

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

УДК 617.55—006=07—08:576.31

Поступила 25.12.2009 г.



Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. отделением диагностики опухолей¹;
Н.Е. Кушлинский, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической биохимии¹;
С.Б. Поликарпова, к.м.н., доцент кафедры онкологии²;
А.С. Ожерельев, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей¹;
Е.А. Смирнова, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии опухолей человека¹;
Л.Е. Гуревич, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии³

¹ НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва;

³ МОНКИ им. Н.Ф. Владимирского, Москва

Представлены данные морфологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований 135 нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Показано, что наиболее информативными морфологическими факторами неблагоприятного прогноза течения заболевания являются низкая степень дифференцировки опухоли, выраженная дисконплексація, клеточный и ядерный полиморфизм и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Наиболее информативным ультраструктурным признаком в прогностическом аспекте является соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток в опухоли. Иммуногистохимическое исследование обязательно для данного вида опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, морфологические факторы прогноза, электронно-микроскопическое исследование, иммуногистохимическое исследование.

English

Clinicomorphological parallels of the abdominal cavity and retroperitoneal space organ neuroendocrine tumors

D.V. Komov, M.D., professor, head of the tumor diagnosis department¹;
N.E. Kushlinsky, corresponding member of the RAMS, M.D., professor, head of a clinical biochemistry laboratory¹;
S.B. Polycarpova, c.m.s., assistant professor of the oncology chair²;
A.S. Ozhereliev, M.D., the leading scientific worker of the tumor diagnosis department¹;
E.A. Smirnova, B.D., the leading scientific worker of the human tumor pathologic anatomy department histochemistry and electronic microscopy laboratory¹;
L.E. Gurevich, B.D., the leading scientific worker of a pathologic anatomy department³

¹ SRI of a clinical oncology of the N.N. Blokhin ROSC of the RAMS, Moscow;

² I.M. Sechenov Moscow medical academy, Moscow;

³ N.F. Vladimirsky MRSRCI, Moscow

Для контактов: Поликарпова Светлана Борисовна, тел. раб. 8(495)324-19-24, тел. моб. 8(495)743-40-87; факс 8(495)324-72-48.

The morphological, electronic and microscopic and immunohistochemical investigation data of 135 abdominal cavity and retroperitoneal space organ neuroendocrine tumors is presented. It is demonstrated, that a low degree of a tumor differentiation, an expressed discomplexation, a cellular and nuclear polymorphism and metastases in the regional lymph nodes are the more informative morphological factors of a disease flow unfavorable prognosis. A ratio of differentiated and non-differentiated cells in a tumor is a more informative ultrastructural sign in a prognosis. An immunohistochemical investigation is obligatory for the given type of tumors.

Key words: neuroendocrine tumor, morphological factors of prognosis, electronic and microscopic investigation, immunohistochemical investigation.

Среди многообразия злокачественных опухолей выделяется группа новообразований различной локализации, способных синтезировать биогенные амины и многочисленный класс пептидных гормонов, источником которых являются клетки диффузной эндокринной системы, — нейроэндокринные опухоли (НЭО).

В зависимости от гистологического строения, локализации и типа синтезируемого гормона различают следующие НЭО: карциноиды, феохромоцитомы, параганглиомы, хемодектомы, инсулиномы, гастриномы, соматостатиномы, виломы, глюкагономы и т.д. [1].

По данным литературы, в 12% случаев НЭО оказываются нефункционирующими, долго растут без характерной симптоматики и почти в 60% случаев выявляются с опозданием, когда уже имеются отдаленные метастазы. Опухолевые клетки не реагируют ни на один из известных иммуногистохимических (ИГХ) маркеров. В этом случае электронно-микроскопическое исследование (ЭМИ) дает возможность выявить даже незначительное количество нейроэндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток, позволяющее судить о гистогенетической принадлежности данного новообразования.

В морфологической классификации, разработанной и принятой ВОЗ в 2004 г., НЭО различной локализации разделены на 5 групп:

- 1) высококодифференцированные эндокринные опухоли (доброкачественные);
- 2) высококодифференцированные эндокринные карциномы (низкой степени злокачественности);
- 3) низкокодифференцированные эндокринные карциномы (мелкоклеточные);
- 4) смешанные опухоли;
- 5) опухолеподобное поражение [2].

Большинство исследователей считают, что определение зрелости НЭО является наиболее сложной диагностической проблемой, так как общепринятые в онкологии гистологические критерии злокачественности (клеточный полиморфизм, атипия ядер, характер роста и т.д.) применительно к этим опухолям не являются надежными показателями наступления малигнизации и прогноза [3—7].

Цель исследования — выявление критериев, определяющих потенциал злокачественности нейроэндокринных опухолей и особенности их клинического течения.

Материалы и методы. Для определения морфологических, ультраструктурных и иммуногистохимических дифференциально-диагностических признаков

НЭО органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также морфологических критериев, определяющих степень злокачественности, особенности клинического течения, способность к рецидивированию, инвазии и метастазированию, провели гистологическое и электронно-микроскопическое исследование НЭО у 135 больных, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1995 по 2003 гг.

Распределение новообразований по локализации было следующим: в желудке — 31; тонкой кишке — 17; ободочной и прямой кишке — 18; поджелудочной железе — 30; червеобразном отростке — 4; печени — 13; яичниках — 5; надпочечниках — 9; забрюшинном пространстве — 8.

При ЭМИ материала была использована классификация, основанная на выявлении ультраструктурных органно-, ткане- и цитоспецифических признаков и степени их развития в опухолевых клетках, и ранее разработанный кодификатор по 123 клиническим и морфологическим критериям [8].

Проведено ретроспективное ИГХ-исследование 28 опухолей, нуждающихся в дифференциальном диагнозе: опухолей поджелудочной железы — 9, желудка — 5, печени — 2, тонкой кишки — 4, надпочечников — 3, почек — 2, брюшной полости (без первичной локализации) — 3.

ИГХ-исследование проводили по методу L.A. Sternberger с применением панели моно- и поликлональных антител: к хромогранину А, синаптофизину, CD 56 (маркер молекул нейроадгезии), цитокератинам широкого спектра, эпителиальному мембранному антигену, виментину, гормонам — инсулину, соматостатину, гастрину и серотонину.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи компьютерных программ Exell, SAS (версия 11.0, Чикаго, штат Иллинойс). Анализ кривых выживаемости проводился методом Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости — методом log-rank.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ 5- и 10-летней общей и безрецидивной выживаемости больных НЭО в зависимости от основных гистологических критериев выявил следующие достоверные морфологические признаки, позволяющие выделить прогностические группы, основываясь на гистологическом изучении операционного материала. К группе благоприятного течения заболевания относились НЭО высокой степени дифференцировки ($p=0,01$) смешанного, альвеолярного или альвеолярно-трабекулярного строения ($p=0,04$) при отсутствии дисконфлексации, клеточного и

ядерного полиморфизма ($p=0,01$), а также при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p=0,001$). К группе неблагоприятного течения заболевания относились низкодифференцированные опухоли ($p=0,01$) железистого, солидного и трабекулярного строения ($p=0,02$) с выраженной дисконкомплексацией, клеточным и ядерным полиморфизмом ($p=0,01$) и наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p=0,001$).

Были изучены и проанализированы все ультраструктурные параметры, влияющие на прогноз за-

болевания. Исследование показало, что наиболее информативным ультраструктурным признаком в прогностическом аспекте ($p=0,04$) является соотношение дифференцированных клеток с цитоспецифическими ультраструктурными признаками эндокринно-клеточной дифференцировки (наличие эндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток) и недифференцированных клеток без ультраструктурных цитоспецифических признаков в опухоли (рис. 1, 2).

Важным диагностическим критерием является определение степени дифференцировки на светооптическом

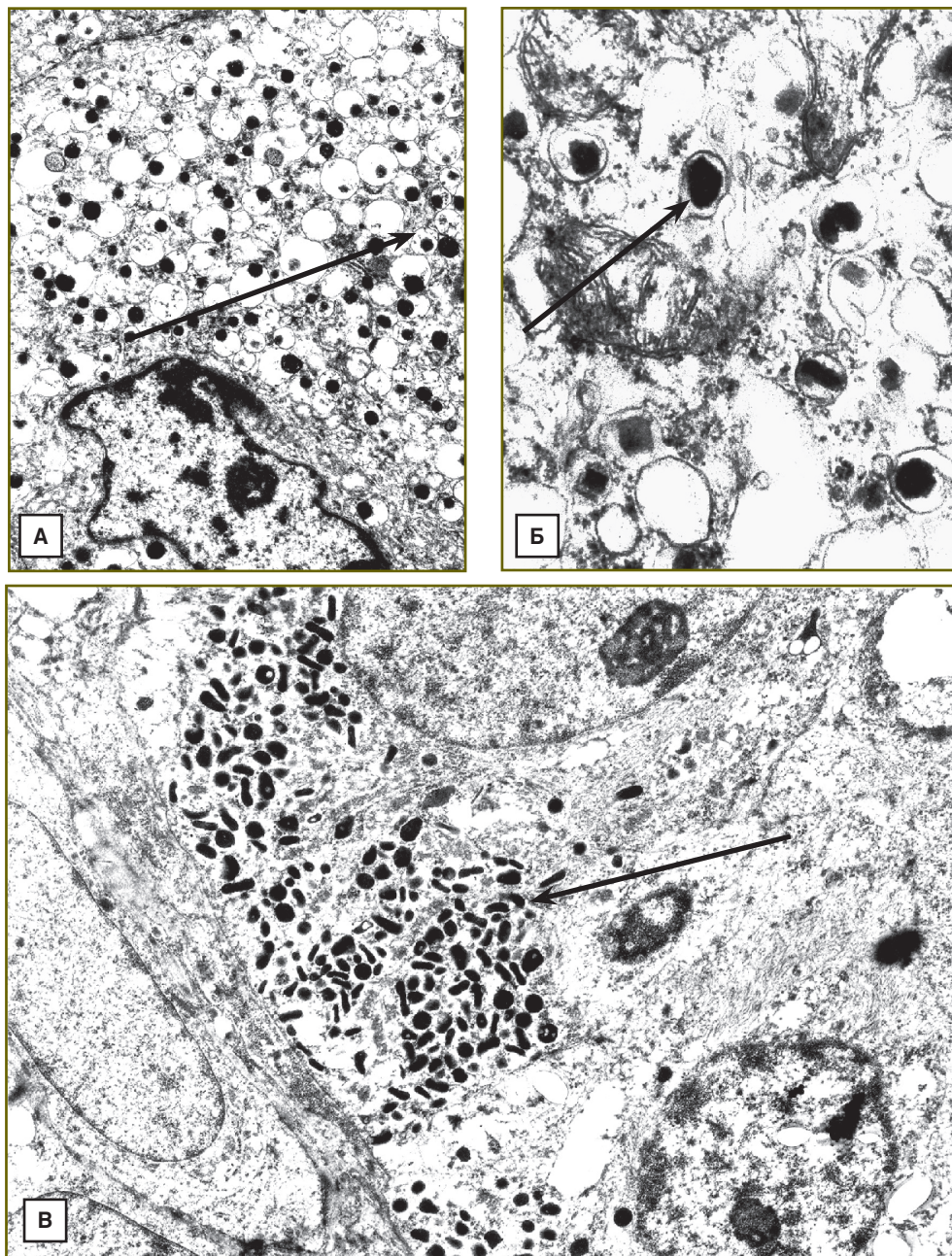


Рис. 1. Ультраструктурные критерии нейроэндокринных опухолей с благоприятным прогнозом. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, ЭМИ: *A* — глюкагонома, в цитоплазме клетки большое количество эндокринных гранул, ув. 5000; *Б* — фрагмент опухолевой клетки с большим увеличением, ув. 20 000. Нейроэндокринная опухоль яичника, ЭМИ: *В* — группа опухолевых клеток с наличием эндокринных гранул в базальной части клеток, ув. 4000

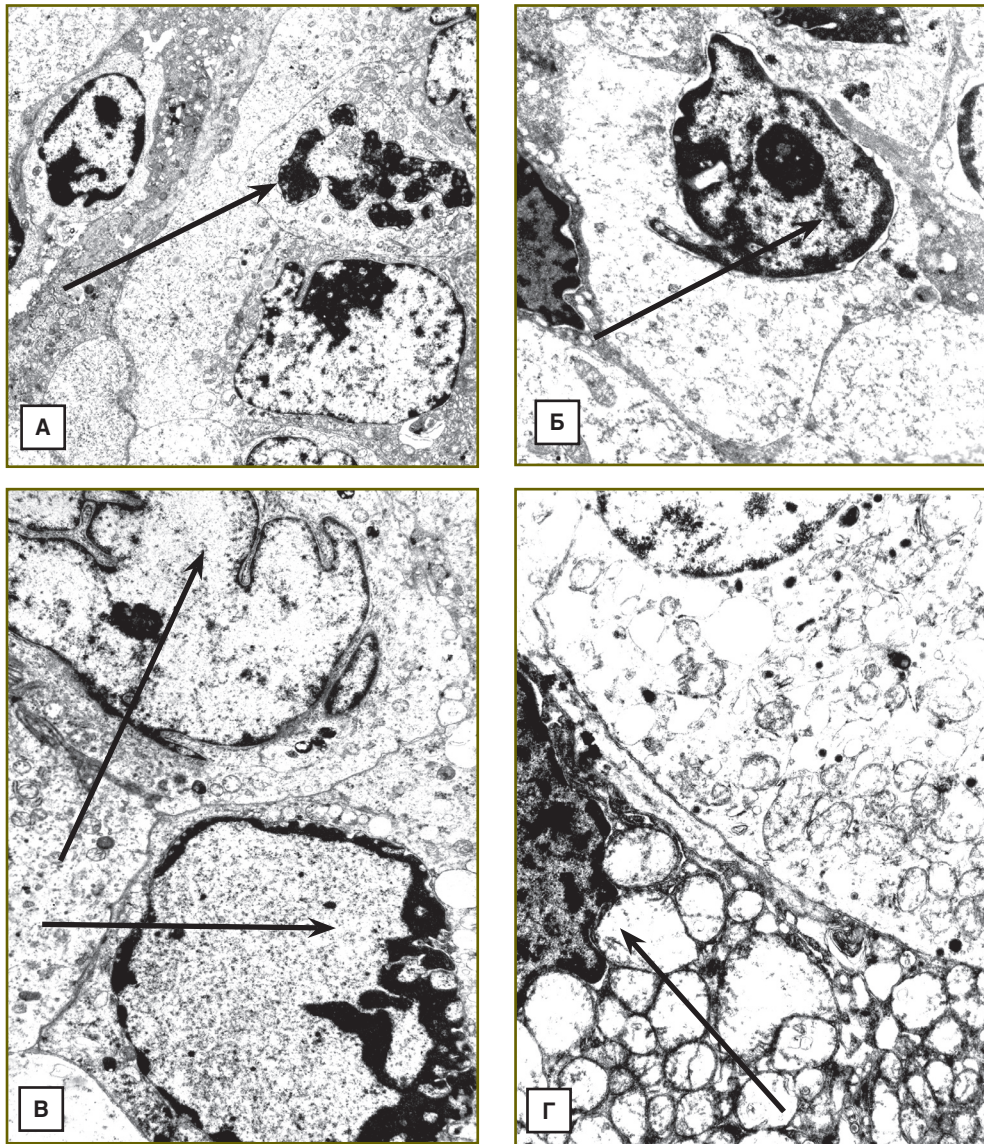


Рис. 2. Ультраструктурные критерии нейроэндокринных опухолей с неблагоприятным прогнозом: *А* — недифференцированные клетки, видна фигура патологического митоза; *Б* — низкодифференцированная опухолевая клетка с крупным нуклеоным ядрышком, ув. 5000; *В* — низкодифференцированные опухолевые клетки, ядро с глубокими инвагинациями (верх) и с признаками апоптоза (низ), ЭМИ. Ув. 6000; *Г* — опухолевые клетки с темным и светлым матриксом, ЭМИ. Ув. 8000

и ультраструктурном уровнях. В 11 случаях из 55 (20,0%) выявлено несоответствие, которое выражалось в низкой степени дифференцировки при светооптическом исследовании и высокой степени дифференцировки — при ультраструктурном, и наоборот, 9 из 66 опухолей (13,6%) имели все признаки высокой дифференцировки на светооптическом уровне и низкой — на ультраструктурном, что отразилось на прогнозе заболевания.

Следует отметить, что за низкую степень дифференцировки на светооптическом уровне принимали общеизвестные морфологические признаки злокачественности: ядерный полиморфизм, дисконкомплексация клеточных структур, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. При электронно-микроскопическом анализе в преобладающем количестве клеток цито-

плазма содержала большое число специфических эндокринных гранул и/или везикул и набор всех обычных органоидов (митохондрии, цистерны гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума, рибосомы, полисомы), говорящих о высокой степени ультраструктурной дифференцировки.

Таким образом, из общего количества изученных НЭО можно выделить часть наблюдений, которые по морфологическим признакам были отнесены к разряду доброкачественных, но клиническое течение (отдаленные результаты) свидетельствует об их высоком злокачественном потенциале, либо наоборот.

1. Пациентка А., 64 года. Диагноз: «опухоль головки поджелудочной железы диаметром 2 см». Выполне-

Экспрессия различных иммуногистохимических маркеров в нейроэндокринных опухолях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, абс. число (%)

Локализация опухоли	Антитела							
	СИН	ХрА	CD56	ЦК7	ЦК19	ЭМА	ВИМ	Гормоны
Поджелудочная железа (n=9)	8 (88,9)	8 (88,9)	9 (100)	0	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11)	5 (55,6)
Желудок (n=5)	2 (40)	2 (40)	2 (40)	3 (60)	3 (60)	2 (40)	0	0
Печень (n=2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	2 (100)	0	0	1 (50)
Тонкая кишка (n=4)	3 (75)	4 (100)	0	—	—	3 (75)	0	1 (25)
Надпочечники (n=3)	3 (100)	3 (100)	—	—	—	—	2 (67)	1 (33,3)
Почки (n=2)	0	0	0	—	—	1 (50)	—	0
Брюшная полость (n=3)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)
Всего опухолей (n=28)	71,4	75	53,6	10,7	32,1	32,1	10,7	32,1

Здесь: СИН — синаптофизин; ХрА — хромогранин А; CD56 — молекула нейроадгезии; ЦК7, ЦК19 — цитокератины; ЭМА — эпителиальный мембранный антиген; ВИМ — виментин.

ны пробная лапаротомия, биопсия опухоли, на операции выявлены метастазы в печени. Морфологическое заключение: карциноид. При пересмотре материала опухоль переклассифицирована в низкодифференцированную опухоль солидного строения с выраженной дисконкомплексацией, клеточным и ядерным полиморфизмом. При ЭМИ отмечено преобладающее количество клеток с низкой степенью ультраструктурной дифференцировки, при ИГХ-исследовании — отсутствие экспрессии гормонов: PSNA — 16,0%, Ki67 — 14,5%. Заключение — «злокачественный карциноид». Умерла в течение года после лечения.

2. Пациентка Ж., 40 лет. Диагноз: «опухоль надпочечника диаметром 5,5 см, карциноидный синдром — повышение АД в начале заболевания». Выполнена операция — адреналэктомия. Морфологическое заключение: злокачественная феохромоцитома. При пересмотре — «умеренно дифференцированная опухоль альвеолярного строения, слабо выраженные дисконкомплексация, клеточный и ядерный полиморфизм, метастазов в лимфоузлах нет». Жива без возврата заболевания более 16 лет.

3. Пациентка Щ., 45 лет. Диагноз: «опухоль надпочечника диаметром 12 см, карциноидный синдром — повышение АД в начале заболевания». Выполнена операция — адреналэктомия. Морфологическое заключение: злокачественная феохромоцитома. При пересмотре — «умеренно дифференцированная опухоль смешанного строения, слабо выраженные дисконкомплексация, клеточный и ядерный полиморфизм, метастазов в лимфоузлах нет». По данным ЭМИ, опухоль преимущественно состоит из высокодифференцированных клеток с большим количеством эндокринных гранул в цитоплазме. Жива без возврата заболевания более 16 лет.

Иммуногистохимическое исследование выполнено

на 28 опухолях, вызывающих сомнение в плане гистогенетической принадлежности при их анализе на светоптическом уровне (см. таблицу).

Клетки 76% опухолей имели нейроэндокринную дифференцировку и давали положительную ИГХ-реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки — хромогранином А и синаптофизин. Остальные 24% опухолей фенотипически являлись раками солидного или солидно-железистого строения. Опухолевые клетки не экспрессировали нейроэндокринных маркеров и давали положительную реакцию с одним или несколькими маркерами, характерными для клеток железистого эпителия, — цитокератинами широкого спектра и ЭМА.

Расхождение первичного диагноза «нейроэндокринная опухоль» с последующим чаще всего наблюдалось в группах опухолей почек, желудка и поджелудочной железы — в 66,7; 50 и 22% случаев соответственно. Совпадение диагнозов отмечено в группе опухолей печени, тонкой кишки и надпочечников.

Заключение. Точная постановка гистологического диагноза нейроэндокринного новообразования и определение его прогноза, а следовательно, адекватность дальнейшей тактики лечения требуют использования целого спектра современных методов морфологической диагностики. Кроме рутинного исследования гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, необходимо проведение иммуногистохимического исследования с использованием достаточно широкого спектра маркеров и электронно-микроскопического исследования ультраструктуры опухолевых клеток, которые позволяют определить как тип клеточной дифференцировки, так и функциональную активность клеток и их злокачественный потенциал.

Литература

1. Райхлин Н.Т. APUD-система (диффузная эндокринная система): основные представления, эндокринно-кле-

- точные опухоли (апудомы), иммуногистохимическая диагностика. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань; 2004, 337—350.
2. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. et al.* Histological typing of endocrine tumors. World Health Organization, International Histological Classification of Tumors. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
 3. *Kanthan R., Saxena A., Kanthan S.C.* Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 2001 Mar; 125(3): 386—390.
 4. *Stancu M., Wu T.T., Wallace C., Houlihan P.S., Hamilton S.R., Rashid A.* Genetic alterations in goblet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2003 Dec; 16(12): 1189—1198.
 5. *Baker P.M., Oliva E., Young R.H., Talerman A., Scully R.E.* Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 May; 25(5): 557—568.
 6. *Salmenkivi K., Heikkila P., Haglund C., Louhimo J., Arola J.* Lack of histologically suspicious features, proliferative activity, and p53 expression suggests benign diagnosis in pheochromocytomas. *Histopathology* 2003 Jul; 43(1): 62—71.
 7. *Tatic S., Havelka M., Paunovic I., Bozic V., Diklic A., Brasanac D., Jankovic R.* Pheochromocytoma—pathohistologic and immunohistochemical aspects. *Srp Arh Celok Lek* 2002 Jul; 130(Suppl 2): 7—13.
 8. *Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А.* APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Обнинск; 1993; 108 с.