

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ТРАВНОГО ТРАКТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Кривешко А.С., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Медичний центр "Універсальна клініка "Оберіг", м. Київ, Україна

Державна Наукова Установа "Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини"

Державного Управління справами, м. Київ, Україна

Ключові слова: нейроендокринні пухлини травного тракту, морфологічна діагностика, іммуногістохімічні маркери

Нейроендокринні пухлини (НЕП) є дуже складним розділом медицини. До теперішнього часу навіть численні наукові дослідження не дали змогу остаточно вирішити питання щодо біології цих пухлин, відповідно і немає завершеної і досконалої класифікації НЕП [5].

У другій половині 19 – на початку 20 сторіччя вчені вперше звернули увагу на незвичайні клітини слизової оболонки шлунка і кишечника, які забарвлювались розчином солей хрома, тому отримали назву ентерохромафінних. Також вони отримали назву клітин Кульчицького, який винайшов їх одним з перших. Feyrter також описав ці клітини як аргентафінні, тобто здатні відновлювати срібло, що було виявлено Masson. Вважали, що ці клітини виконують локальну паракринну функцію із синтезом амінів і пептидів, тому їх об'єднали в так звану дифузну ендокринну систему. В той же час була описана канцероподібна епітеліальна пухлина, що відрізнялася за гістологічною будовою від карциноми, і отримала назву "карциноід". Аргентафінні властивості цих пухлин дозволили встановити гістогенетичний зв'язок з ентерохромафінними клітинами.

Ендокринні клітини шлунково-кишкового тракту – це високоспеціалізовані епітеліоцити, які синтезують біологічно активні речовини з гормональними властивостями, що накопичуються в клітинних органелах, що отримали назву секреторних міхурців. Існує два типи секреторних міхурців – великі, з щільним ядром (LDCV – large dense core vesicle), що являють собою електроннощільні гранули ендокринної клітини, і синапсоподібні мікровезикули (SLMV – synaptic-like micro vesicle), меншого розміру, схожі на синаптичні міхурці нервових закінчень. Ендокринні клітини ШКТ традиційно класифікують згідно ультраструктурної будови LDCV. З появою метода імунного аналізу клітинних ультраструктур вдалося встановити, що різним типам LDCV відповідають різні гормони [5].

В подальшому була встановлена здатність клітин дифузної ендокринної системи захоплювати і декарбоксилувати попередники біогенних амінів (amine precursor uptake and decarboxylation, APUD). Після встановлення нейроендокриального походження APUD-клітин їх почали вважати дифузно розміщеними нейронами і назвали

нейроендокринними клітинами. Разом з тим, було доведено ендодермальне походження ендокринних клітин кишечника. Поняття "дифузна ендокринна система" замінили на "нейроендокринна система". НЕП походять з нейроендокринних клітин, які секретують специфічні продукти, що можуть виступати маркерами, оскільки специфічні для кожного типу пухлин [2].

Морфологічна діагностика НЕП базується на класифікації Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, а також на критеріях оцінки прогноза НЕП. Крім того, враховують пропозиції Європейської спільноти по вивченню НЕП (European Neuro-Endocrine Tumor Society, ENETS), що розробили додаткову систему класифікацію TNM і визначення злоякісності НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози [16, 18].

ВООЗ запропонувала єдину схему класифікації НЕП для ШКТ і підшлункової залози, яка визначає три основних категорії пухлин, незалежно від місця їх розвитку. Згідно цій класифікації виділяють 1) високодиференційовані НЕП як з доброякісною біологічною поведінкою, так і з невизначеним потенціалом злоякісності; 2) високодиференційовані нейроендокринні карциноми низького ступеня злоякісності; 3) низькодиференційовані нейроендокринні карциноми високого ступеня злоякісності, до яких відносять великоклітинні і дрібноклітинні нейроендокринні карциноми. Крім того, ВООЗ розробили класифікації, які специфічні для конкретних анатомічних локалізацій і засновані на комплексі найбільш важливих прогностичних факторів, таких як глибина інвазії, наявність метастазів, розмір первинної пухлини, інвазія кровоносних і лімфатичних судин, нейроінвазія і мітотична активність, індекс проліферації пухлинних клітин [16].

Система визначення ступеня злоякісності (Grade) запропонована із визначенням кількості мітозів, відповідно G1, G2, G3 – кількість мітозів менше 2, від 2 до 20 і більше 20, а також на основі оцінки рівня проліферативної активності пухлинних клітин – індекс Ki-67 – до 2, до 20 і більше 20. Кількість мітозів підраховують у 10 полях зору з найбільшою мітотичною активністю, результатом є середнє число мітозів. Індекс проліферативної активності Ki-67

(клон МІВ-1) встановлюють шляхом визначення частоти зафарбованих ядер у 2000 пухлинних клітин у ділянках з найбільшою проліферативною активністю. У 2010р. Grade була затверджена Американським Об'єднаним Комітетом з Онкології (AJCC) [13]. Визначення індекса Ki-67 вважається обов'язковим при вивченні білпосій метастазів і маленьких зразків тканин, коли немає можливості точного підрахунку кількості мітозів. Індекс Ki-67 є не лише показником злоякісного потенціалу пухлини, який корелює з виживанням, але й важливим критерієм у алгоритмі лікування НЕП ШКТ [9].

Останнім часом, в високорозвинених країнах, значно зросла частота виявлення НЕП серед населення. Це насамперед можна пояснити використанням сучасних методів діагностики, а також поширенням інформації про можливість виникнення цих пухлин серед лікарів, які становлять первинну ланку діагностики. Нажаль, ситуація в Україні дещо інакша – значна частина НЕП залишається нерозпізнаними через малопомітну симптоматику, недостатню інформованість і настороженість лікарів, а також низьку можливість використання специфічних методів діагностики для верифікації НЕП [1]. Одним з перспективних методів ранньої діагностики і лікування НЕП шлунка і кишечника є відеогастродуоденоскопія і відеоколоноскопія з біопсією, морфологічним підтвердженням діагнозу і подальшою ендоскопічною резекцією або підслизовою дисекцією новоутворення [4, 7, 10, 11].

На сьогоднішній день, вивчаючи особливості термінології, стадіювання і ступенів злоякісності, що запропоновані BOOЗ, ENETS, AJCC та іншими організаціями, більшість дослідників доходять висновку, що жодну з систем класифікації не можна вважати універсальною. В зв'язку з цим, провідними фахівцями були розроблені оптимальні критерії для заключення морфолога з можливістю використання їх у будь-якій сучасній класифікації НЕП. Етапи морфологічної діагностики НПП включають гістологічну і імуногістохімічну (ІГХ) оцінку пухлини [19].

До основних гістологічних критеріїв відносяться: розміри первинної пухлини, глибина інвазії, інвазія кровеносних і лімфатичних судин; нейроінвазія; мітотична активність; наявність метастазів. Згідно з вимогами BOOЗ, необхідно також описувати фонові і супутні зміни в органах, де діагностовані НЕП – гастрит, атрофію слизової оболонки, кишкову метаплазію в шлунку; хронічний панкреатит, мікроаденоматоз панкреатичних островців, тощо [16].

Донедавна для ідентифікації нейроендокринних клітин і НЕП застосовували гістохімічні методики імпрегнації сріблом: використовували здатність ендокринних клітин відновлювати іони срібла за відсутності (аргентафінність, забарвлення за Masson) або при додаванні відновників (аргірофільність, забарвлення за Grimelius) [5]. Ці методики продовжують залишатися ефективними, однак на сьогоднішній день їх практично повністю замінили імуногістохімічні методи, тому далі детально зупинемося на імуногістохімічних методах діагностики, їх основних принципах та підборі специфічних маркерів.

Імуногістохімічні методи на сьогоднішній день є обов'язковою частиною гістологічних досліджень, оскільки лише вони забезпечують специфічну візуалізацію лока-

лізації певного антигену. Імунофенотипові ознаки малігнізації з'являються значно раніше, ніж загальноприйняті гістологічні ознаки, що може бути використане для більш достовірного виявлення пухлинного росту та прогнозування рецидиву [12, 20].

Суть ІГХ-методу полягає у проведенні на звичайному гістологічному зрізі реакції антиген-антитіло, при цьому антитіло мітять флюорохромом, або ферментом, який виявляється за допомогою гістохімічної реакції. Моноклональні антитіла виробляються окремими клонами плазматичних клітин. Після імунізації тварин (зазвичай миші та кролі), із селезінки та лімфатичних вузлів видаляють В-лімфоцити та з'єднують їх з клітинами несекретуючої мишачої мієломи, як наслідок отримують антитіло продукуючу гібридому, яка здатна продукувати велику кількість моноклональних антитіл з специфічними характеристиками (дану теорію запропоновано в 1975 році Келлером та Мільштейном). Даний метод дає можливість оцінити не лише наявність антигену, що досліджується, але його кількість, розподіл в гістологічному препараті [3].

Якщо потрібний антиген міститься в тканині, що досліджується, то створений комплекс антиген-антитіло вкаже на його локалізацію. Як антиген може виступати практично будь-який клітинний або тканинний компонент: структурні білки клітин, поверхневі глікопротеїни лімфоцитів, рецептори гормонів, ростові фактори та їхні рецептори, колаген, онкопротеїни, вірусні білки та ін. Дані антигени прийнято називати пухлинними маркерами [6]. Маркери можна умовно поділити на дві групи:

Маркери, що використовуються для діагностики

1. Нейроендокринні маркери (хромогранін А, синаптофізин, НСЕ)
2. Епітеліальні маркери
3. Органоспецифічні маркери

Маркери, що визначають потенціал злоякісності

1. Маркери апоптозу (протоапоптотичного білка p53, інгібітору апоптозу, Bcl-2)
2. Визначення мітотичного індексу (Ki-67)
3. Маркери адгезії (CD-56)

Перша група маркерів, які використовуються для верифікації НЕП – це антитіла до загальних нейроендокринних маркерів, а саме синаптофізин, хромографін А, нейронспецифічна енолаза (NSE), бомбезин та інші [6].

Хромогранін А (Cg A) – загальний нейроендокринний маркер, найбільш відомий білок сім'ї гранінів, кислих секреторних глікопротеїнів, які містяться разом з пептидними гормонами в гранулах ендокринних та нейроендокринних клітин. Визначення рівня CgA використовується як для первинної діагностики, так і в ролі індикатора зміни активності пухлини, для прогнозу перебігу захворювання [5, 6, 14]. Синаптофізин (Syn) – маркер дрібних везикул з нейтротрансмітерами, це трансмембранний глікопротеїд (p38), який присутній в нейроендокринних клітинах. Його роль полягає в формуванні синаптичних везикул, а також вивільнення нейротрансмістера [3, 5, 15]. Нейронспецифічна енолаза (NSE) – маркер цитоплазматичних протеїнів. Визначається у великій кількості в нейронах та нейроендокринних клітинах, а також в пухлинних клітинах, які утворилися внаслідок мутації цих клітин [6, 17].

Провідним фактором як в механізмі злоякісної трансформації клітин, так і в біологічній поведінці вже в утвореній пухлині, є проліферативна активність. Основним маркером проліферації є антиген Ki-67, який є негістоновим білком та експресується майже у всіх фазах клітинного циклу, тому відображає величину проліферативного пулу. Для визначення проліферативного індексу використовують клон MIB-1. Визначається відсоток мічених клітин пухлини в ділянках з найбільшою ядерною експресією. За результати ІГХ досліджень отримують забарвлення ядер в коричневий колір, з більш інтенсивне забарвленням ядерець, а також чітке фарбування мітотичних фігур [9].

Збільшення розмірів пухлини супроводжується зниженням експресії адгезивних молекул. Це підтверджує концепцію про вплив зниження експресії адгезивних молекул на пухлинну прогресію та метастазування. НЕП характеризуються підвищеною експресією CD56 (молекула нейроадгезії, яка бере участь в міжклітинних взаємодіях).

Одним з найважливіших молекулярних маркерів є фосфопротейн p53 – продукт гена – супресора TP53, який локалізується на короткому плечі 17 хромосоми. P53 виконує три основні функції: регуляція клітинного циклу, індукція апоптозу, стабілізація геному. Порушення діяльності клітинного циклу пов'язане з порушенням діяльності p53, і як наслідок – розвиток неоплазії [6].

Нещодавно вчені провели дослідження та визначили залежність ступеня експресії AMACR від стадії розвитку НЕП. AMACR – цитоплазматичний ензим, який грає основну роль в бета-окисленні розгалужених ланцюгів жирних кислот [8]. Було встановлено кореляцію між рівнем експресії AMACR, Ki-67 та p53 та потенціалом злоякісності пухлини NET G1 (neuroendocrine tumor), NET G2 та NEC (neuroendocrine carcinoma) (Табл. 1, Рис. 1).

Тому, для визначення відмінності NEC від NET можна застосовувати p53 та Ki-67, а AMACR дає можливість диференціювати не лише NEC від NET, але й NET G1 та NET G2.

Базуючись на даних ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) [13, 18] маємо чітку класифікацію НЕП, яка базується на методах ІГХ (Табл. 2).

Отже, на основі цих даних, можемо чітко встановити відмінності в класифікації: NET G1 – високодиференційо-

вані пухлини з низьким ступенем злоякісності: високою експресією хромограніну А, синаптофізину, мітотичний індекс (MI) <2 та проліферативна активність (Ki-67) <20, висока експресія CD 56, низька експресія BCL-2 та p53, AMACR не експресує.

NET G2 – високодиференційовані пухлини з середнім ступенем злоякісності, високою експресією хромограніну А, синаптофізину, мітотичний індекс 2-20 та проліферативна активність 2-20, помірною експресією CD 56, помірною експресією BCL-2 та p53, експресія AMACR більше 60%.

NEC – низькодиференційовані злоякісні пухлини з високим ступенем злоякісності, слабкою експресією хромограніну А, але експресія синаптофізину залишається на рівні більше 70%, мітотичний індекс >20 та проліферативна активність >20, низька експресія CD 56, висока експресія BCL-2 та p53. Основною відмінністю є висока експресія AMACR – 90%, а також інвазія судин та нервових стовбурів, наявність некрозів, виражений ядерний поліморфізм, великі розміри пухлини, віддалене метастазування.

На базі “Медичного центру “Універсальна клініка “Оберіг” за 2009–2014 рр. було діагностовано 14 випадків НЕП ШКТ різної локалізації: шлунок, дванадцятипала кишка, клубова кишка, апендикс, ободова, пряма кишка, підшлункова залоза. В усіх випадках було проведено імуногістохімічні дослідження. Більшість пухлин шлунково-кишкового тракту були видалені мініінвазивними ендоскопічними методами [7], решта пухлин – шляхом лапароскопічних оперативних втручань. Наводимо результати власних морфологічних досліджень окремих НЕП.

Випадок пухлини шлунка у пацієнтки 49 років. НЕП була діагностована ендоскопічно, діагноз був підтверджений гістологічно після проведення ІГХ; було проведено ендоскопічне дослідження, після чого пухлина розміром 1,2 см в діаметрі видалена мініінвазивним способом шляхом ендоскопічної резекції. Після гістологічного дослідження всієї видаленої пухлини були знайдені ділянки інвазії кровоносних судин, таким чином пухлина була віднесена до NEC (Рис. 2, 3).

Випадок НЕП апендикса у пацієнтки 53 років. Пухлина була видалена лапароскопічно. Після гістологічного дослідження було встановлено, що просвіт апендиксу повністю заповнений пухлиною, що інфільтрує м'язовий шар. Пухлина побудована з папілярних, солідних і трабекулярних структур, що утворені клітинами з невеликою кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра пухлинних клітин містять дрібногранулярний хроматин, мітози не виявляються. (Рис. 4). Для підтвердження діагнозу та встановлення ступеня злоякісності пухлини виконане ІГХ, за результатами якого пухлинні клітини позитивні на за-

Таблиця 1.
Експресія Ki-67, p53 та AMACR
при різному ступені злоякісності пухлини

Пухлина	Ki-67	P53	AMACR
NET G1	1,7%	0%	0%
NET G2	7,2%	0%	66,7%
NEC	67,1%	66,7%	90,2%

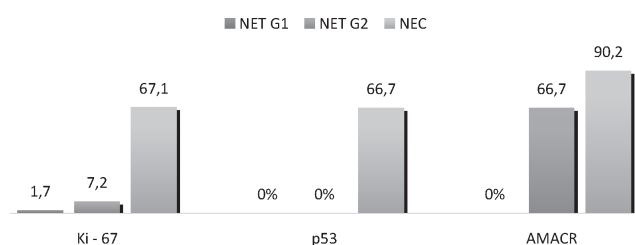


Рис. 1. Експресія Ki-67, p53 та AMACR в НЕП.

Таблиця 2.
Класифікація нейроендокринних пухлин

Ступінь злоякісності	MI	Ki-67	Діагноз
G1	<2	<2	NET G1
G2	2-20	3-20	NET G2
G3	>20	>20	NEC

гальні цитокератини у вигляді точок в цитоплазмі або перинуклеарного кільця, всі клітини пухлини сильно позитивні на CD56, хромогранін А, синаптофізин (Рис. 5), що свідчить про нейроендокринне диференціювання пухлини. При забарвленні на проліферативні маркери позитивними на Ki-67 виявилось менше 2% клітин пухлини (Рис. 6). Така проліферативна активність характерна для нейроендокринної пухлини G1 (типового карциноїду).

Випадок НЕП підшлункової залози у пацієнтки 43 років. Пухлина 1,5см в діаметрі, видалена лапароскопічно. Гістологічно побудована переважно у вигляді трабекулярних структур; ядра пухлинних клітин містять дрібногранулярний хроматин типу “солі з перцем”; мітичний індекс виявився < 2. При ІГХ всі клітини пухлини різко позитивні на хромогранін А і синаптофізин; позитивними на Ki-67 виявилось до 20% клітин.

Висновки. 1) Діагностика нейроендокринних базується на використанні імуногістохімічних методів, які дозволяють підтвердити біологічну природу пухлини, оцінити ступінь її злоякісності, що впливає на подальшу тактику лікування та прогноз хвороби. 2) Лише використання певного набору маркерів, які доповнюють один одного, що дозволяє визначити ступінь злоякісності пухлини. 3) Найбільш інформативним є використання таких маркерів як хромогранін А, синаптофізин, CD 56, Ki-67, p53 та AMACR.

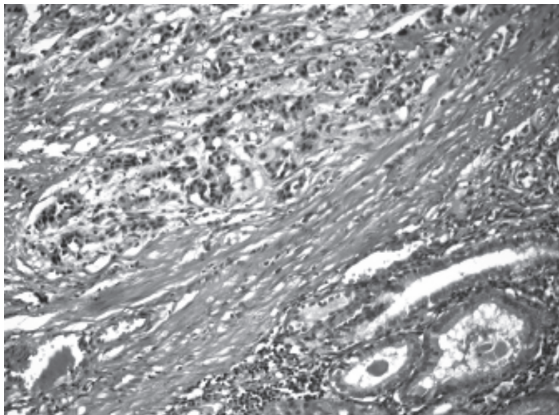


Рис. 2. НЕП шлунка (NEC).
Забарвлення гематоксином – еозином. Збільшення x200.

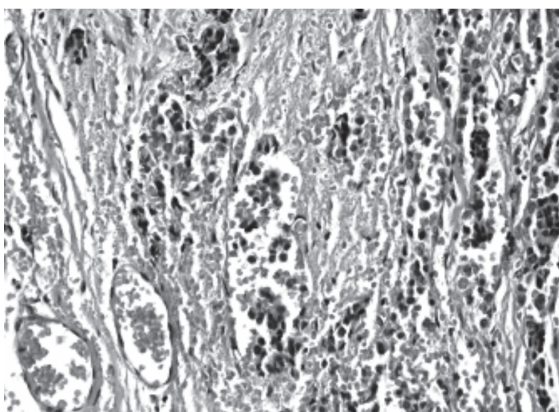


Рис. 3. НЕП шлунка (NEC) – інвазія кровоносних судин.
Забарвлення гематоксином-еозином. Збільшення x400.

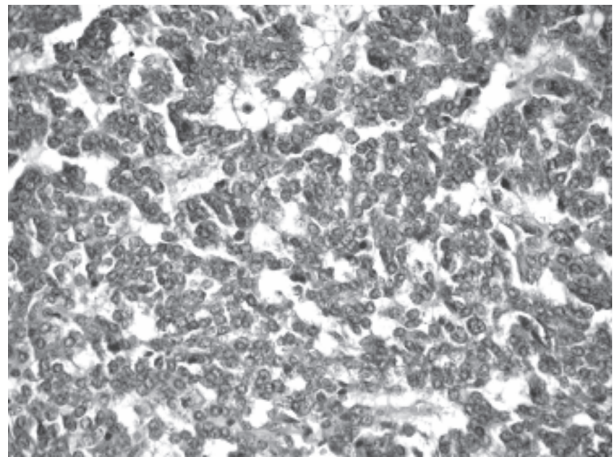


Рис. 4. НЕП апендикса.
Забарвлення гематоксином – еозином. Збільшення x400.

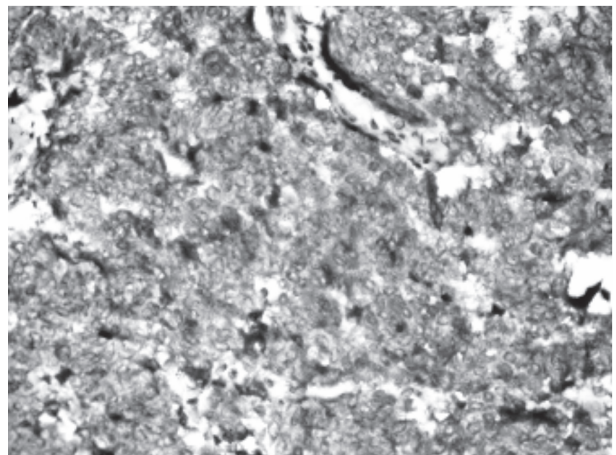


Рис. 5. НЕП апендикса. ІГХ. Синаптофізин +++.
Збільшення x400.

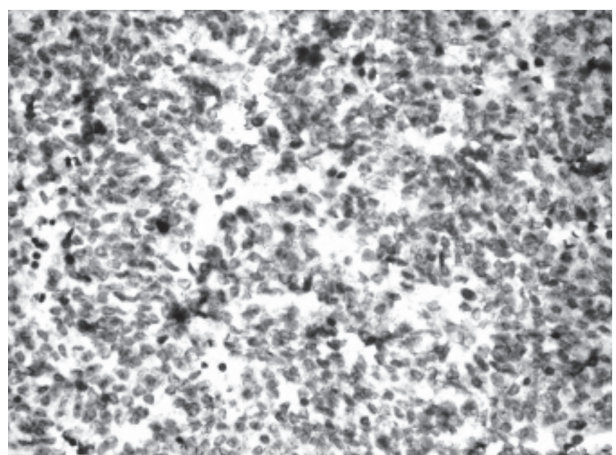


Рис. 6. НЕП апендикса. ІГХ. Ki-67 <2. Збільшення x400.

Перспективою подальших досліджень вважаємо пошук і обґрунтування доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності НЕП.

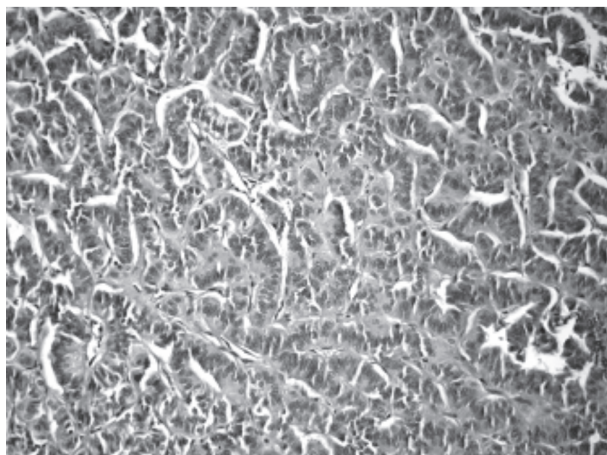


Рис. 7. НЕП підшлункової залози – пухлина у вигляді трабекулярних структур. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Збільшення $\times 200$.

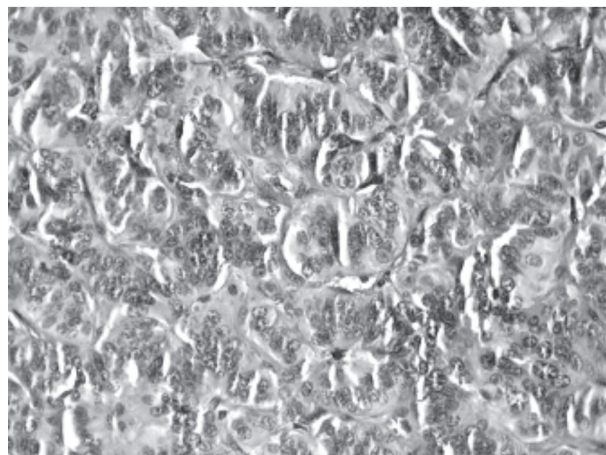


Рис. 8. НЕП підшлункової залози. Розподіл хроматину в ядрах у вигляді малюнка “сіль і перець”. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Збільшення $\times 1000$.

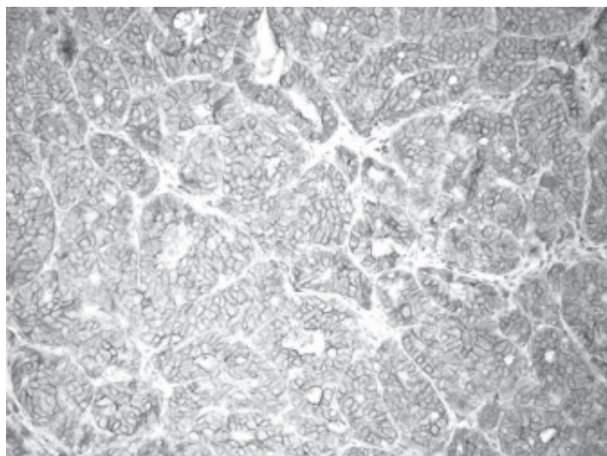


Рис. 9. НЕП підшлункової залози. ПГХ. Хромогранін +++. Збільшення $\times 400$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грабовий А.Н. Основы морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей / А.Н.Грабовой // Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология. – 2011. – №1. – С
2. Гуревич Л.Е. Морфологическая диагностика нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта / Л.Е.Гуревич // Прак. рекомендації. – 2009. – Москва, 30с.
3. Иммуногистохимические методы: руководство / George L. Kumar, Lars Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
4. Курик О.Г. Нейроэндокринні пухлини (карциноїди) шлунка і кишечника – рання діагностика і мініінвазивні ендоскопічні втручання / О.Г.Курик, В.О.Яковенко, В.В.Баздирев, Л.В.Боднар // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 1. – с. 58-64.
5. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Перевод с англ. / Под ред. Martin Caplin, Larry Kivols / М.: Практическая медицина, 2010. – 224 с.
6. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Райхлина. Изд. 4-е издание, доп.и перераб. – Казань, 2012. – 624с.
7. Яковенко В. О. Ендоскопічна резекція слизової оболонки і підслизова дисекція нейроендокринних пухлин травного каналу / В.О. Яковенко, О.Г. Курик // Клінічна хірургія. – 2014. – № 5. – С. 9-11.
8. Annenkov A. Alpha-methylacyl-coenzyme A racemase expression in neuroendocrine neoplasms of the stomach / A. Annenkov,

K. Nishikura, K. Domori, Y. Ajioka // Virchows Arch. – 2012. – Vol. 461. – P. -169-175. DOI 10.1007/s00428-012-1272-5.

9. Jamali M. Predicting prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining // M. Jamali, R. Chetty // Endocr. Pathol. – 2008. – Vol. 19. – P. 282-288. doi: 10.1007/s12022-008-9044-0.

10. Kim G.U. Clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors d” 10 mm following endoscopic Resection // G.U. Kim, K.J. Kim, S.M. Hong [et al.] // Endoscopy. – 2013. – Vol. 45(12). – P. 1018-23. doi: 10.1055/s-0033-1344860.

11. Kim S.H. Endoscopic treatment of duodenal neuroendocrine tumors // S.H. Kim, C.H. Park, H.S. Ki [et al.] // Clin. Endosc. – 2013. – Vol. 46(6). – P. 656-661. doi: 10.5946/ce.2013.46.6.656.

12. Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // D.S. Klimstra, I.R.Modlin, N.V. Andrew [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. – 34. – P. 300-313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447.

13. Kloppel G. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas a statement / G. Kloppel, G. Rindi, A. Perren [et al.] // Virchows Arch. – 2010. –Vol. 456. – P. 595-97. . doi: 10.1007/s00428-010-0924-6.

14. Li T-T. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors / T.-T. Li, F. Qiu, Z.R. Qian [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 118-125. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.118.

15. Modlin I.M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / I.M.Modlin, K.Oberg, D.C. Chung [et al.] // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 61-72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.

16. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of digestive system. Eds. Bosman FT, Carneiro F, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Ed. pp13-14, IARC, Lyon, 2010.

17. Oberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors / K.E. Oberg // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 7. – P. 73-80/ doi:10.1093/annonc/mdg290.

18. O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers / D.O'Toole, A.Grossman, D. Gross [et al.] //Neuroendocrinology. – 2009. – Vol. 90. – P. 194-202. DOI: 10.1159/000225948.

19. Ramage J.K. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) / J.K. Ramage, A. Ahmed, J. Ardill [et al.] // Gut. – 2012. –Vol. 61. – P. 6-32. Doi:10.1136/gutjnl – 2011-300831.

20. Scherubl H. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms / H. Scherubl, R.T. Jensen, G. Cadiot [et al.] //World J. Gastrointest Endoscopy. – 2011. – Vol 3 (7). – P. 133-139. Doi:10.4253/wjge.v3.i7.133.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

*Кривешко А.С., Курик Е.Г.,
Яковенко В.А., Баздырев В.В.*

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Медицинский центр "Универсальная клиника
"Обериг", г. Киев, Украина
ГНУ "Научно-практический центр
профилактической и клинической медицины" ГУД,
г. Киев, Украина*

Резюме. Нейроэндокринные опухоли (НЭП) пищеварительного тракта на сегодняшний день являются актуальной проблемой. В диагностике НЭП решающее значение имеет морфологическое исследование, что в дальнейшем имеет важное значение для выбора лечебной тактики. Морфологическая диагностика НЭП базируется на классификации ВОЗ и на критериях оценки прогноза НЭП. Основным в морфологической диагностике НЭП является иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием маркеров, позволяющих установить нейроэндокринную природу опухоли и маркеров, определяющих потенциал злокачественности опухоли. Проведенный анализ современных литературных публикаций, посвященных диагностике НЭП, позволил сделать выводы, что для верификации НЭП целесообразно использовать сочетание таких иммунных маркеров, как хромогранин А, синаптофизин, CD 56, а для определения пролиферативной активности - Ki-67, p53 и AMACR. На сегодняшний день, с учетом данных иммуногистохимического исследования, НЭП классифицируют на :1) высокодифференцированные опухоли с низкой степенью злокачественности NET G1; 2) высокодифференцированные опухоли с промежуточной степенью злокачественности, NET G2; 3) низкодифференцированные опухоли с высокой степенью злокачественности (нейроэндокринные карциномы, NEC).

Приведено три случая морфологической диагностики НЭП желудка, аппендикса и поджелудочной железы из собственной практики.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли пищеварительного тракта, морфологическая диагностика, иммуногистохимические маркеры.

MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE DIGESTIVE TRACT (REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN DATA)

*A.S. Kriveshko, O.G. Kuryk,
V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev*

*Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine
Medical Centre "Oberig", Kiev, Ukraine
DNU "Scientific and Practical Centre of Preventive
and Clinical Medicine" SAD, Kiev, Ukraine*

Summary. Neuroendocrine tumors (NET) of the digestive tract are a very important problem at now. Morphological study is main in the diagnosis of NET and further treatment strategy. Morphological diagnosis of NET is based on the WHO classification and evaluation criteria of prognosis NET. The main in morphological diagnosis of the NET is immunohistochemistry (IHC) using markers to establish the nature of neuroendocrine tumor, and markers for determining the potential malignancy. The analysis of contemporary literary publications devoted to the diagnosis of NET, led to the conclusion that verification of the NET is advisable to use a combination of immune markers such as chromogranin A, synaptophysin, CD 56, and for identify the proliferative activity - Ki-67, p53 and AMACR. To date, according to immunohistochemical study, NET classified as follows: 1) highly differentiated tumors with low-grade of malignancy, NET G1; 2) highly differentiated tumors with an intermediate degree of malignancy, G2; 3) poorly differentiated tumors with a high degree of malignancy (neuroendocrine carcinoma, NEC). It is shown three cases of morphological diagnosis NET stomach, appendix and pancreas appendix from own practice.

Key words: neuroendocrine tumors of the digestive tract, morphological diagnostics, immunohistochemical markers.