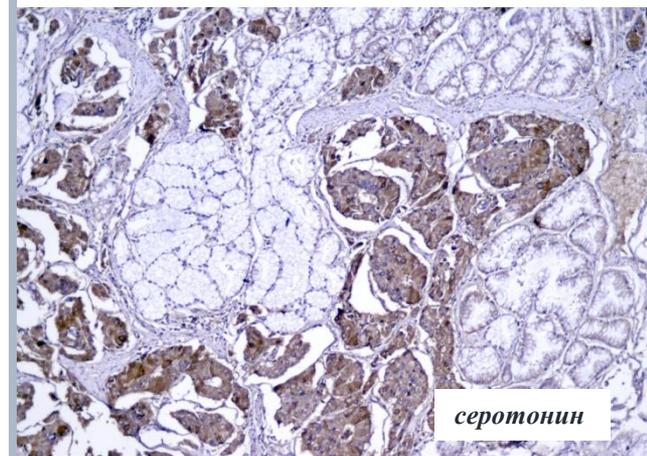
Низкодифференцированные НЭО 12-пк кишки встречаются редко, обычно имеют крупные размеры (2-4 см).

Опухоли 12-ти перстной кишки

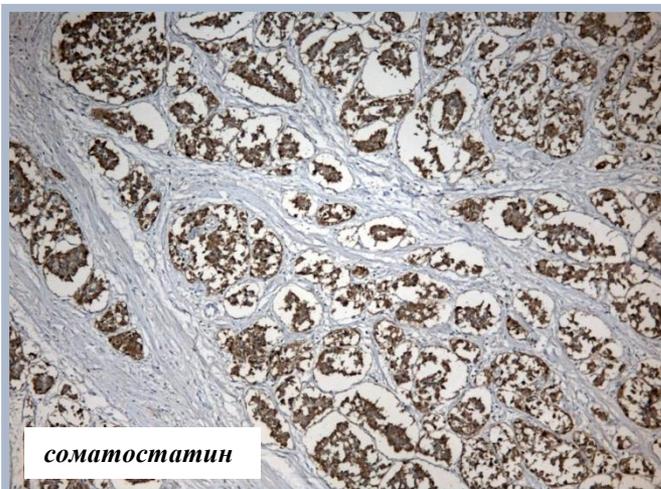
гастронома



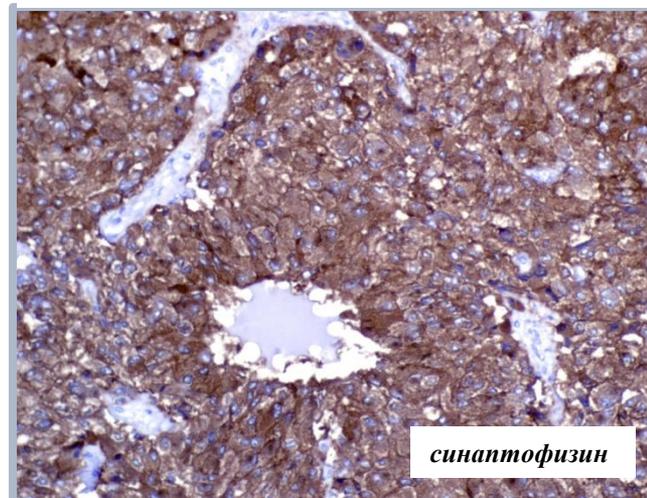
карциноид



соматостатинома



ганглиоцитарная параганглиома



Нейроэндокринные опухоли (карциноиды) дистального отдела тощей и подвздошной кишки

Большинство из них ЕС-клеточные, серотонин-продуцирующие, реже L-клеточные, продуцирующие - PP/PYY или глюкагон-подобный пептид.

Встречаются одинаково часто у женщин и у мужчин на 6-7 декаде жизни.

НЭК этой локализации почти не описаны (их менее 5%)!

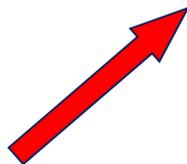
До 70% НЭО локализуются в подвздошной кишке, в основном в ее дистальном отделе, более 10% - в тощей кишке и около 3% - в дивертикуле Меккеля.

Постановка диагноза связана с большими сложностями, поскольку опухоли этой локализации плохо визуализируются, растут медленно, а у пациентов в течение многих лет может прослеживаться постепенно нарастающая неспецифическая абдоминальная симптоматика.

Карциноиды

- Развитие карциноидного синдрома обусловлено гормонально-активной опухолью, возникающей из энтерохромаффинных (аргентаффинных) клеток кишечника (клеток Кульчицкого).
- *Большинство высокодифференцированных функционирующих карциноидов* локализуются в тощей, подвздошной, реже – в слепой и восходящей кишке и манифестирует карциноидным синдромом обычно уже на поздних стадиях роста и при наличии метастазов, чаще всего в печень
- *Карциноиды аппендикса* редко вызывают карциноидный синдром и имеют более благоприятный прогноз, чем соответствующие опухоли тонкой и толстой кишки

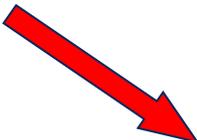
**Истинные
карциноиды -
НЭО
с карциноидным
синдромом**



**желудочно-кишечный тракт
74%**



легкие – 25%

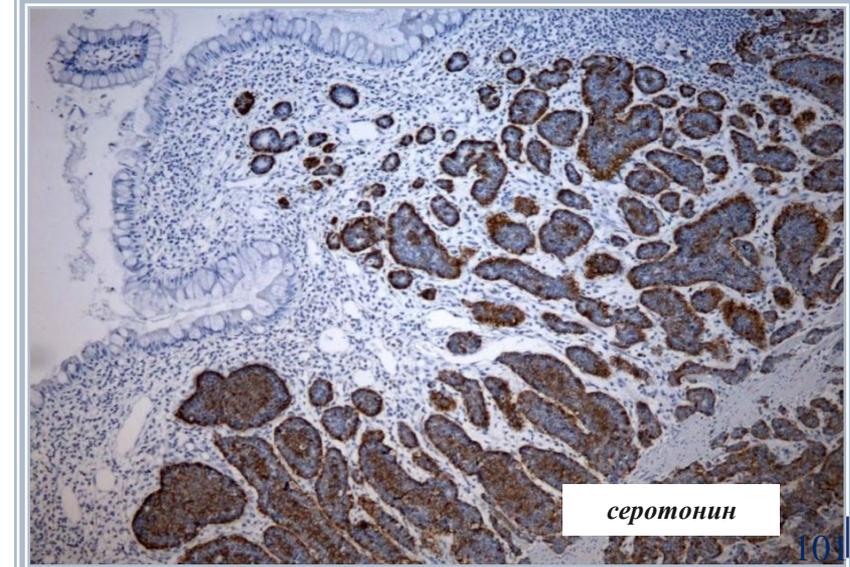
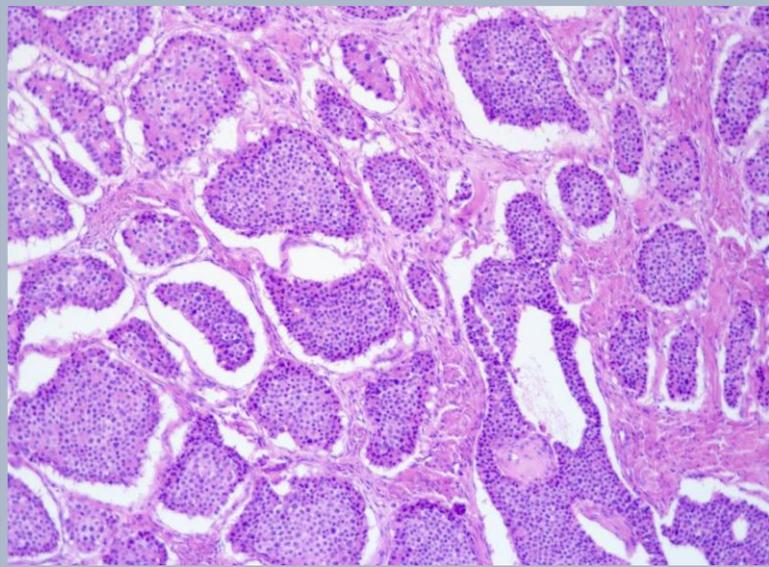
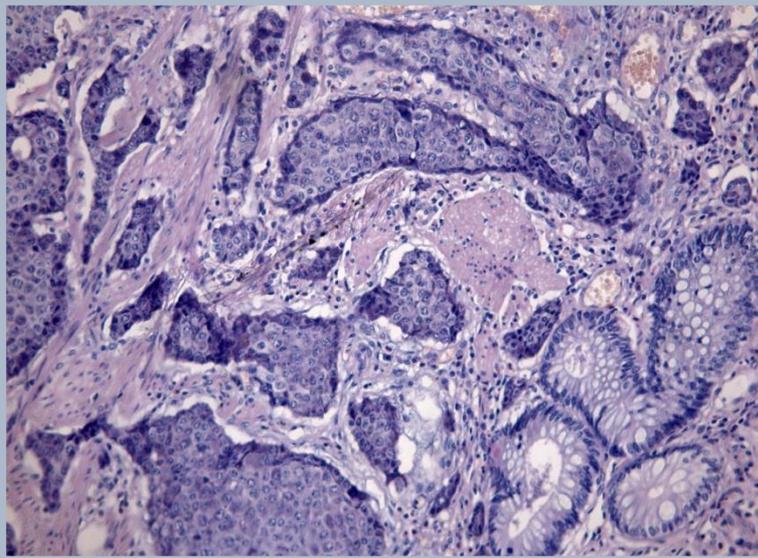


**все остальные локализации
– 1%**

КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ



Карциноид подвздошной кишки



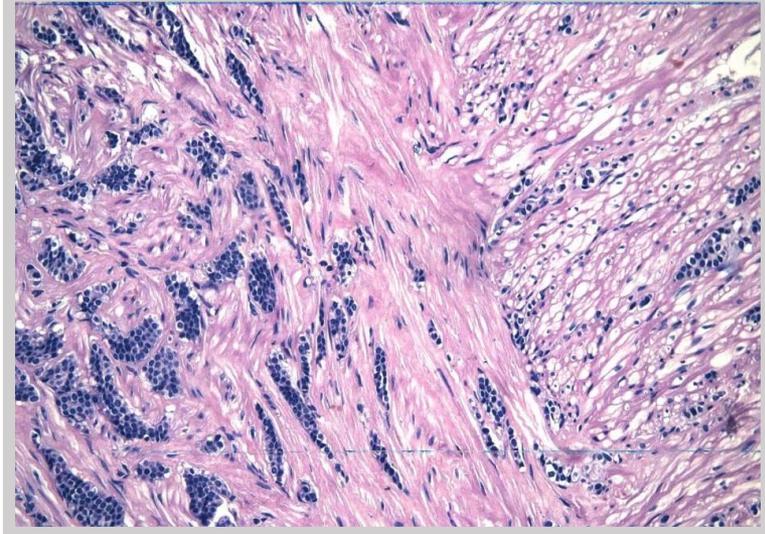
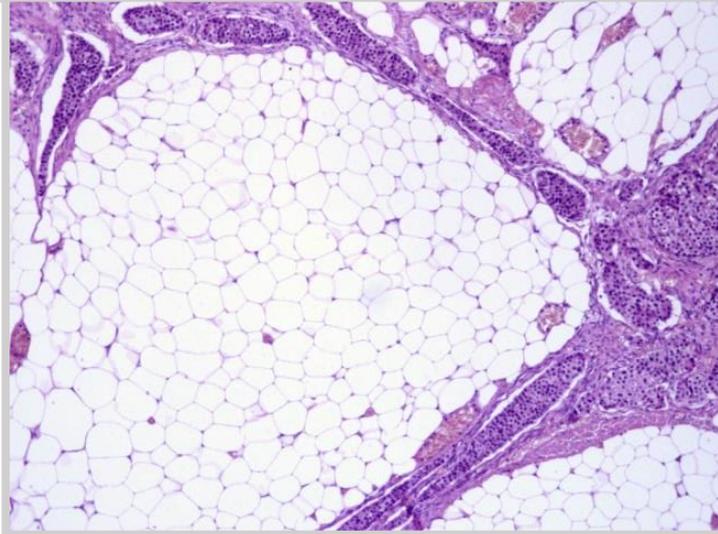
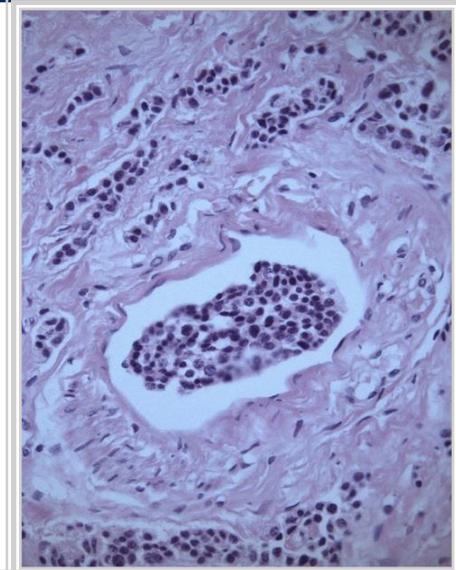
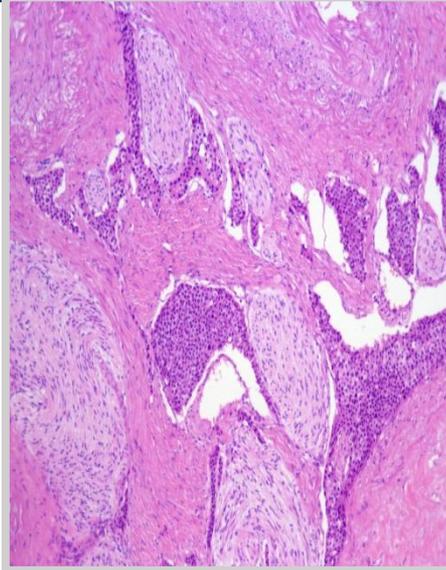
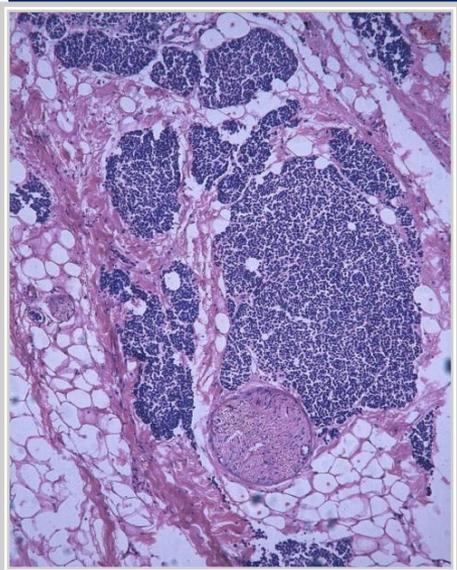
Клинически выраженный карциноидный синдром развивается в 5-30% случаев и чаще всего уже при наличии метастазов в лимфатические узлы и печень.

Почти в половине случаев размеры опухолей не превышают 2 см, а в 20-30% случаев имеются множественные слизисто-подслизистые образования.

До 90% НЭО тонкой кишки - это злокачественные новообразования, которые характеризуются глубокой инвазией мышечной стенки, окружающей жировой клетчатки, наличием множественных метастазов в регионарные лимфатические узлы, печень, брыжейку, реже - в другие органы (например, у женщин в яичники).

Такой высокий инвазивный потенциал опухолей этого типа обусловлен способностью их клеток легко разрушать экстрацеллюлярный матрикс, механизм которой пока не достаточно понятен.

Высокий инвазивный потенциал карциноидов кишечника

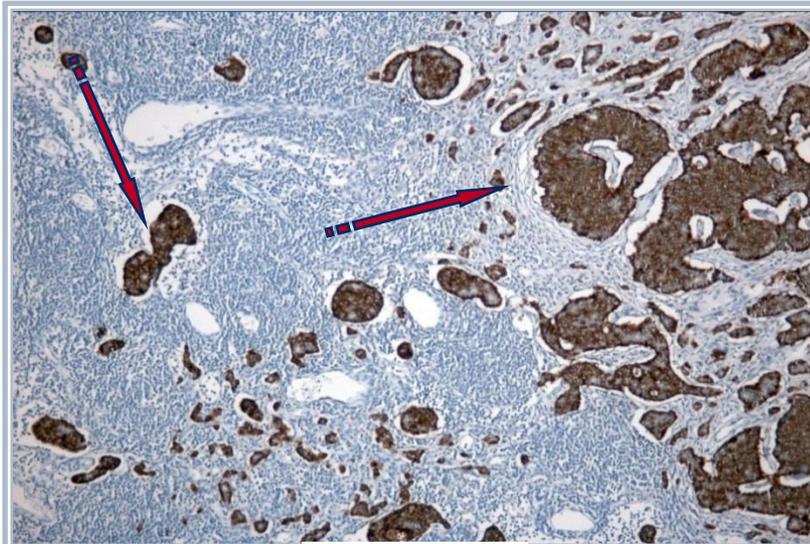


Очень важно уже на ранней стадии заболевания при морфологическом исследовании выделить карциноиды с риском быстрого прогрессирования, требующие применения более агрессивных схем ХТ

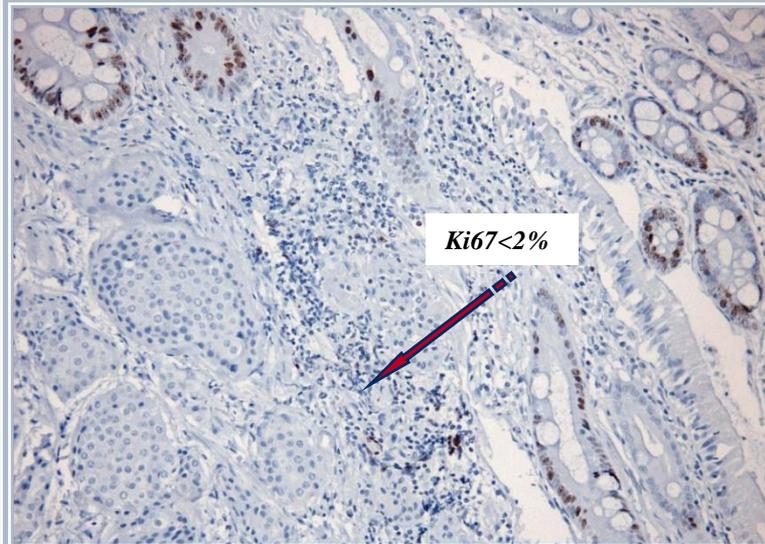
В ряде работ показано, что пациенты с карциноидами тонкой кишки при значениях Ki67=0,5-2% живут вдвое меньше, чем при Ki67<0,5%

Множественные метастазы карциноида
подвздошной кишки Grade 1 - в 9/14
лимфатических узлов
(и в печень)

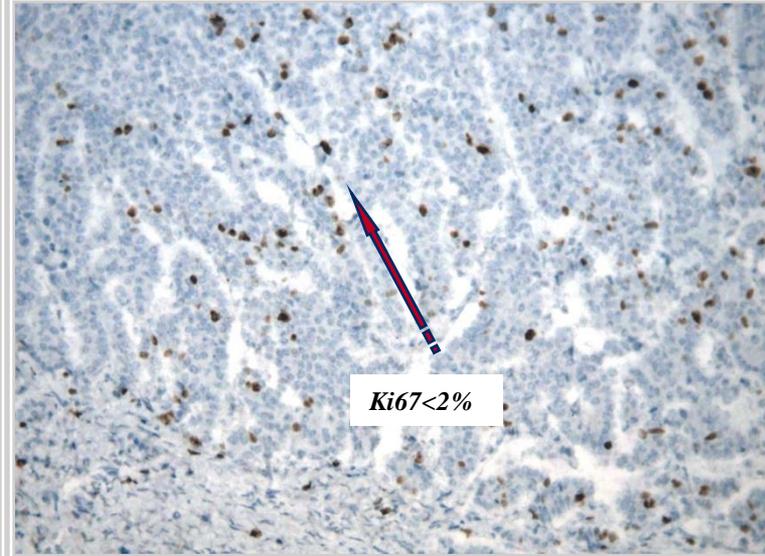
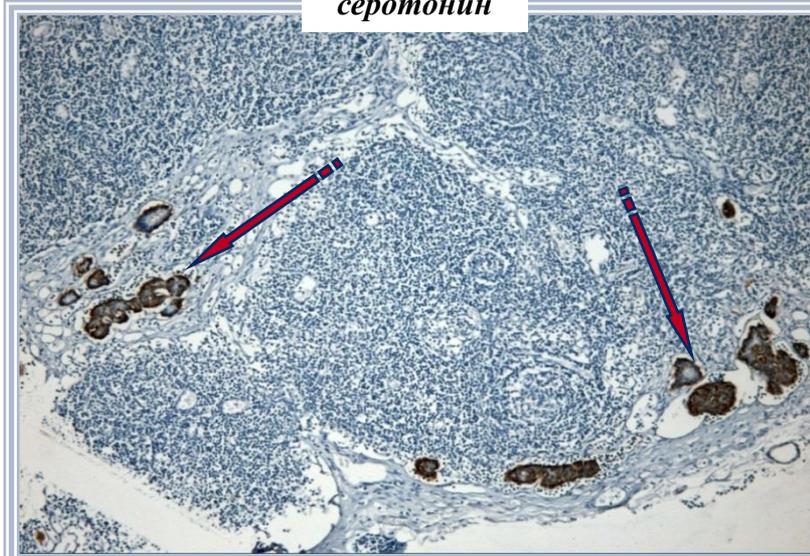
Карциноиды G1 и G2



серотонин



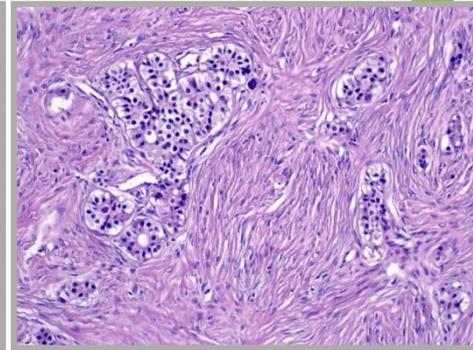
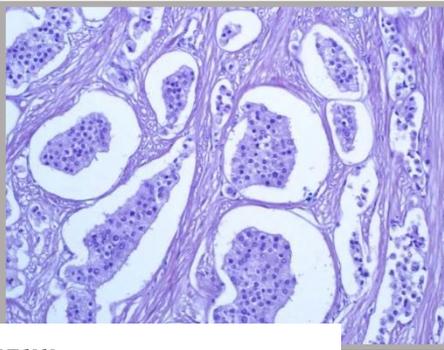
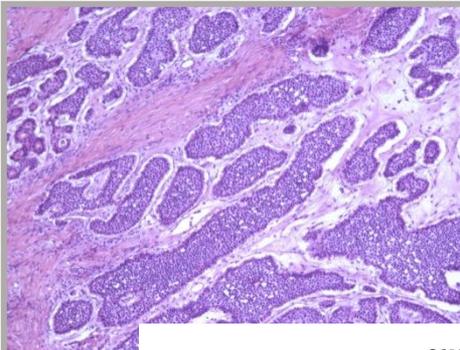
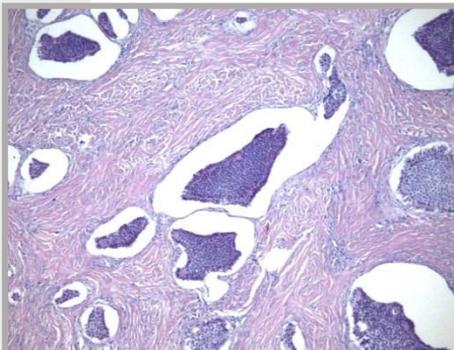
Ki67<2%



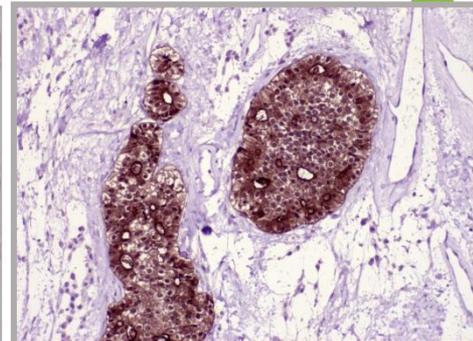
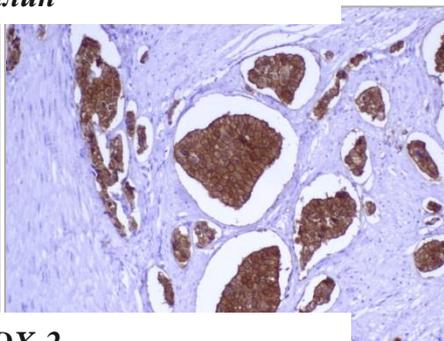
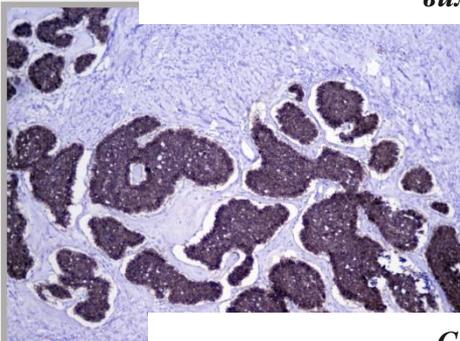
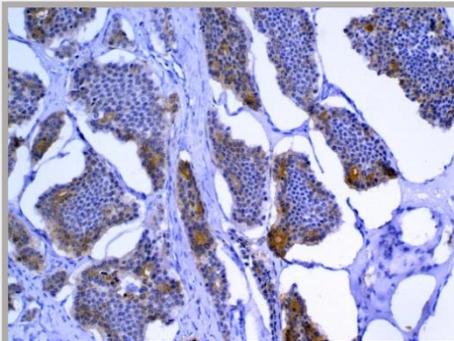
Ki67<2%

Метастазы карциноидов тонкой кишки в яичники

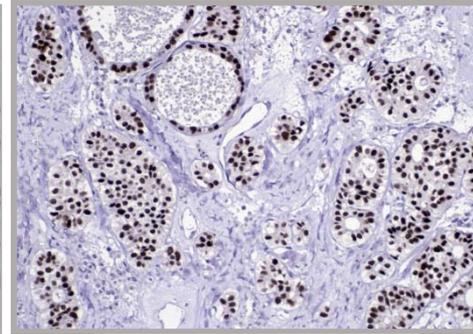
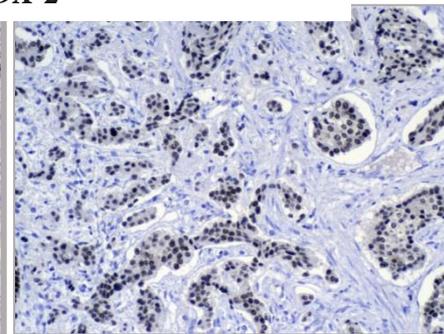
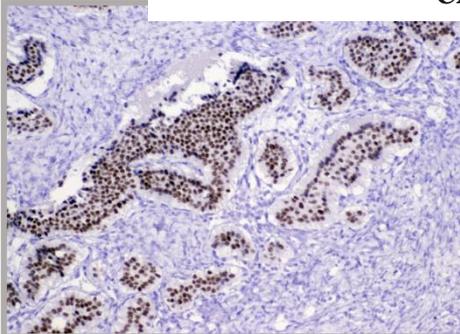
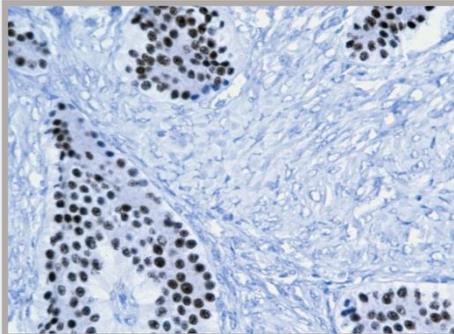
(ж. 56, 64, 64 и 65 л.)



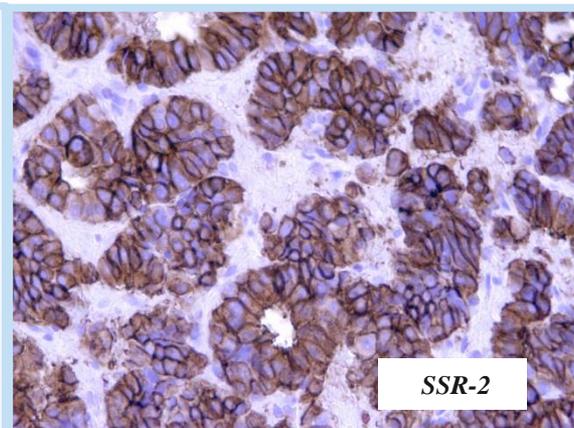
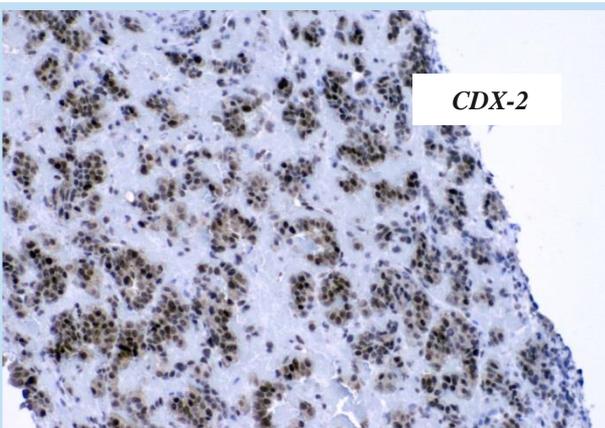
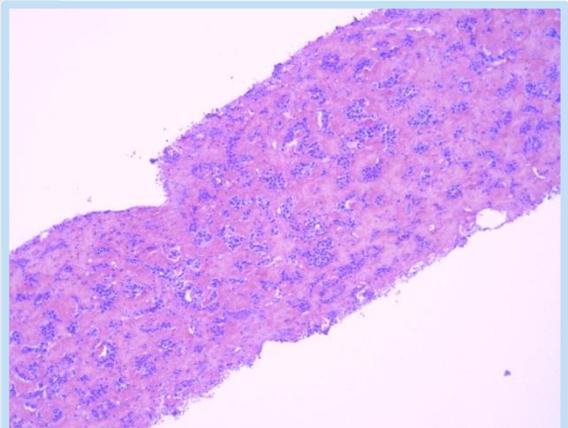
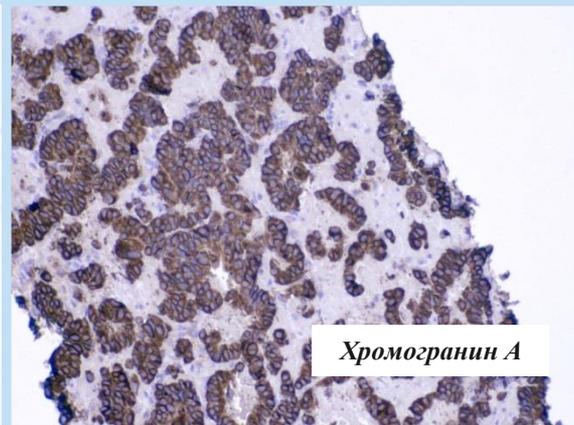
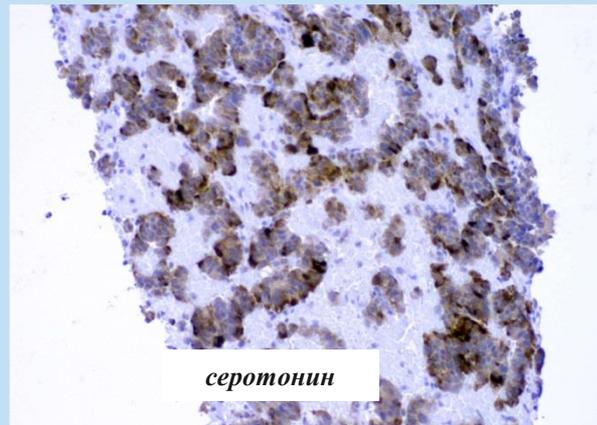
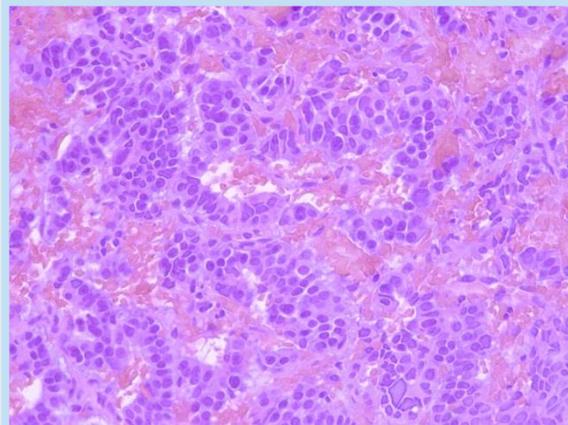
виллин



CDX-2



Карциноид подвздошной кишки (м 18 лет, mts в печень, лу брыжейки, грудной позвонок)



Нейроэндокринные опухоли толстой и прямой кишки

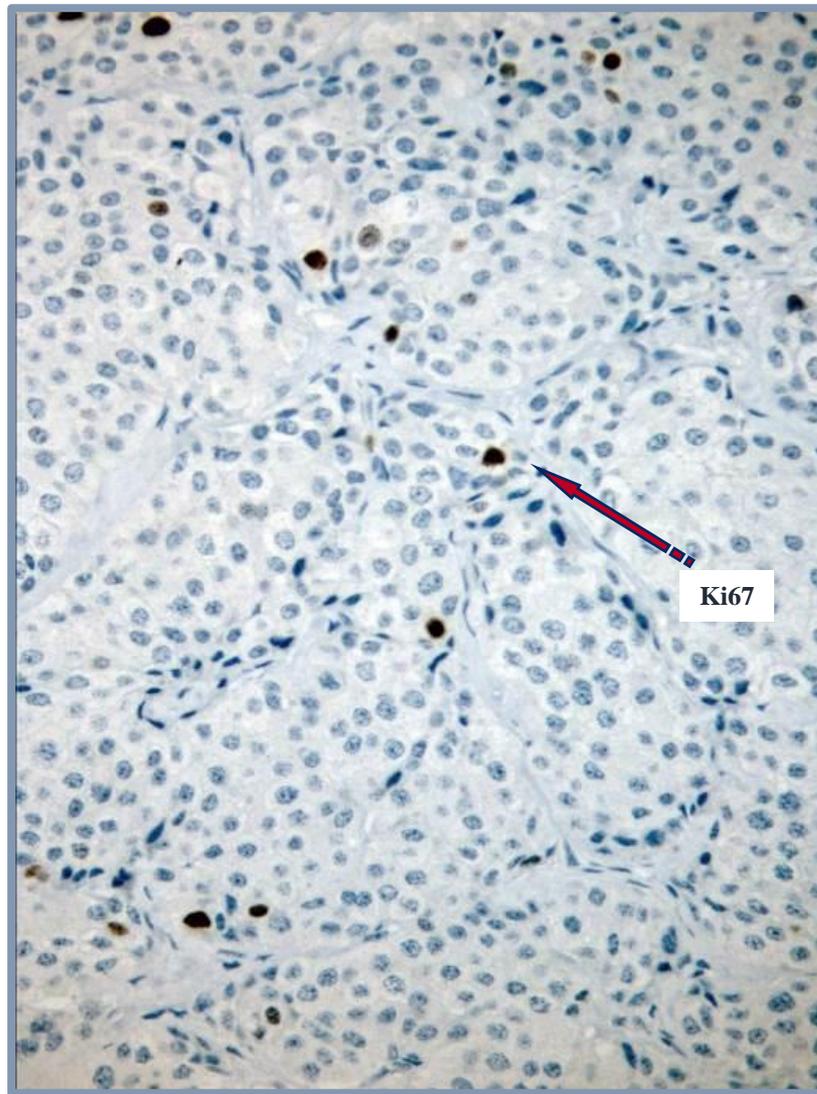
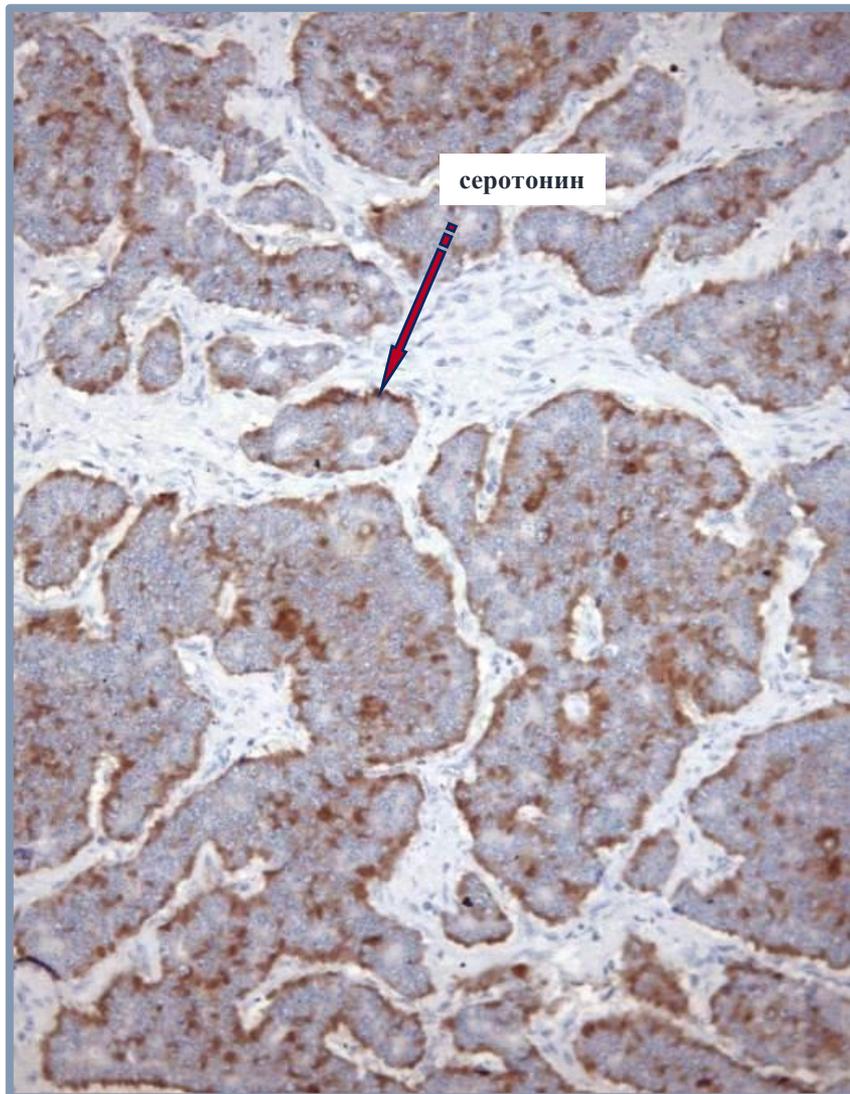
Нейроэндокринные опухоли толстой и прямой кишки встречаются сравнительно редко, составляя 0,11-0,21 случая на 100 000 населения, чаще в правых отделах кишечника, обычно имеют более крупные размеры, чем опухоли тонкой кишки, аппендикса и прямой кишки.

Большинство НЭО прямой кишки выявляют эндоскопически в виде небольших высококодифференцированных образований (менее 1 см), расположенных в пределах слизистой и имеющих благоприятный прогноз

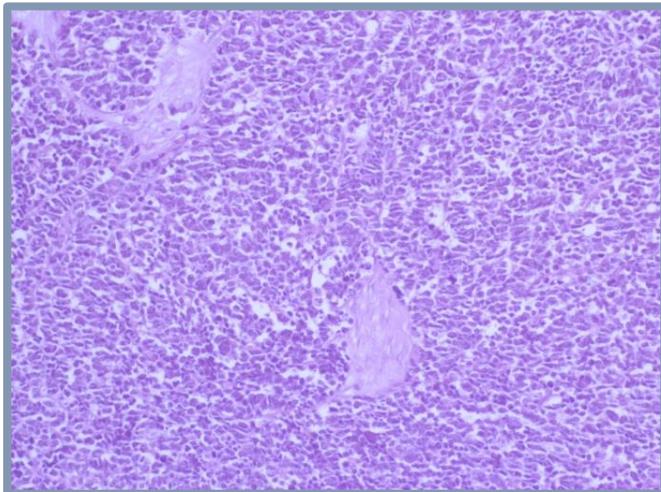
В толстой кишке встречаются также **бокаловидно-клеточные карциноиды** и **низкодифференцированные карциномы**.

Низкодифференцированные НЭК толстой кишки по гистологическому строению очень напоминают низкодифференцированные аденокарциномы, к моменту постановки диагноза дают множественные метастазы и имеют очень плохой прогноз.

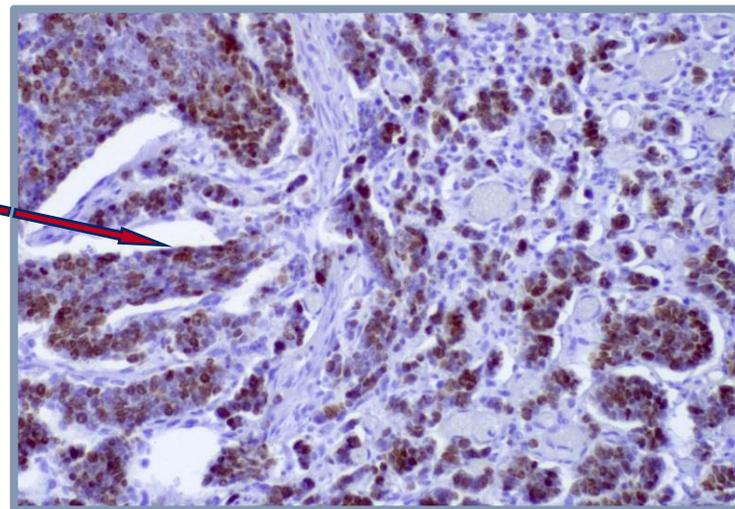
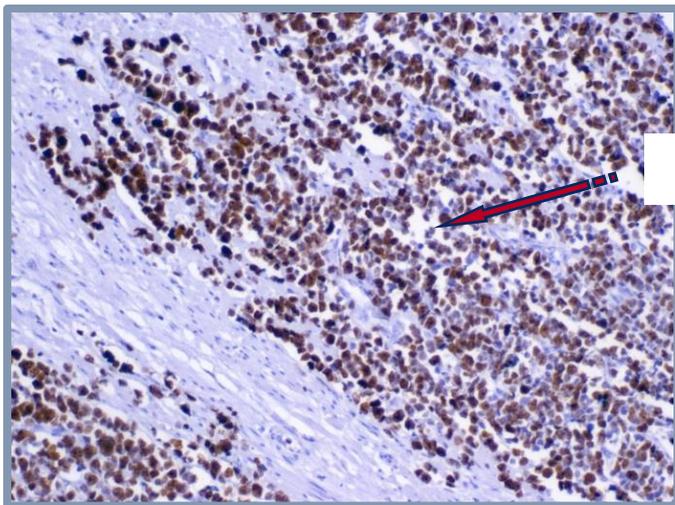
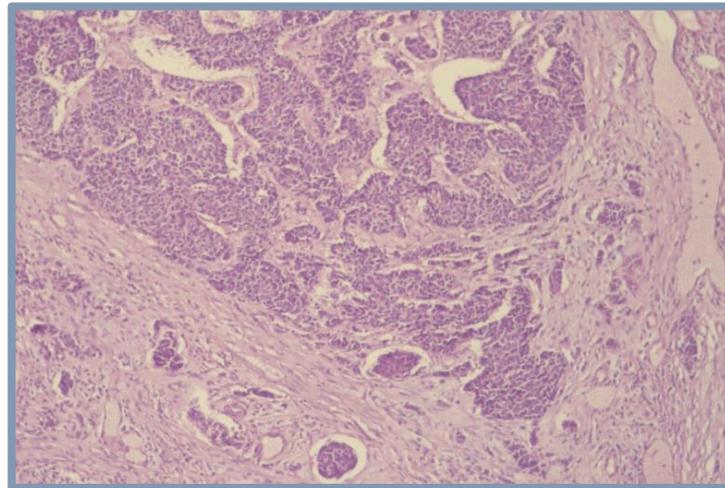
Карциноид ободочной кишки, G1



МК НЭЖ слепой кишки

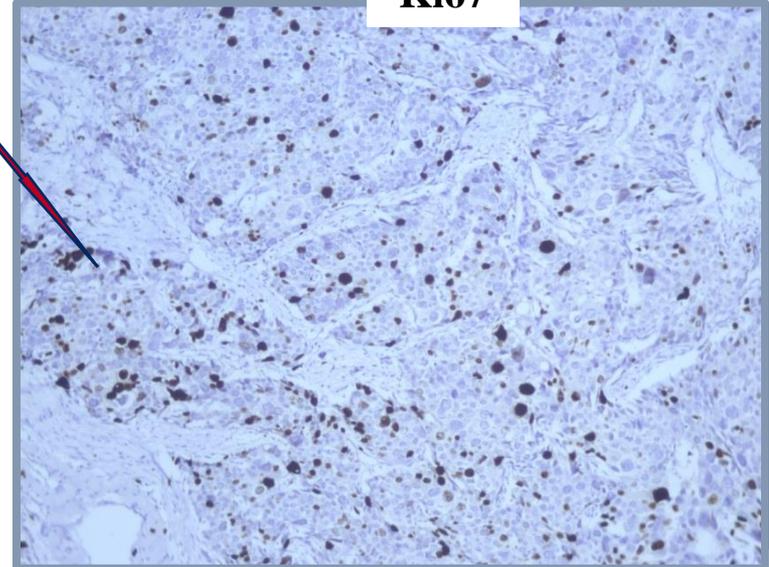
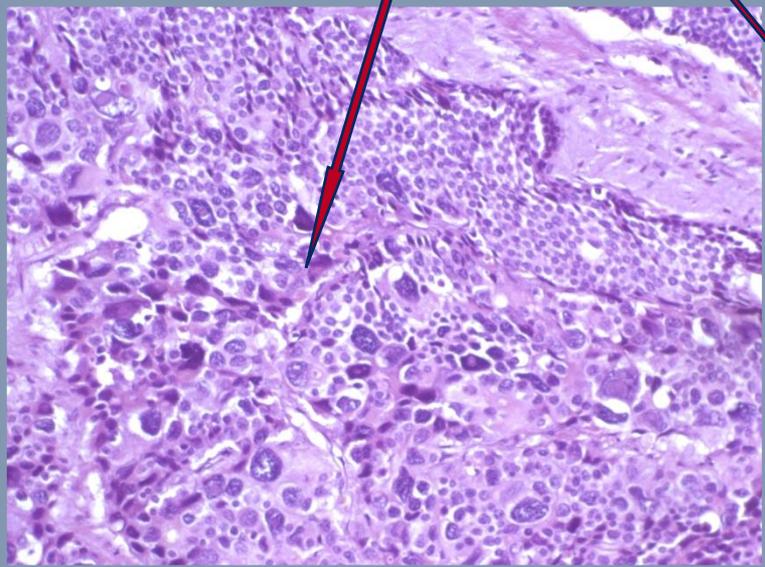
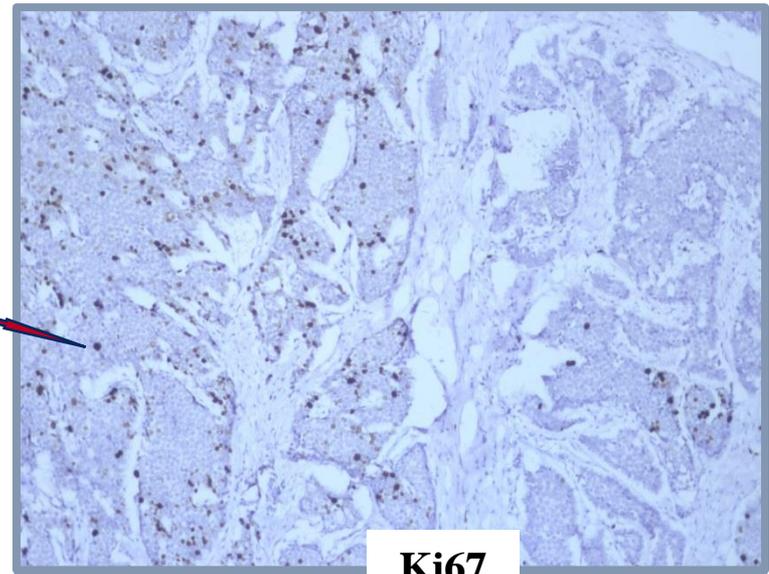
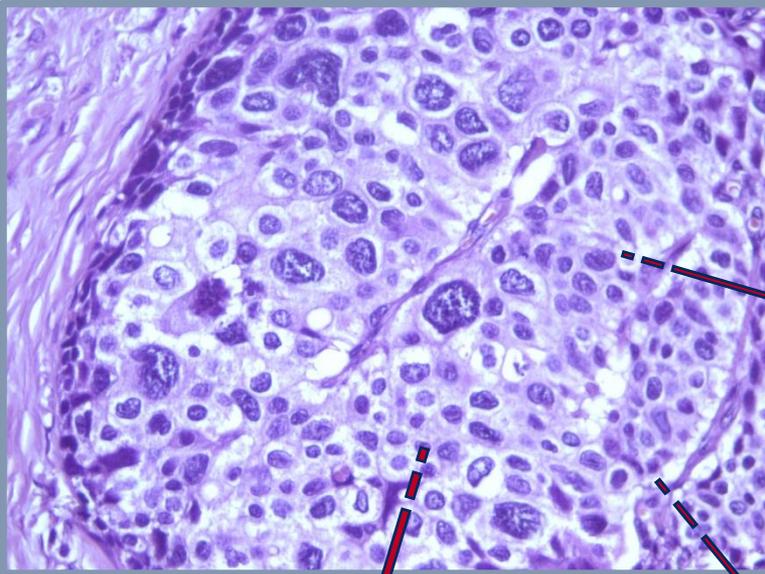


МК НЭЖ сигмовидной кишки

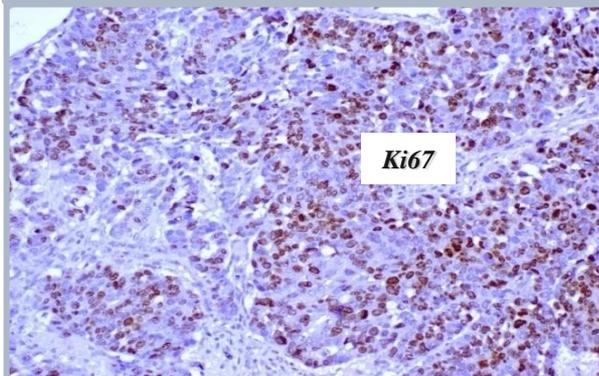
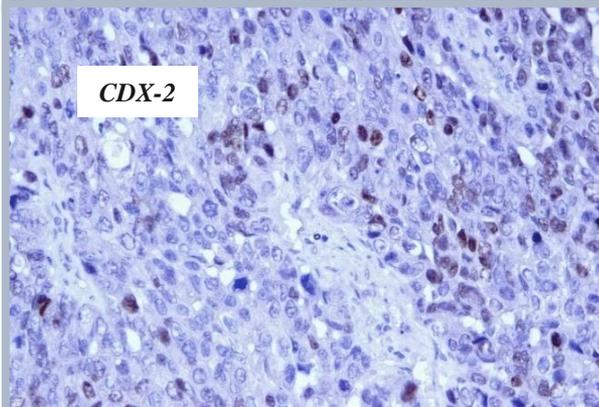
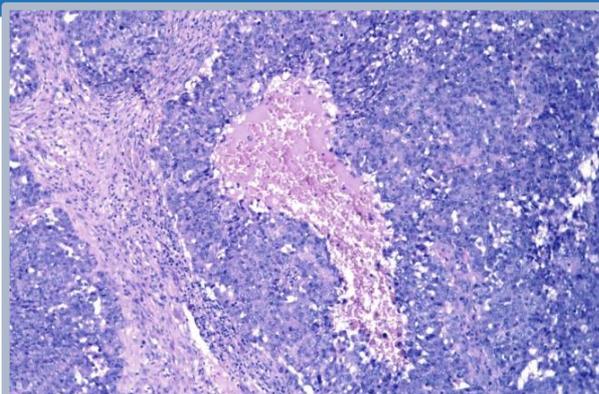


Ki67

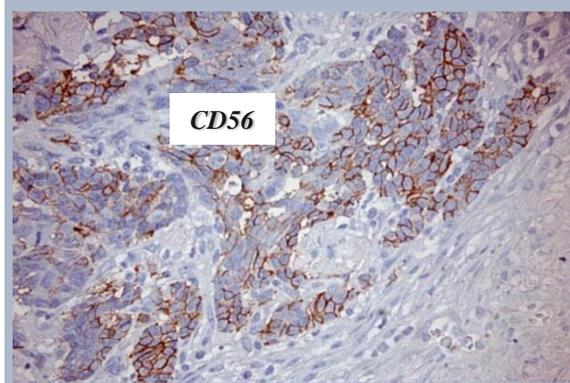
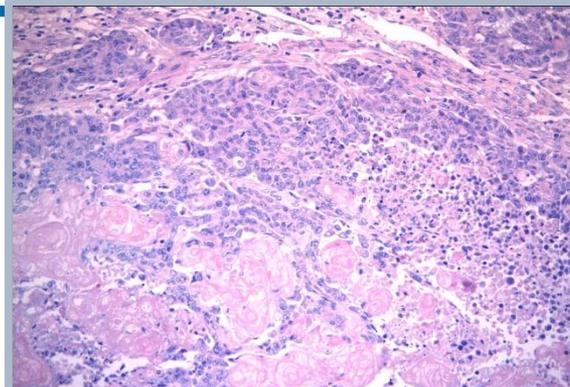
Карциноид ободочной кишки с крупноклеточным компонентом



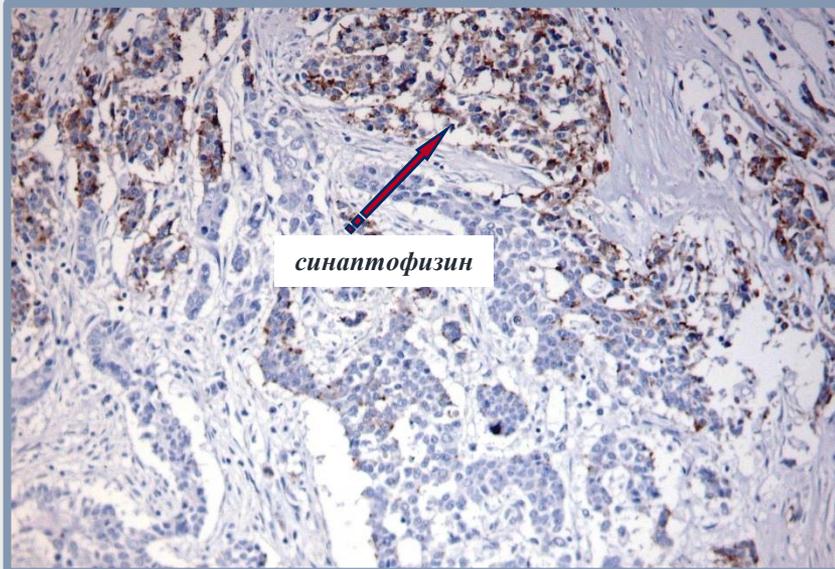
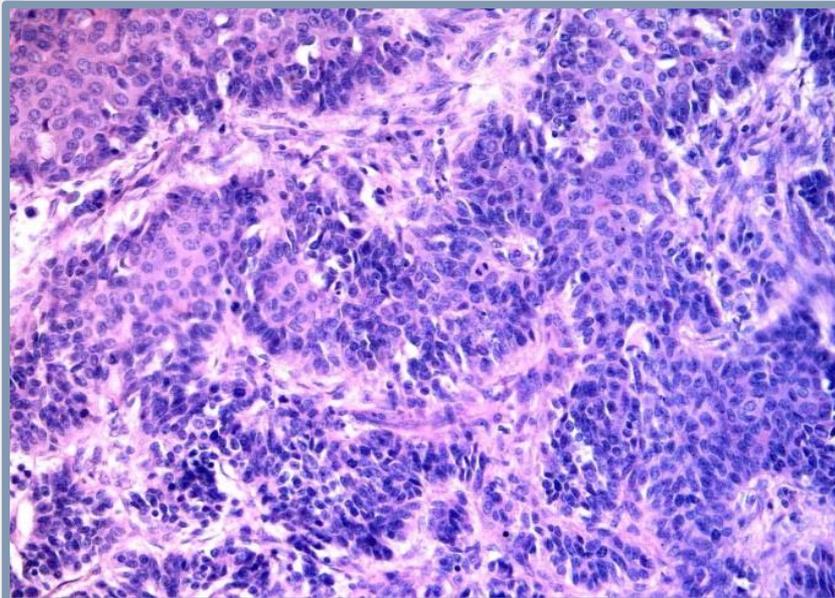
**Метастаз КК НЭК толстой
кишки в кожу височной области**



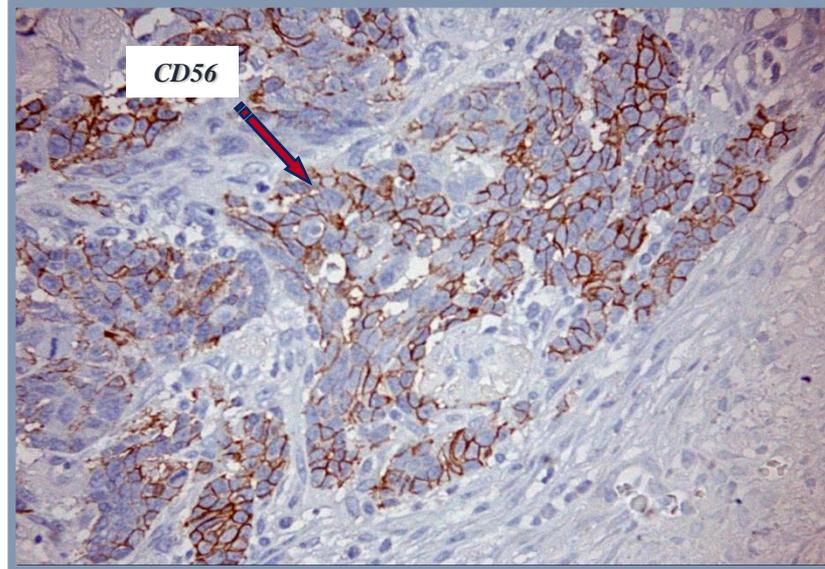
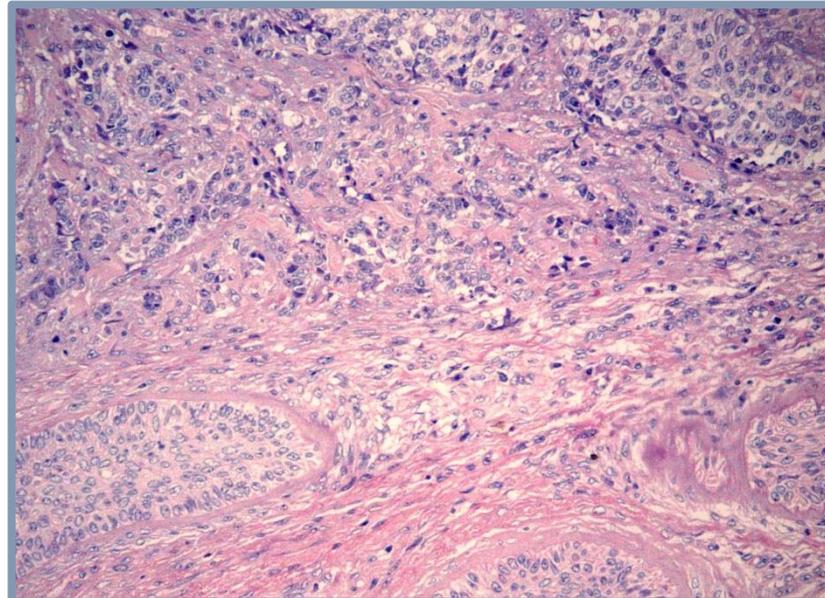
**Метастаз МК НЭК
сигмовидной кишки в
волосистую часть головы**



**Метастаз МК НЭК сигмовидной кишки
в ЛУ. Плоскоклеточная метаплазия.**



**Метастаз МК НЭК сигмовидной
кишки в волосистую часть головы**



НЭО ПРЯМОЙ КИШКИ

Классификация WHO 2010

❖ **Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО G1/G2)**

Опухоли из L-клеток (60%)

Опухоли из EC-клеток (30%)

Прочие (редко)

❖ **Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы желудка (НЭК G3)**

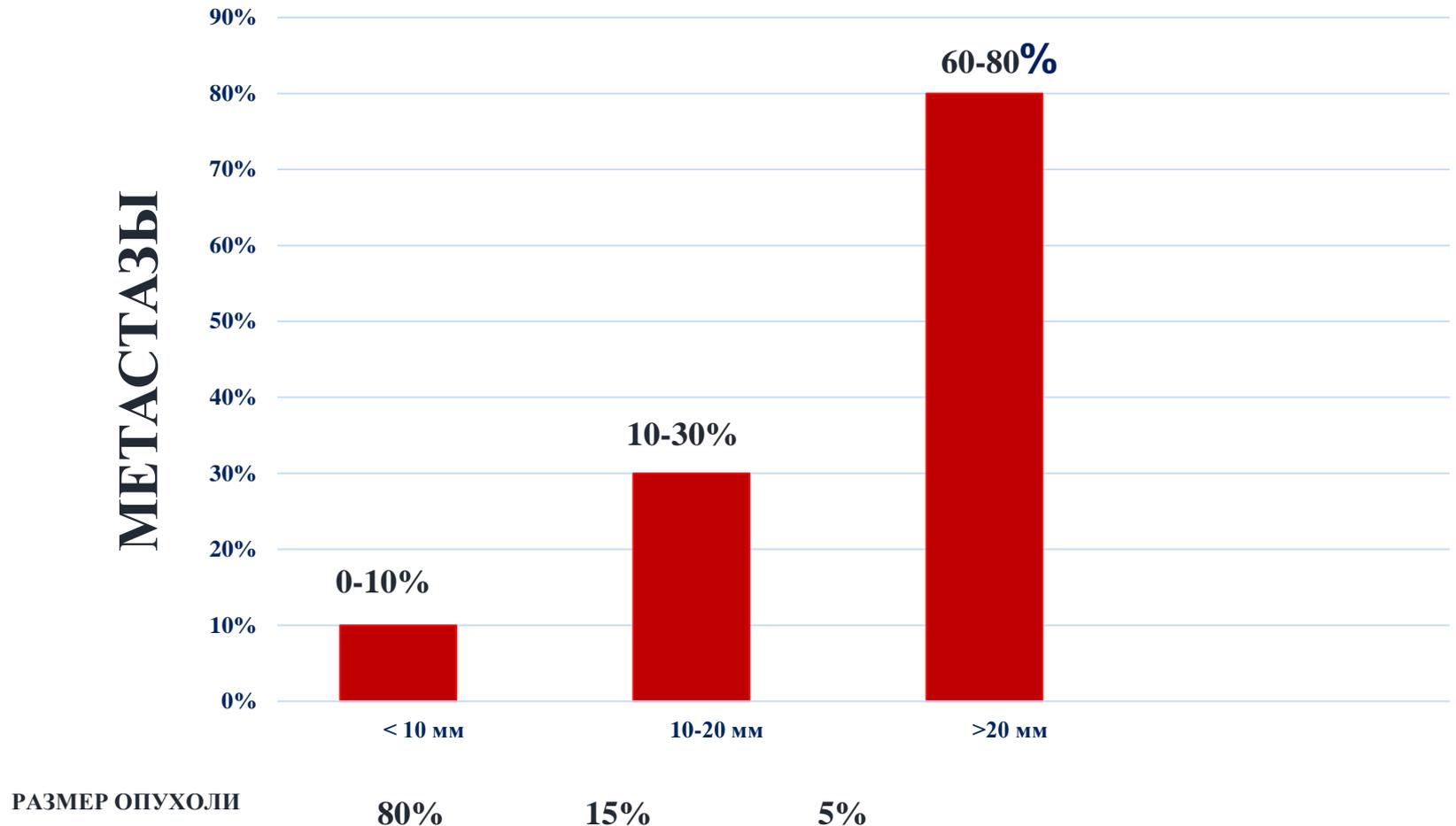
Мелкоклеточный вариант

Крупноклеточный вариант

❖ **Смешанные аденонейроэндокринные карциномы**

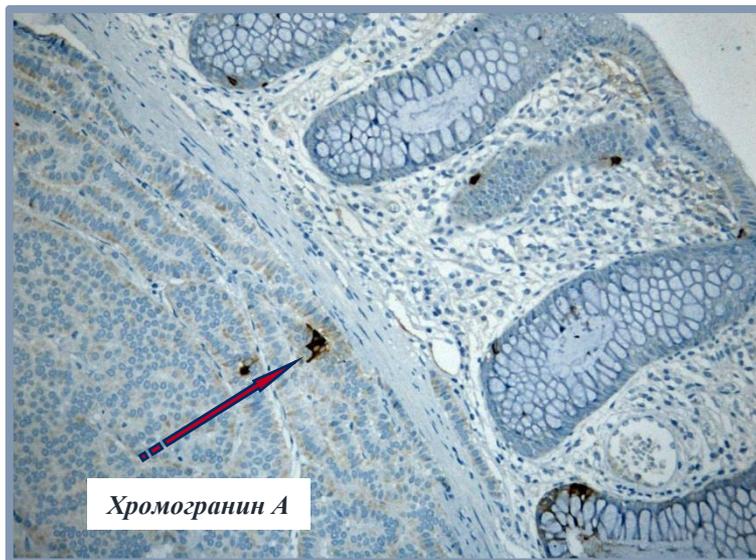
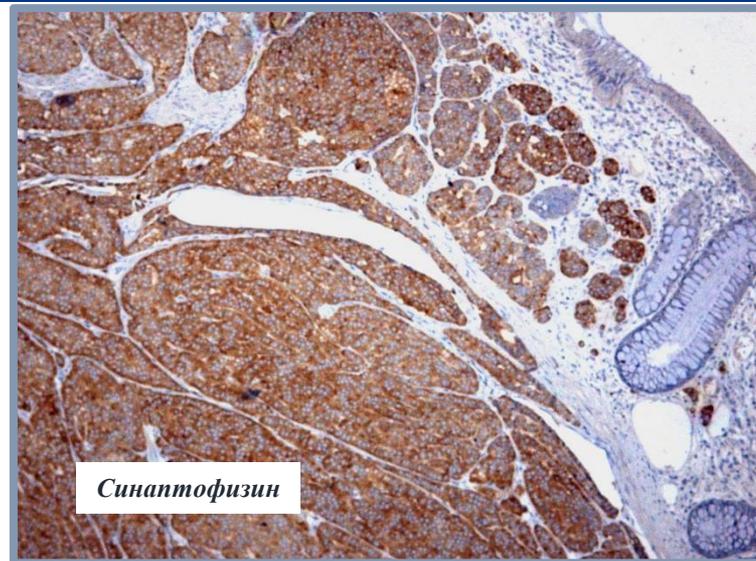
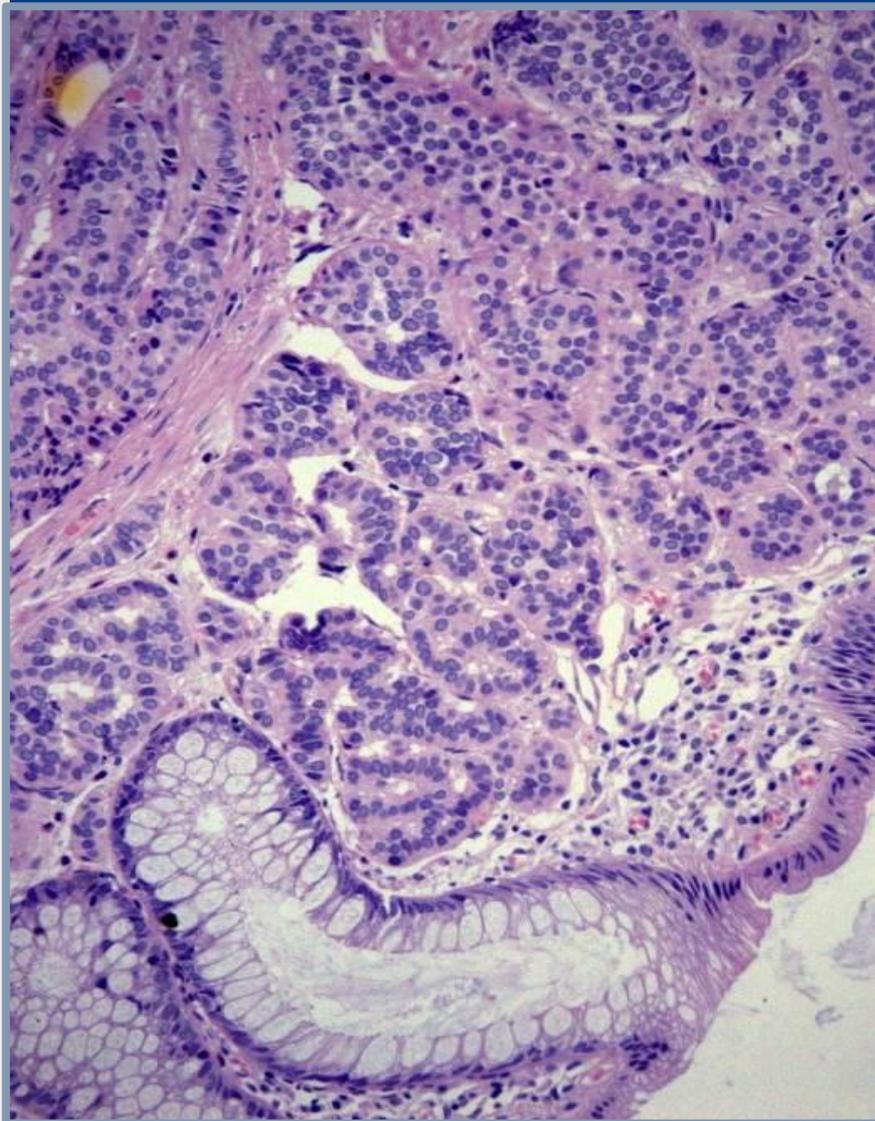
НЭО ПРЯМОЙ КИШКИ

Размер опухоли и Grade – ключевые факторы, определяющие лечебную тактику

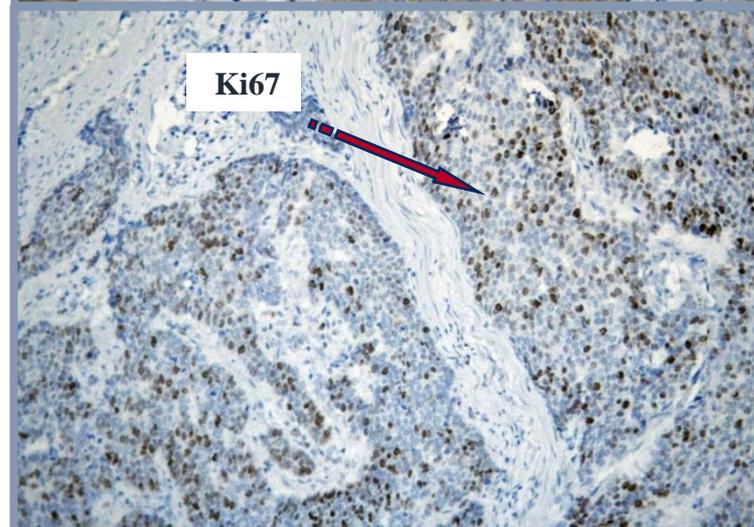
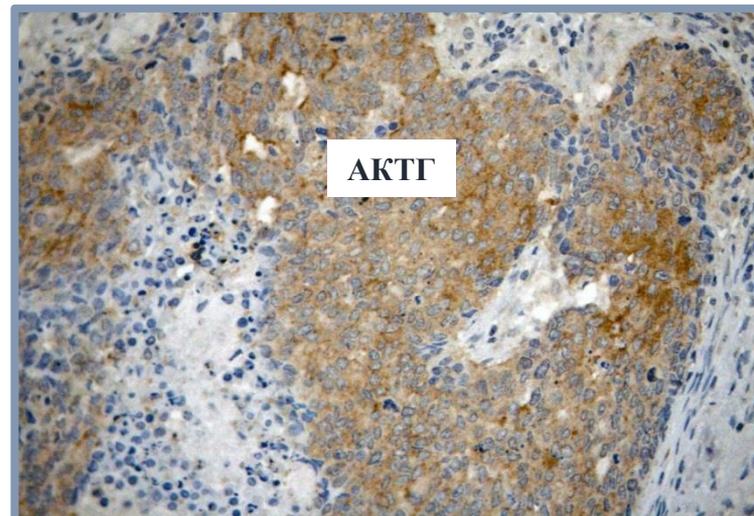
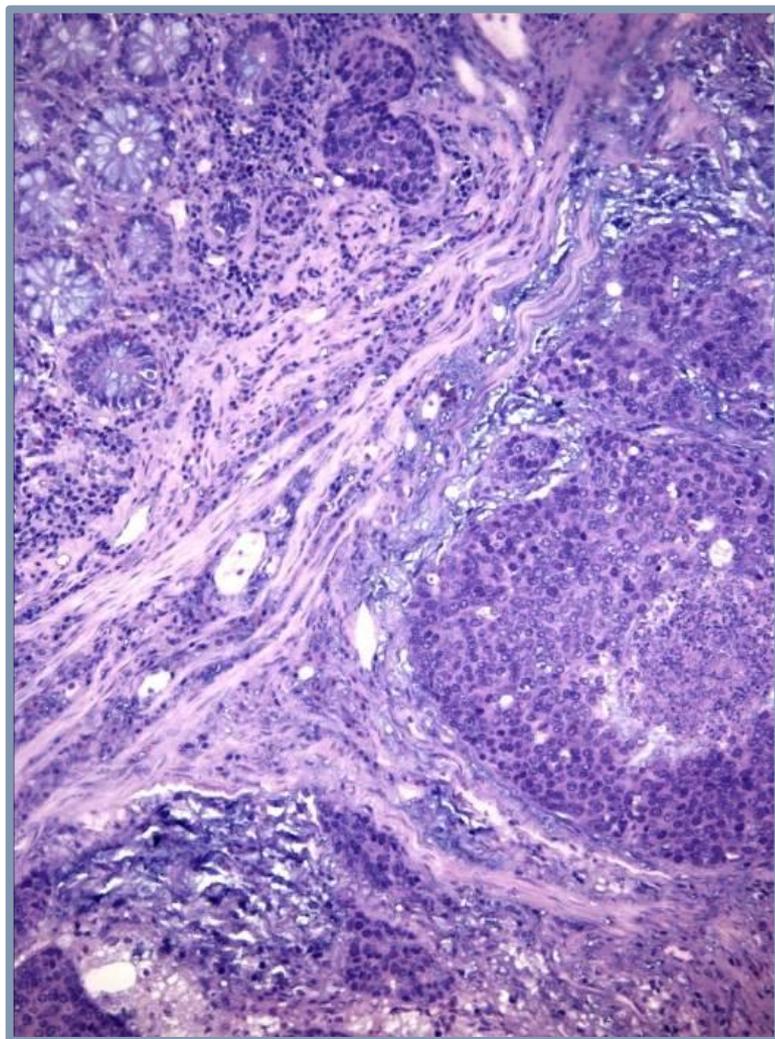


Konishi et al., 2007; Park et al., 2011; McDermott et al., 2014

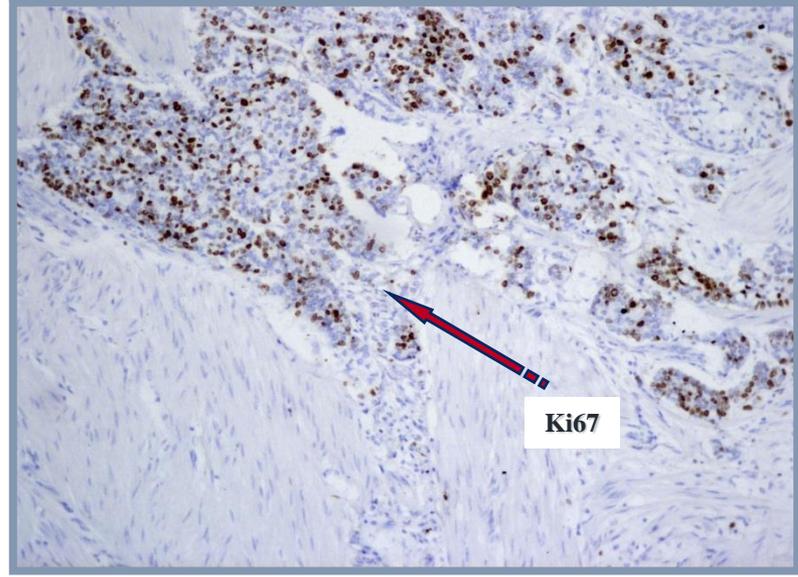
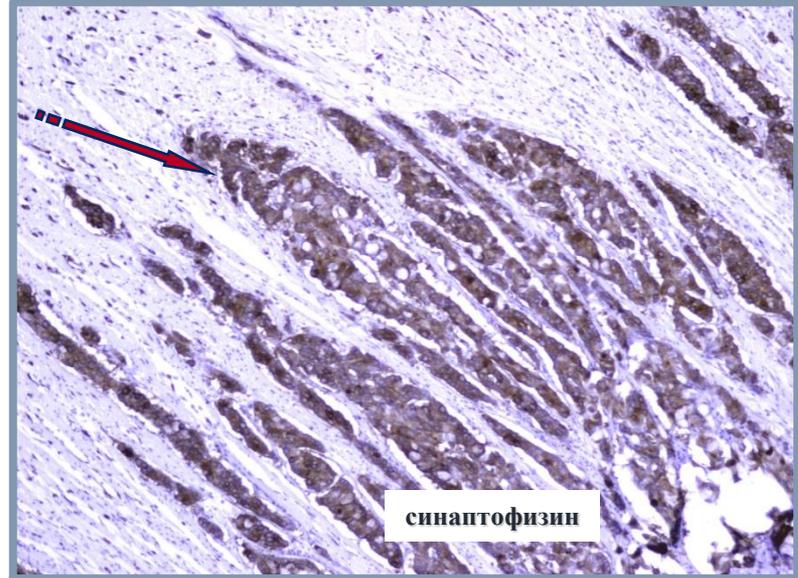
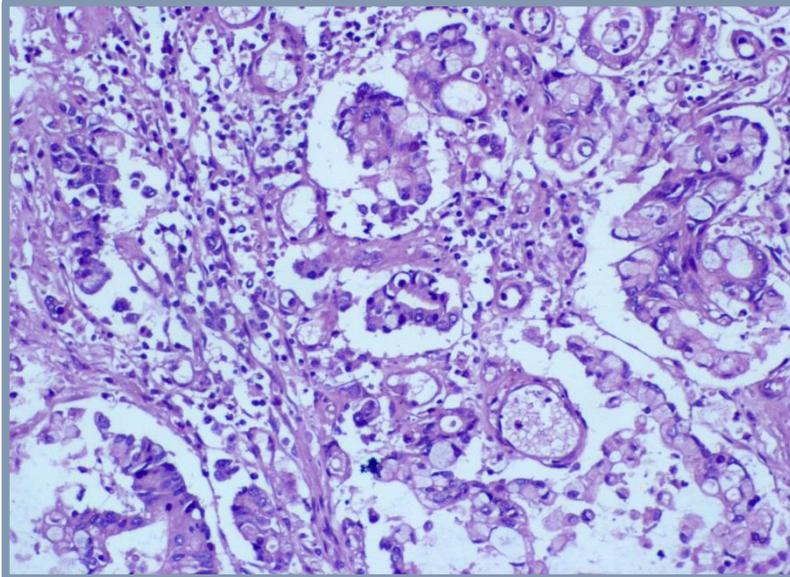
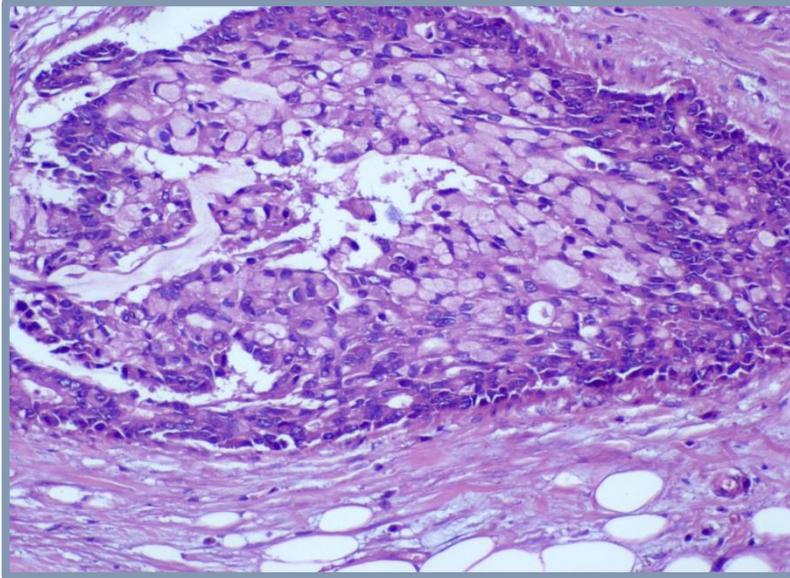
Карциноид прямой кишки в полипе



Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома прямой кишки



Бокаловидно-клеточный карциноид прямой кишки



Нейроэндокринные опухоли аппендикса

НЭО аппендикса встречаются в более молодом возрасте (30-50 лет), чем другие НЭО ЖКТ, чаще у женщин, иногда у детей.

Средний возраст пациентов 3-4 декада жизни (6-80 лет), размеры большинства опухолей менее 2,5 см.

Встречаются с частотой 0,15 случаев на 100 000 населения в год, но, скорее всего, чаще, так как не во всех случаях удаленный аппендикс полностью исследуется

Их, как правило, обнаруживают случайно при аппендэктомии, чаще всего в верхних отделах отростка, почти всегда они прорастают всю толщу мышечной стенки и окружающую жировую клетчатку.

Серотонин-продуцирующие НЭО аппендикса имеют более благоприятный прогноз, чем аналогичные опухоли подвздошной кишки, очень редко сопровождаются карциноидным синдромом, редко дают метастазы в лимфатические узлы и печень.

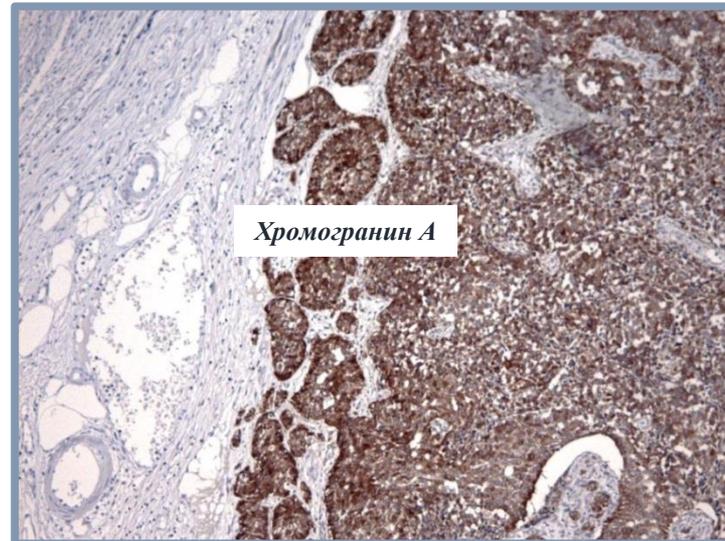
Имеют обычно альвеолярно-солидное строение, как большинство карциноидов тонкой кишки, экспрессируют серотонин и субстанцию Р, реже – энтероглюкагон.

Редко встречаются *L-клеточные опухоли аппендикса*, **размер их** более 2-3 мм, обычно они имеют трабекулярное строение, а их клетки могут продуцировать глюкагон-подобные пептиды (GLP1, GLP2, глицетин и др.) и/или РР/РҮҮ.

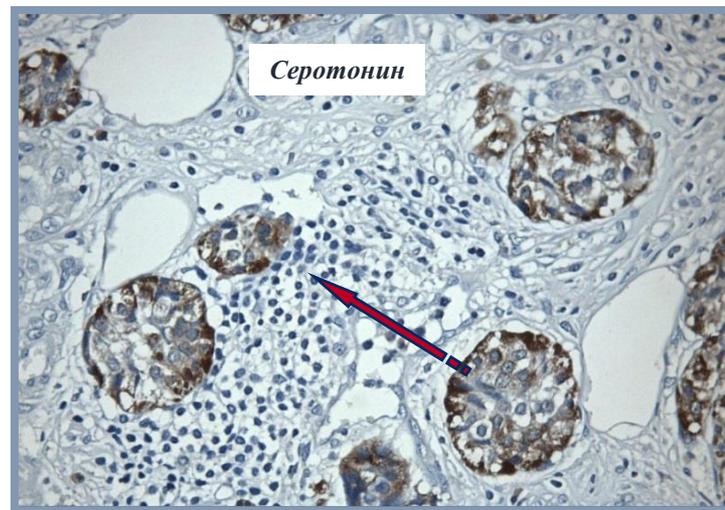
Тубулярные карциноиды аппендикса по гистологическому строению отличаются от типичных НЭО аппендикса – они образованы из коротких трабекул и иногда их принимают за высококодифференцированные аденокарциномы.

Бокаловидноклеточные карциноиды аппендикса, имеют менее благоприятный прогноз. Их клетки продуцируют много слизи и часто содержат популяцию серотонин-продуцирующих клеток.

Карциноид аппендикса

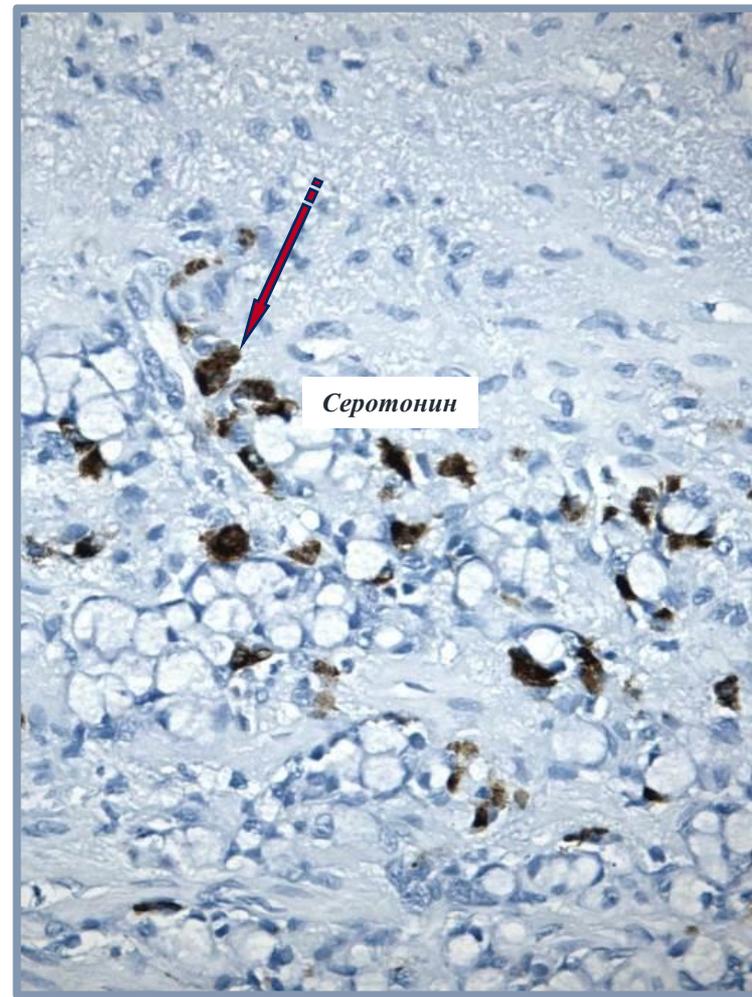
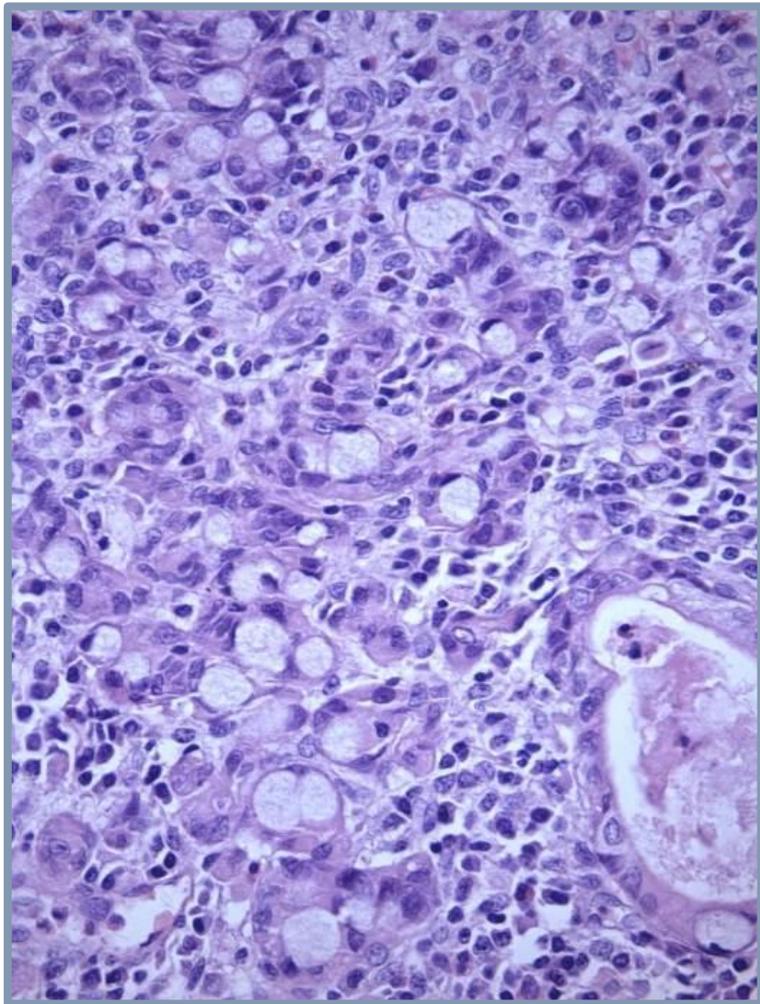


Хромогранин А



Серотонин

Бокаловидноклеточный карциноид аппендикса



Благодарю за внимание!

