

Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций

Д. В. Аббасова, аспирант кафедры онкологии¹

С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей²

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1 (химиотерапевтическое)²

В. Ю. Кирсанов, к.м.н., зав. учебной частью кафедры онкологии¹

В. В. Селиванова, аспирант кафедры онкологии¹

И. П. Коваленко, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 2²

¹Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Features of clinical course, morphological diagnosis and prognosis factors for neuroendocrine neoplasms of rare localizations

D. V. Abbasova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov, V. Yu. Kirsanov, V. V. Selivanova, I. P. Kovalenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin; Moscow, Russia

Резюме

В настоящее время хорошо изучены и наиболее распространены нейроэндокринные новообразования (НЭН) гастроэнтеропанкреатической и бронхолегочной систем, доля которых составляет 73 и 25% случаев соответственно. Оставшиеся 2% случаев приходятся на НЭН более редких локализаций, статистический учет которых ввиду редкости затруднен, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН предстательной железы от 0,5 до 1,0%, НЭН яичников 0,5%, НЭН молочной железы от 0,3 до 0,5%, НЭН почки (фактически лишены статистических данных), мочевого пузыря 0,48–1,00%. В ретроспективное исследование было включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 год. В настоящее время нет общепринятых методов лечения данной группы пациентов ввиду редкости патологии и оно проводится согласно НЭН других локализаций. НЭН редких локализаций имеют высокие показатели выживаемости (период наблюдения составлял от месяца до 14 лет), как общей, так и без прогрессирования, и требуют длительного контроля и наблюдения. На момент оценки отдаленных результатов умерли от прогрессирования 20 (21,8%) пациентов, выбыли из-под наблюдения – 12 (13,1%). Остальные на дату последнего контроля живы.

Ключевые слова: нейроэндокринный опухоли редких локализаций, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринные новообразования женской репродуктивной системы, нейроэндокринные новообразования печени.

Summary

Currently, neuroendocrine neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic and bronchopulmonary systems are well studied and the most common, the share of which is 73 and 25% of cases, respectively. The remaining 2% of cases are attributed to NEN of more rare localizations, the static registration of which is difficult due to their rarity, and clinical cases are presented by episodic descriptions of single observations. Such tumors include NEN of the prostate gland from 0.5 to 1.0%, NEN of ovaries 0.5%, NEN of the mammary gland from 0.3 to 0.5%, NEN of the kidney (practically devoid of static data), bladder 0.48–1.00%. The retrospective study included 92 patients with NEN of rare localizations who were examined and treated of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 1990 to 2019. Currently, there are no generally accepted methods of treatment for this group of patients due to the rarity of the pathology, and it is carried out according to the NEN of other localizations. NEN of rare localizations have high survival rates (the observation period was from a month to 14 years), both general and without progression and require long-term monitoring and observation. At the time of assessment of long-term results, 20 (21.8%) patients died of progression, 12 (13.1%) patients dropped out of observation. The rest were alive at the date of the last control.

Key words: neuroendocrine tumors of rare localizations, neuroendocrine neoplasms, neuroendocrine neoplasms of the female reproductive system, neuroendocrine neoplasms of the liver.

Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые могут развиваться в различных органах и тканях из клеток диффузной эндокринной системы. НЭН имеют сходные морфологические характеристики, а клиническая картина может сопровождаться развитием специфических гиперфункциональных синдромов.

НЭН отличаются большим клинико-морфологическим разнообразием и редкостью. Ввиду того что в России нет отдельного национального регистра НЭН, они включаются в общую статистику злокачественных новообразований в зависимости от органной принадлежности, в связи с чем мало данных о заболеваемости и смертности именно от этой группы опухолей.

Согласно последним классификациям ВОЗ (WHO, 2010 и 2019), в терминологию данного типа новообразований внесен ряд существенных изменений. НЭН, обладающие высокой степенью дифференцировки и низкой митотической активностью (ранее карциноид и атипичный карциноид), обозначаются как «нейроэндокринная опухоль» (neuroendocrine tumor, NET) и имеют гистологическую гра-

Таблица 1

Частота встречаемости НЭН редких локализаций (по данным НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина)

Локализация НЭН	Период	Общее число ЗНО за период наблюдения	Частота НЭН – абс. значение (%)	Мировой показатель
Почка	1992–2015 (23 года)	12013	9 (0,07%)	Нет данных
Мочевой пузырь	1999–2015 (16 лет)	5720	3 (0,05%)	0,48%
Предстательная железа	2008–2014 (6 лет)	2545	6 (0,20%)	0,50–1,00%
Молочная железа	2003–2016 (13 лет)	28986	9 (0,03%)	0,30%
Яичники	1990–2018 (28 лет)	31786	13 (0,04%)	0,50%
Шейка матки	2000–2018 (18 лет)	3149	14 (0,44%)	1,00%
Эндометрий	1990–2010 (20 лет)	8358	5 (0,05%)	Нет данных
Печень	2001–2018 (17 лет)	4832	13 (0,26%)	Нет данных

дацию G1–G3. Ранее используемый термин «карциноид» в настоящее время используется исключительно в контексте карциноидного синдрома. Для обозначения низкодифференцированных НЭН высокой степени злокачественности (G3) используют термин «нейроэндокринный рак» (neuroendocrine carcinoma, NEC), к ним относится мелкоклеточный рак (МКР, SCNEC) и крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР, LCNEC). Для всей группы, вне зависимости от степени дифференцировки, предложен термин «нейроэндокринное новообразование» (neuroendocrine neoplasm, NEN) [1, 2].

В настоящее время хорошо изучены и наиболее распространены НЭН гастроэнтеропанкреатической и бронхолегочной систем, доля которых составляет 73 и 25 % случаев соответственно. Оставшиеся 2 % случаев приходятся на НЭН более редких локализаций, статистический учет которых ввиду редкости затруднен, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН предстательной железы (от 0,5 до 1,0%) [3], НЭН яичников (0,5 %) [4], НЭН молочной железы (0,3–0,5 %) [5], мочевого пузыря (0,48–1,00%) [6]. НЭН почки и печени фактически лишены статистических данных [7, 8]

Прямым следствием столь высокой редкости НЭН вышеуказанных локализаций явилось отсутствие объективной возможности определить пороговые значения митотического и пролиферативного (Ki-67) индексов, ранее показавших независимую роль при оценке прогноза гастроэнтеро-

панкреатических и бронхолегочных НЭН [1, 2]. Немаловажной проблемой практической онкологии является отсутствие единой тактики ведения пациентов с множественными метастазами НЭН без выявленного первичного очага. Трудности выявления первичной локализации метастатических НЭН не в последнюю очередь обусловлены ограниченными возможностями лабораторных методов диагностики и отсутствием органоспецифических молекулярных маркеров НЭН редких локализаций.

Ввиду редкости данной группы опухолей и отсутствия достаточного количества данных на сегодняшний день не существует единого алгоритма диагностики и лечения пациентов с НЭН редких локализаций. Как правило, в подобных случаях за основу берется тактика лечения больных с более частыми карциномами той же локализации в сочетании с ведением НЭН пищеварительной или дыхательной систем.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация методов диагностики и лечения больных НЭН редких локализаций, основанная на ретроспективном анализе клинико-морфологических факторов данной группы новообразований.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2019 год (табл. 1).

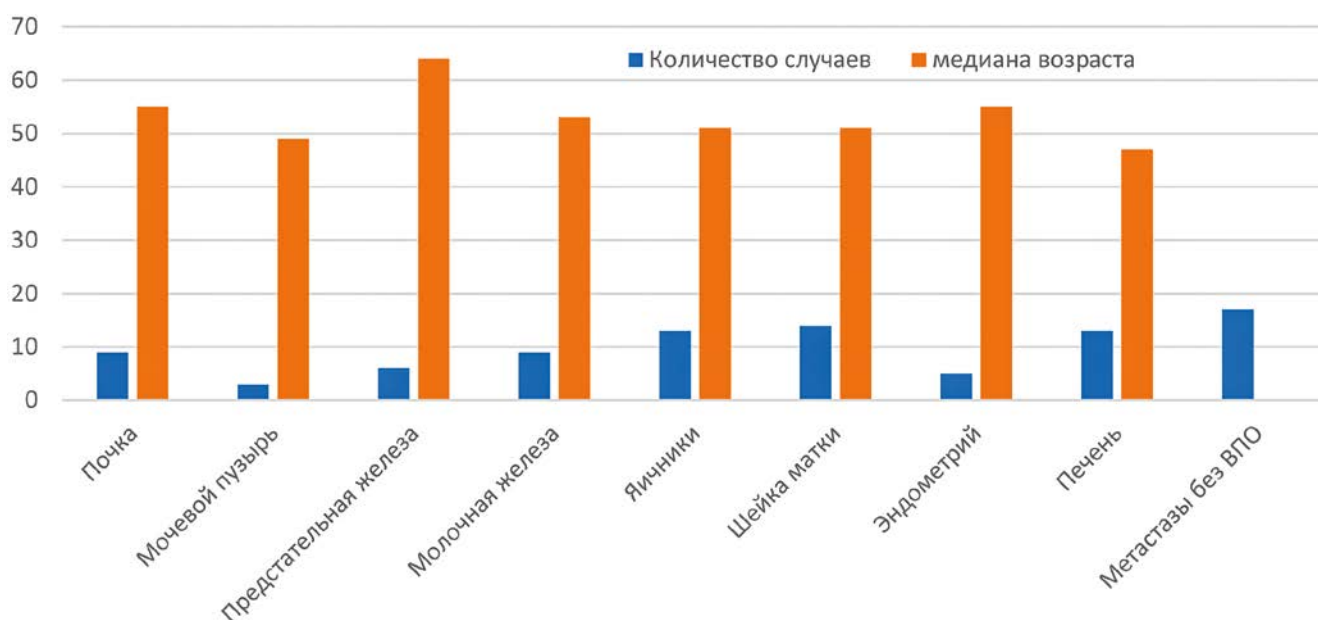
В исследование вошли 27 (29,2%) мужчин и 65 (70,8%) женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 51,9 года (от 33 до 64 лет, медиана 53 года). На момент постановки диагноза отдаленные метастазы отмечены у 51,7% ($n = 47$) больных. Метастазы НЭН преимущественно локализовались в печени (66,3%), забрюшинных и периферических лимфоузлах (12,8%), по брюшине, в том числе с поражением большого сальника (8,5%).

Во всех случаях были выполнены пересмотр архивных гистологических препаратов и реклассификация НЭН в соответствии с критериями ВОЗ (WHO, 2010 и 2019) [8]. Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование. В дальнейшем анализ были включены только те случаи НЭН, где отсутствовала иммуногистохимическая экспрессия маркеров желудочно-кишечной (CDX-2, SATB 2, Cadherin-17), панкреатической (PAX-8, ISL1, PDX-1) и легочной дифференцировки (TTF-1).

Индекс пролиферативной активности опухолей устанавливался на основании оценки ядерной экспрессии Ki-67 (моноклональные антитела к MIB-1, Dako). Индекс Ki-67 оценивался по стандартной методике, ранее валидированной для НЭН легочной и гастроэнтеропанкреатической локализации.

Во всех случаях окончательное заключение о линии дифференцировки опухоли (нейроэндокринная, смешанная), ее биологическом потенциале (G1, G2, G3) и органной

Распределение групп пациентов в зависимости от возраста (медиана) и анатомической локализации первичной опухоли



принадлежности (исключение метастатического поражения) было основано на сочетании гистологического и иммуногистохимического исследований с результатами клинко-радиологического обследования пациента.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS 11.0 (SAS, США). Deskриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий χ -квадрат; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана–Мейера, их сравнение производилось методом og-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты исследования

Нейроэндокринные новообразования почки. Частота встречаемости почечных НЭН составила 0,07 % (9 первичных случаев из 12013 опухолей почки). Средний возраст пациентов (4 женщины и 5 мужчин) – 51 год (от 40 до 63 лет, медиана 55 лет). НЭН были представлены главным образом высококодифференцированными опухолями (7 пациентов – 77,8%), мелкоклеточ-

ный и крупноклеточный нейроэндокринный рак составили 2 (11,1 %) наблюдения. На момент обращения все пациенты с НЭО и ККНЭР почки имели локализованную форму заболевания (I–III стадии). У пациента с мелкоклеточным раком диагностирован диссеминированный процесс: метастазы локализовались в костях и лимфоузлах средостения. У пациентов с I стадией заболевания ($n = 4$) средний размер опухоли составил 5 см (от 4 до 6 см), индекс Ki-67 – 2–3 %. При II и III (44,4 %) стадиях заболевания средний размер опухоли составил 10 см (от 8 до 12 см), индекс Ki-67 – от 2 до 15 % (медиана 8 %). У всех пациентов вне зависимости от стадии и морфологической формы НЭН отсутствовали клинические проявления заболевания, а опухоль была выявлена случайно при плановом обследовании. Карциноидный синдром на момент обращения отсутствовал во всех случаях. У одного пациента НЭН развилась в подковообразной почке.

Вне зависимости от стадии заболевания, на первом этапе 8 (88,9 %) пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение, в одном случае выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70 % объема опухолевой массы. Комбинированное лечение проведено 1 (11,1 %) пациенту.

Период наблюдения пациентов с НЭО (I–III стадиями) составил 1–13 лет. Прогрессирование заболе-

вание отмечено в 4 (49,8 %) случаях. Локальный рецидив диагностирован у 3 (33,2 %) пациентов, метастазы (преимущественно в печени) – у 4 (49,8 %) пациентов. Кроме того, отмечалось метастатическое поражение забрюшинных и средостенных лимфатических узлов, а также мягких тканей.

У пациента с мелкоклеточным раком и IV стадией заболевания после циторедуктивной операции и химиотерапии препаратами платины с этопозидом при сроке наблюдения 56,2 месяца не отмечено признаков прогрессирования заболевания.

Среди больных высококодифференцированными опухолями с индексом Ki-67, равным 2–3 %, общая выживаемость превысила 13-летний порог, в группе с индексом Ki-67, равным 8–15 %, общая выживаемость была не менее 9 лет. У больных нейроэндокринными карциномами высокой степени злокачественности (индекс Ki-67 в диапазоне 37–60 %) продолжительность жизни составляла 24 и 56 месяцев.

Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря составили 0,05 % (3 наблюдения из 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря): двое мужчин 60 и 55 лет и одна женщина 33 лет. Во всех случаях опухоль была представлена мелкоклеточным раком. В клинической картине отмечались симптомы общей интоксикации, боли в животе

и примесь крови в моче. Карциноидный синдром отсутствовал. В одном из случаев опухоль достигала 15 см в диаметре, занимала всю полость мочевого пузыря с формированием конгломерата увеличенных парааортальных лимфатических узлов до 8 см. По гистологическому строению и пролиферативной активности (индекс Ki-67: 70–85 %) МКР не отличался от легочного аналога. Все наблюдения данной группы не имели периода наблюдения, отдаленные результаты не получены.

Нейроэндокринные новообразования предстательной железы выявлены в 0,2 % наблюдений (6 первичных опухолей из 2545 случаев злокачественных новообразований предстательной железы). Большую часть наблюдений составлял МКР ($n = 5$) – 83,0 %, у одного пациента был выявлен ККНЭР (17,0 %). Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 58 до 76 лет, медиана 64 года). В настоящее исследование вошло три пациента, один из которых получил специальное лечение. На момент обращения двое из трех пациентов имели диссеминированную форму заболевания, один – местнораспространенную форму (III стадию). У диссеминированных больных отмечалось метастатическое поражение костного мозга, печени, тазовых и забрюшинных лимфоузлов. У всех пациентов отмечались признаки общей интоксикации (слабость, потеря в весе), у двоих присутствовал болевой синдром с затруднением мочеиспускания. Карциноидный синдром отсутствовал. В ходе иммуногистохимического исследования было установлено, что экспрессия простат-специфического антигена в НЭН предстательной железы отсутствовала в 100 % случаев, а экспрессия рецепторов андрогенов отмечалась лишь в 20 % наблюдений.

МКР предстательной железы демонстрировал крайне агрессивное течение. Период наблюдения пациентов с IV стадией заболевания не превышал 3,5 месяца до смерти. У пациента с III стадией заболевания после проведенного комплексного лечения с полным ответом прогрессирование наступило через 7 месяцев (метастазы в костях и стенке желудка). Общая

продолжительность жизни не превысила 12 месяцев, пациент умер от прогрессирования заболевания.

Частота встречаемости *нейроэндокринных новообразований молочной железы* составила 0,03 % (9 первичных опухолей из 28986 случаев злокачественных новообразований молочной железы). Средний возраст пациентов составил 52,4 года (от 34 до 67 лет, медиана 53 года). НЭО были выявлены у 8 (88,9 %) пациентов; у 1 (11,1 %) пациентки выявлен смешанный рак, включающий инвазивный протоковый рак и НЭО. Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия заболевания отмечена у 2 (22,2 %) пациентов, III стадия – у 4 (44,4 %) и IV стадия – у 3 (33,3 %) больных. Наибольшее количество пациенток находилось в менопаузе – 7 (77,7 %) случаев. Самое распространенное клиническое проявление на момент обращения – самостоятельно пальпируемая опухоль – 8 (88,9 %) пациенток. На момент обращения клинически размер опухолевого узла у всех пациентов варьировал от 0,8 до 6,0 см (в среднем 3,2 см). Карциноидный синдром присутствовал у 1 (11,1 %) пациентки с III стадией заболевания в виде кризового повышения артериального давления.

С учетом отсутствия пороговых значений индекса пролиферации для данной группы опухолей, было отмечено, что среди НЭО молочной железы индекс Ki-67 варьировал от 1 до 50 %. Гиперэкспрессия HER2/neu отсутствовала в 100 % случаев, при этом была отмечена экспрессия ER (75,0 %) и PR (50,0 %). Нам не удалось обнаружить зависимости между размерами первичной опухоли, стадией заболевания и индексом пролиферации.

Все пациентки (9 случаев) получали комбинированное или комплексное лечение согласно клиническим и морфологическим свойствам опухолей. Вне зависимости от стадии и морфологической формы, 8 (88,9 %) пациенткам проведено радикальное хирургическое лечение. Среди них 6 (66,7 %) пациенток с I и III стадией заболевания, 1 (11,1 %) пациентка с IV стадией. Радикальная мастэктомия или резекции молочной железы с ре-

гионарной лимфодиссекцией выполнены 7 (77,7 %) пациенткам и 1 (11,1 %) больной выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70 % объема опухолевой массы. Только 1 (11,1 %) пациентке с диссеминированной формой заболевания (множественные метастазы в кости и регионарные лимфатические узлы) хирургическое лечение не проводилось.

Общая 2-летняя выживаемость больных НЭО молочной железы составила 100 %, 3-летняя – 75,0 %, 5-летняя – 25,0 %. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 62,5 %.

Нейроэндокринные новообразования яичников выявлены в 0,04 % наблюдений (13 первичных опухолей из 31786 случаев злокачественных новообразований яичников). Наибольшая группа была представлена карциноидами – 9 (64,2 %) пациентов. У 4 (30,8 %) больных был выявлен МКР. Клиническая картина зависела от биологического потенциала опухоли.

Карциноиды. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 34 лет до 62 лет, медиана 51 год). На момент обращения 3 (33,3 %) пациентки имели сохраненную фертильность, 4 (44,4 %) пациентки находились в менопаузе более 5 лет. Клинические симптомы проявлялись в виде жалоб на боли в животе – 4 (44,4 %) пациента, наличия пальпируемой опухоли – 1 (11,1 %) пациент и симптомов общей интоксикации – 1 (11,1 %) пациент. Частота встречаемости карциноидного синдрома (приливы крови к лицу) составила 22,2 % ($n = 2$). Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия заболевания – 4 (44,4 %) пациента, II стадия – 1 (11,1 %) пациент, IV стадия – 3 (44,4 %) больных. У всех пациентов с IV стадией диагностированы множественные метастазы в печени, в том числе у двух больных – канцероматоз брюшины. В двух случаях отмечалось повышение серотонина (1511–2169 нг/мл) и хромогранина А (2897–6195 нг/мл) в сыворотке крови. При иммуногистохимическом исследовании ни в одном из случаев НЭН яичников не была выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Все пациенты с карциноидами яичников I–II стадии заболевания после радикального хирургического или комбинированного лечения живы без признаков прогрессирования за период наблюдения от года до 18 лет. За период наблюдения от 7,7 до 19,6 месяца среди пациентов с IV стадией заболевания после комбинированного лечения двое умерли от прогрессирования заболевания через 7,7 и 8,5 месяца, два пациента после окончания лечения живы без прогрессирования при периоде наблюдения 12,5–19,5 месяца.

Мелкоклеточный рак. Возраст пациентов варьировал от 30 до 70 лет (средний возраст 51 год, медиана 42 года). На момент обращения две пациентки имели сохраненную фертильность, а двое других находились в менопаузе более 5 лет. У трех пациентов отмечена IV стадия и у одного – III стадия заболевания. Метастазы локализовались в печени, подвздошных и паховых лимфатических узлах. Клинические проявления болезни выражались в виде симптомов общей интоксикации и жалоб на боли в животе. Размер первичной опухоли варьировал от 6 до 8 см (в среднем – 6,7 см). Проявления карциноидного синдрома не были отмечены ни в одном случае, однако у одного пациента отмечалось повышение серотонина сыворотки крови до 3965,8 нг/мл и хромогранина А до 5370,2 нг/мл.

Все пациенты с IV стадией заболевания умерли от прогрессирования: средняя продолжительность жизни составила 9,5 месяца (медиана 8,3 месяца). Единственный пациент с III стадией заболевания после комбинированного лечения жив без признаков прогрессирования (период наблюдения – 4 года).

Доля *нейроэндокринных новообразований шейки матки* составила 0,44% (14 первичных опухолей из 3149 случаев злокачественных новообразований шейки матки). Наибольшая группа была представлена МКР (6 случаев – 42,8%), у 3 (21,4%) пациенток был выявлен ККНЭР, у 2 (14,3%) пациенток – НЭО; 2 (14,3%) оставшихся пациентки имели смешанную форму рака, включающую пло-

скоклеточный и нейроэндокринный рак. Средний возраст больных составил 45,7 года (от 22 до 71 лет, медиана 51 год). Вне зависимости от гистологического типа и стадии заболевания, на момент обращения 6 (42,9%) пациенток не имели клинических проявлений болезни, у 4 (28,5%) пациенток отмечались кровянистые выделения из половых путей вне менструального цикла, у 4 (28,5%) больных присутствовали симптомы общей интоксикации (общая слабость и снижение веса). Карциноидный синдром на момент обращения отсутствовал у всех пациентов. При диссеминированных формах заболевания метастазы в двух случаях локализовались в головном мозге, печени, забрюшинных и регионарных лимфатических узлах, в одном случае был выявлен метастаз в молочной железе. Среди низкодифференцированных форм НЭН индекс Ki-67 варьировал от 50 до 90%, при НЭО – 10–12%, в нейроэндокринном компоненте смешанного рака индекс пролиферации достигал 97%.

Все пациенты, вошедшие в исследование (14 случаев), получали комбинированные методы лечения в зависимости от морфологии опухоли, степени распространенности опухолевого процесса и секретирующей активности опухоли.

Период наблюдения пациентов с ККНЭР и МКР шейки матки составил от 1,0–6,0 года, пациентов с НЭО – 2,5 и 7,0 года. Нам не удалось оценить показатели выживаемости среди наиболее многочисленной группы пациентов (мелкоклеточный рак) в связи с тем, что имеющиеся результаты носили довольно неоднозначный характер. С учетом малого количества клинических наблюдений, также не представилось возможным прийти к общему выводу о тактике лечения данной группы больных.

Доля *нейроэндокринных новообразований эндометрия* составила 0,05% (5 первичных опухолей из 8358 случаев злокачественных новообразований эндометрия): НЭО и МКР – по 2 (40%) наблюдения и один (20%) случай смешанного НЭН тела матки (НЭО в сочетании с эндометриоидной аденокарциномой). Средний возраст пациентов составил 54,8 года

(от 44 до 63 лет, медиана 55 лет), 3 пациентки находились в менопаузе более 5 лет. Локализованная форма заболевания (I–III стадии) наблюдалась у 4 (80%) пациентов, диссеминированная – у 1 (20%) больной. Вне зависимости от стадии заболевания и морфологического типа опухоли все пациентки на момент обращения предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, у 2 (40%) были отмечены симптомы общей интоксикации (III и IV стадия заболевания) и у одной больной – боли в животе. При диссеминированной форме заболевания (мелкоклеточный рак) метастазы локализовались в паховых и регионарных лимфатических узлах, а размер первичной опухоли достигал 18 см. Карциноидный синдром и повышение специфических биохимических маркеров в сыворотке крови не были выявлены ни в одном случае. Индекс пролиферации НЭО составлял 7–9%, МКР – 55–70%, при смешанной форме – 12% (нейроэндокринный компонент). Экспрессия рецепторов эстрогена отмечалась только в 20% наблюдений.

Пациентам с I–II стадиями НЭО было проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациентка со смешанной опухолью (НЭО и аденокарцинома) и III стадией заболевания получала комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию фторофуром).

Период наблюдения пациентов с НЭО и I, II и III стадиями составил 14, 22 и 7 лет соответственно. На момент последнего контроля все пациенты живы, у двоих (пациенты со II и III стадией) прогрессирование наступило через 16 лет и 12 месяцев соответственно. Пациент с мелкоклеточным раком и IV стадией заболевания умер в течение 2 месяцев, лечение не проводилось.

Нейроэндокринные новообразования печени выявлены в 0,27% наблюдений (13 первичных опухолей из 4832 случаев первичных злокачественных новообразований печени). Все новообразования были представлены исключительно НЭО. Данная группа включала 6 (46,2%) женщин и 7 (53,9%) мужчин. Средний воз-

раст пациентов составил 48,4 года (от 25 до 67 лет, медиана 47 лет). Все пациенты на момент обращения имели изолированное поражение печени, у 1 (7,7%) больного было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов ворот печени. Во всех случаях отмечались множественные узловые образования в обеих долях печени. Вопрос о стадии заболевания остается открытым, данный факт можно расценить как IV стадию или же мультицентричный рост. Симптоматика выражалась в виде наличия боли в правом подреберье у 7 (53,9%) пациентов, симптомов общей интоксикации – в 12 (92,4%) случаях, желтухи – у 1 (7,7%) больного, тогда как в 2 (15,4%) наблюдениях симптоматика отсутствовала, а опухолевое поражение печени было случайной находкой. У 4 (30,8%) пациентов отмечалось наличие одного наибольшего опухолевого узла в правой доле печени на фоне множественных мелких очагов. Размер опухоли варьировал от 6 до 13 см (в среднем 9 см), индекс Ki-67 – от 2 до 15%.

Повышение серотонина и хромогранина А в сыворотке крови отмечено в 61,1% ($n = 8$) наблюдений и сопровождалось проявлениями карциноидного синдрома (приливы, диарея и тахикардия). Уровень серотонина варьировал от 220 до 948 нг/мл, хромогранин А – от 101 до 2119 нг/мл, в одном случае отмечалось повышение 5-ГИУК в суточной моче до 540 мкмоль в сутки. В соответствии с классификацией ВОЗ (2019) у 5 (38,4%) больных новообразование соответствовало НЭО G1, у 8 (61,6%) больных – НЭО G2.

Пациенты с НЭО G1 имели период наблюдения от 4,5 месяца до 11,0 года – на дату последнего контроля все пациенты живы. В группе пациентов с НЭО G2 период наблюдения составил от 7,5 месяца до 6,0 года; прогрессирование в данной группе отмечено в двух случаях через 11,0 месяца (смерть наступила через 14,7 месяца) и через 5,0 года. Все остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Диагностика НЭН редких локализаций. В данном исследовании

всем пациентам проводились рутинные методы диагностики согласно локализации первичного очага, клинической картине и биологическим свойствам опухоли. С целью оценки распространенности опухолевого процесса использовались лучевые методы диагностики – УЗИ, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, однако рентгенологическая картина, принципиально отличающая НЭН от других злокачественных новообразований, отсутствовала. Также применялись специфические методы диагностики, такие как радиоизотопное исследование с использованием аналогов соматостатина изотопа индия (^{111}In -октреотид) и ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-октреотид при распространенных стадиях заболевания НЭО. Чувствительность данных методов составила 90,8%, причем только у пациентов с функционирующими НЭО.

Среди лабораторных методов обследования при функционирующих опухолях были информативны специфические биохимические маркеры (серотонин и хромогранин А в сыворотке крови и 5-ГИУК в моче), при этом опухолевые маркеры, характерные для других злокачественных новообразований тех же локализаций (CA125, АФП, СА19.9, СА15.3 и другие), не имели диагностически значимых отклонений.

Необходимо отметить, что ни у одного больного с НЭН почки, шейки матки и эндометрия на момент первичного обращения не было отмечено повышения уровня хромогранина А, серотонина и 5-ГИУК в моче.

Всем пациентам было выполнено комплексное обследование для исключения метастазов из органов ЖКТ и бронхолегочной системы. В группе первичных НЭН печени все пациенты обследованы в полном объеме, включая рентгенологическое исследование легких и эндоскопическое исследование ЖКТ; кроме того, за весь период наблюдения первичный очаг другой локализации у данной группы не был выявлен.

Иммуноморфологические факторы прогноза (пролиферативный индекс). Принимая во внимание значительную редкость данных новообразований, пороговые значения индекса пролиферации (Ki-67), за исключением первичных НЭН печени (классификация ВОЗ, 2019), в настоящее время отсутствуют. Ввиду малой выборки больных нам также не удалось установить пороговые значения индекса Ki-67, достоверно ассоциированные с прогнозом. Среди НЭО индекс пролиферации варьировал от 1 до 50%, при МКР – от 40 до 90%, при ККНЭР – от 50 до 95%, при смешанных формах – от 16 до 99%. При НЭН почки была отмечена тенденция между ростом размеров опухоли, повышением стадии заболевания и индекса пролиферации. Вследствие малой выборки достоверных статистических данных не получено, однако наибольшие размеры опухолевого узла и распространенная стадия заболевания коррелировали с более высоким индексом пролиферации. Обобщенные данные, отражающие пролиферативную активность НЭН редких локализаций, приведены в табл. 2.

Таблица 2
Величина индекса пролиферации (индекс Ki-67) НЭН различных анатомических локализаций и морфологических форм

Локализация	НЭО	МКР	ККНЭР	Смешанные формы (нейроэндокринный компонент)
Почка	2–15%	60%	50%	–
Мочевой пузырь	–	70–85%	–	–
Предстательная железа	–	70–90%	95%	–
Молочная железа	1–50%	–	–	16%
Яичник	1–10%	40–85%	–	–
Шейка матки	10–12%	50–80%	50–90%	80–99%
Эндометрий	7–9%	55–70%	–	12%
Печень	2–15%	–	–	–

Обсуждение

В настоящее время нет общепринятых методов лечения данной группы пациентов ввиду редкости патологии, и оно проводится согласно НЭН других локализаций. При анализе полученных данных противопухолевое лечение проведено 92 (100%) пациентам. Оперативное лечение выполнено в 47 (51,2%) случаях, комбинированное лечение (операция и системное лечение) – в 33 (35,9%), только системное лечение получили 28 (30,5%) пациентов.

Прогрессирование заболевания наступило у 25 больных (27,3%), из них в 21 (84,0%) случае отмечалось появление отдаленных метастазов, и в 4 (16,0%) случаях – локальный рецидив. На основании проведенного анализа удалось проследить некоторые особенности и закономерности в лечении НЭН отдельных локализаций. Так, в группе больных с НЭО почки III стадии заболевания и более высоким индексом Ki-67 отдаленные результаты комбинированного лечения (хирургическое лечение и химиотерапия) сопоставимы с выживаемостью пациентов с I–II стадией, получивших только хирургическое лечение. Таким образом, можно предположить, что проведение комбинированных методов лечения у пациентов с ранними стадиями может улучшить показатели общей выживаемости при НЭО почки.

В группе больных НЭН молочной железы III стадии заболевания отмечено, что проведение лучевой терапии в адъювантном режиме значительно улучшило отдаленные результаты, а проведение неoadъювантной терапии, наоборот, не имело никакого влияния на выживаемость (табл. 3).

Пациенты с карциноидами яичников и I стадией заболевания, полу-

чившие только радикальное хирургическое лечение, не имели признаков прогрессирования на дату последнего контроля (наблюдение в течение 1–14 лет).

Все пациенты с карциноидным синдромом или повышением биохимических маркеров в сыворотке крови получали лечение аналогами соматостатина. Химиотерапевтическое лечение проводилось аналогично другим НЭН в соответствии с морфологическими типами и степенью злокачественности.

Из особенностей данной группы новообразований следует также отметить, что НЭН имеют высокие показатели выживаемости (период наблюдения 1 месяц – 14 лет), как общей, так и без прогрессирования, и требуют длительного контроля и наблюдения (не менее 10 лет) в связи с возможным поздним метастазированием. Так, на момент оценки отдаленных результатов 20 (21,8%) пациентов умерли от прогрессирования, а 12 (13,1%) больных выбыли из-под наблюдения. Остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Заключение

НЭН – редкая самостоятельная группа злокачественных опухолей, имеющая ряд уникальных особенностей и требующая несколько иного подхода к диагностике и лечению, чем наиболее распространенные злокачественные новообразования. Ввиду редкости патологии в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с редкими формами НЭН.

В целом на основании анализа полученных данных можно отметить, что тактика лечения первичных НЭН редких локализаций аналогична

лечению других злокачественных новообразований тех же локализаций согласно стадии заболевания на момент обращения. Однако необходимо принимать во внимание морфологическое строение опухоли и биологические особенности при выборе лекарственной терапии (согласно лечению НЭН пищеварительной и бронхолегочной систем), а также возможность использования циторедуктивного хирургического вмешательства. Все это демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в лечении больных. Данное исследование может служить еще одним вкладом в изучение этой патологии и, в совокупности с мировыми данными, позволит глубже изучить проблему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours. *Indian Journal of Urology*. 2009; Apr; 25 (2): 155–60. DOI: 10.4103/0970-1591.52905. PMID: 17784891.
2. El-Naggar A.K., Troncoso P., Ordonez N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm. *Diagnostic Mol Pathol*. 1995 Mar; 4 (1): 48–53. PMID: 7735556.
3. Cao D., Selli B.W., Clapp W.L., et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Human Pathology*. Oct; 42 (10): 1554–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.019. PMID: 21496872.
4. Romero F.R., Rais-Bahrami S., Permpongkosol S., et al. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol*. 2006; 176 (6 Pt 1): 2359–66. PMID: 17085102.
5. The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich, Zürich, 11–13 March 2015.
6. Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, Cauley DH4, Wood CG5, Tannir NM6. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Dec; 12 (6): 422–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.008. PMID: 25088468.
7. Omiyale AO, Venyo AK. Primary carcinoid tumour of the kidney: A review of the literature. *Adv Urol* 2013; 2013: 579396. DOI: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edition; vol 1. Digestive System Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.

Таблица 3
Результаты лечения пациентов с НЭН молочной железы и III стадией заболевания

Индекс Ki-67, %	ER/PR	Стадия	Лечение	Время до прогрессирования, мес.	Период наблюдения, мес.	Статус
10	+/+	III	ХТ + ОП + ХТ / ИТ + ГТ	21,7	38,8	Без проявления заболевания
16	+/+	III	ОП + ХТ + ЛТ + ГТ	–	23,0	Без прогрессирования
40	+/+	III	ОП + ХТ + ЛТ + ГТ	–	96,0	Без прогрессирования

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., Артамонова Е.В., Кирсанов В.Ю., Селиванова В.В., Коваленко И.П. Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-54-60>.

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A., Kirsanov V. Yu., Selivanova V.V., Kovalenko I.P. Features of clinical course, morphological diagnosis and prognosis factors for neuroendocrine neoplasms of rare localizations. *Medical alphabet*. 2020; (29): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-54-60>.

