

УДК 616.3-006-089(470.61)

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ КОМПОНЕНТОМ ЗА 10 ЛЕТ В ГОРОДЕ РОСТОВЕ-НА-ДОНУ

Помазков А.А., Черкасов М.Ф., Хиндикайнен А.Ю., Кушнарева О.Э., Федорова К.Ю.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kafedra@aaanet.ru

На базе хирургического отделения клиники РостГМУ был проведен анализ частоты заболеваемости нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта с 2005 по 2014 год. Согласно статистической обработке полученных данных, каждый шестой больной с опухолью желудочно-кишечного тракта имеет нейроэндокринный компонент новообразования с наиболее частой локализацией в ободочной и прямой кишке. Характерный возраст пациентов клиники РостГМУ для опухоли с нейроэндокринным компонентом составил 61 год ($61,2 \pm 11,2$), значимых гендерных различий отмечено не было. Процесс обнаруженных опухолей чаще всего находился на 2 стадии, склонность к метастазированию отмечена у 6 % пациентов. Данные исследования подтверждают высокую значимость изучения данной проблемы в связи с ростом заболеваемости и необходимости поиска диагностических критериев и характерной клинической картины для более раннего обнаружения развивающегося процесса.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли (НЭО), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), злокачественная опухоль.

THE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT NEUROENDOCRINE COMPONENT IN 10 YEARS IN THE CITY OF ROSTOV-ON-DON

Pomazkov A.A., Cherkasov M.F., Khindikaynen A.Yu., Kushnareva O.E., Fedorova K.Yu.

FGBOU VO "Rostov State Medical University" of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, e-mail: kafedra@aaanet.ru

On the basis of the surgical clinic of Rostov state medical University was the analysis of the incidence of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract from 2005 to 2014. According to the statistical processing of the obtained data, every sixth patient with a tumor of the gastrointestinal tract is a component of neuroendocrine neoplasms with the most frequent localization in the colon and rectum. The characteristic age of the patients of the clinic of Rostov state medical University for tumors with the neuroendocrine component was 61 year ($61,2 \pm 11,2$), significant gender differences were noted. Process tumors most often was on the 2nd stage, propensity to metastasize observed in 6% of patients. These studies confirm the high significance of the study this problem in connection with increased morbidity and necessity of search of diagnostic criteria and characteristic clinical picture for earlier detection of the developing process.

Keywords: neuroendocrine tumors (NEO), digestive tract (DT), malignant tumor.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, в основе которых лежит трансформация специализированных зрелых клеток или мультипотентных стволовых клеток, дающих начало эндокринным и экзокринным клеткам, что обуславливает типичные гормональные синдромы.

На основе классификации ВОЗ Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) разработана система определения степени злокачественности НЭО – классификация Grade по количеству митозов (менее 2, от 2 до 20 и более 20 – соответственно G1; G2; G3), а также на основе оценки уровня пролиферативной

активности опухолевых клеток (индекс Ki-67 – до 2, до 20 и более 20). Определение индекса Ki-67 является важным показателем при изучении биопсий метастазов и маленьких образцов тканей, в которых невозможен точный подсчет количества митозов (Klimstra D.S. et al., 2010). Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но важным критерием в алгоритме лечения НЭО ЖКТ, что позволяет говорить о высокой информативности иммуногистохимического исследования.

За последние годы возросла проблема малой изученности НЭО. Причиной возросшего интереса к данной патологии послужило возрастание частоты встречаемости НЭО, что может быть объяснено вовлечением в клиническую практику хирургов эффективных современных методов диагностики: лабораторной, эндоскопической, морфологической и лучевой [8].

Лабораторная диагностика НЭО ЖКТ основывается на определении главных и специфических маркеров, основными из которых являются хромогранин А, серотонин и гистамин. Хромогранин А, в соответствии с рекомендациями Европейского общества по НЭО (ENETS), является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО.

Однако выявление НЭО происходит на поздних стадиях, одной из причин этого является недостаточный уровень информированности специалистов в этом вопросе, а также малозаметная и неспецифическая симптоматика НЭО ЖКТ, поэтому часто заболевание диагностируется на поздних стадиях. Социально значимым аспектом рассмотрения проблемы нейроэндокринного компонента опухолей является поражение пациентов трудоспособного возраста, а также выраженные гормональные сбои, которые обуславливают высокий уровень инвалидизации и смерти пациентов [8]. Пятилетняя выживаемость пациентов с нейроэндокринной опухолью, независимо от локализации, составляет примерно 50 %, а после появления карциноидного синдрома – 30–47 % в связи с тем, что появление этих симптомов является признаком поздних стадий заболевания [7].

Согласно данным базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results – Эпидемиологического надзора и целевых результатов), наблюдается постоянный рост заболеваемости и частоты обнаружения НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): за последние 30 лет эти показатели возросли в 5 раз при ежегодном процентном увеличении на 5,8 % [4,9]. Регрессионный анализ указывает на дальнейшее увеличение распространенности НЭО до 8 случаев на 100 тыс. населения в ближайшие 2–3 года [6]. Также внимание к НЭО ЖКТ очень высоко по причине высокой потенции (60–70 %) к злокачественному росту

клеток этих опухолей [4]. На момент установления диагноза до 50 % больных уже имеют региональные или отдаленные метастазы [3].

В России на данный момент имеется недостаточный объем статистических данных по заболеваемости НЭО ЖКТ, что довольно затрудняет поиск алгоритма диагностики пациентов с данной патологией [1]. Таким образом, клинико-морфологические характеристики НЭОЖКТ и динамика их развития остаются недостаточно изученными, поскольку из-за малого числа наблюдений не всегда удается провести анализ результатов диагностики для установления диагноза НЭО ЖКТ.

Цель исследования

Провести анализ встречаемости НЭО среди пациентов хирургического отделения клиники РостГМУ, оперированных по поводу опухолей ЖКТ в период с 2005 по 2014 год, определить наиболее частую локализацию опухолей с нейроэндокринным компонентом, стадию процесса и степень дифференцировки клеток опухоли.

Материал и методы исследования

Материалом исследования выступили 1020 историй болезни пациентов. Данная когорта больных была оперирована с 2005 по 2014 год по поводу злокачественных новообразований различной локализации. Критерием включения в узкую группу исследования стали опухоли ЖКТ, что составило 431 случай, из них опухолей с нейроэндокринным компонентом – 69 случаев. Из них большее число (17 %) пришлось на 2014 год, по сравнению с предыдущими годами.

Методом исследования выбрана статистическая обработка данных, полученных из историй болезней, с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Нейроэндокринные опухоли были обнаружены у 16 % пациентов, оперированных по поводу опухолей ЖКТ.

Возраст пациентов колеблется от 26 до 83 лет. Средний возраст в группе с нейроэндокринными опухолями составил $61,2 \pm 11,2$ (рисунок 1).

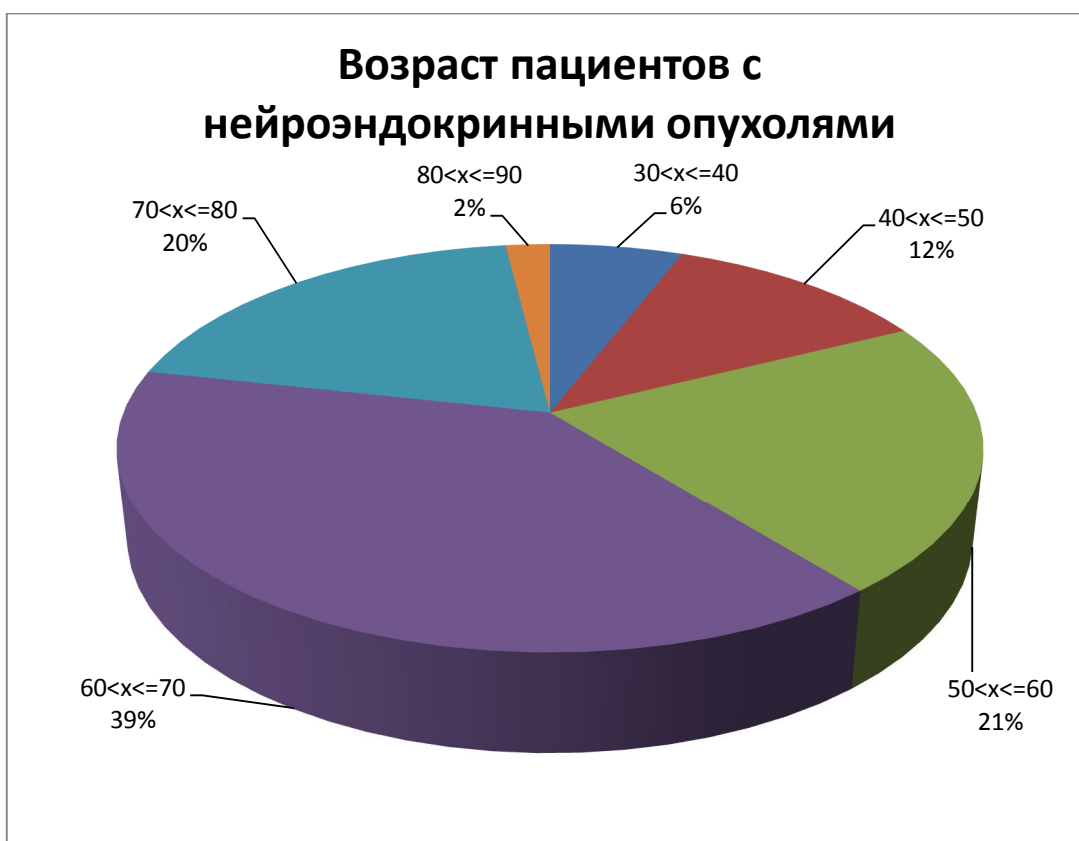


Рис. 1. Распределение возраста пациентов с нейроэндокринными опухолями

Гендерных различий замечено не было, соотношение мужчин и женщин 44 %:56 %.

Чаще всего нейроэндокринные опухоли обнаруживались в ободочной (45 %) и прямой (35 %) кишках (рисунок 2). Остальные опухоли локализовались в слепой кишке (13 %) и в подвздошной (4 %).

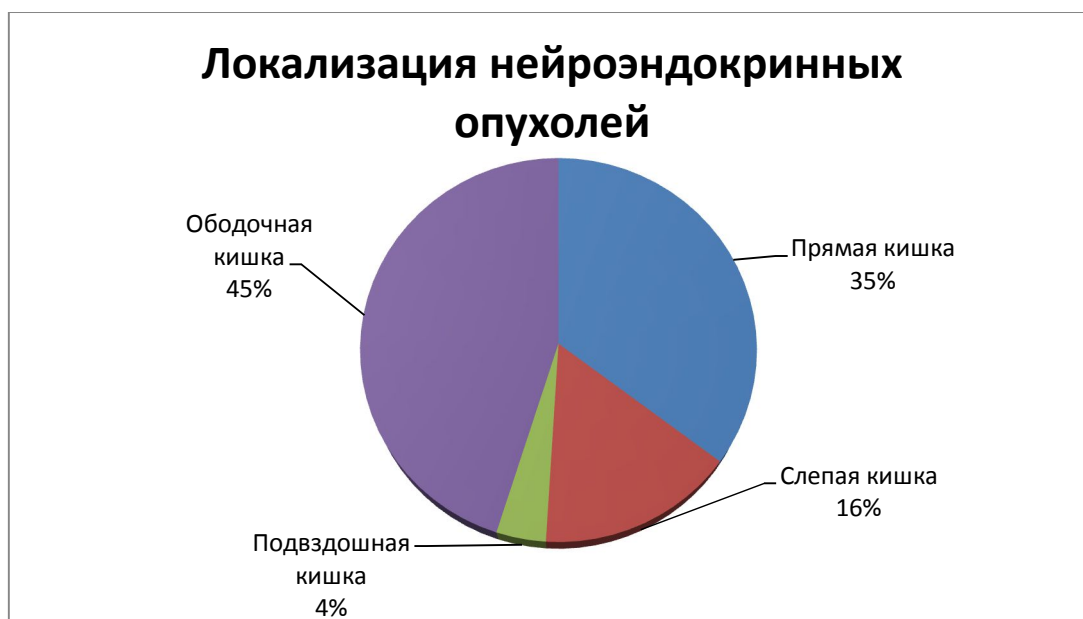


Рис. 2. Локализация НЭО

В пределах ободочной кишки большее количество опухолей встречалось в сигмовидной кишке – в 35 % случаев (рисунок 3). Сочетанное поражение ободочной кишки наблюдалось в 22 % случаев. Также нейроэндокринные опухоли локализовались в поперечно-ободочной кишке (17 %), в восходящей части ободочной кишки (13 %), в селезеночном углу (9 %) и в области печеночного изгиба ободочной кишки (4 %).

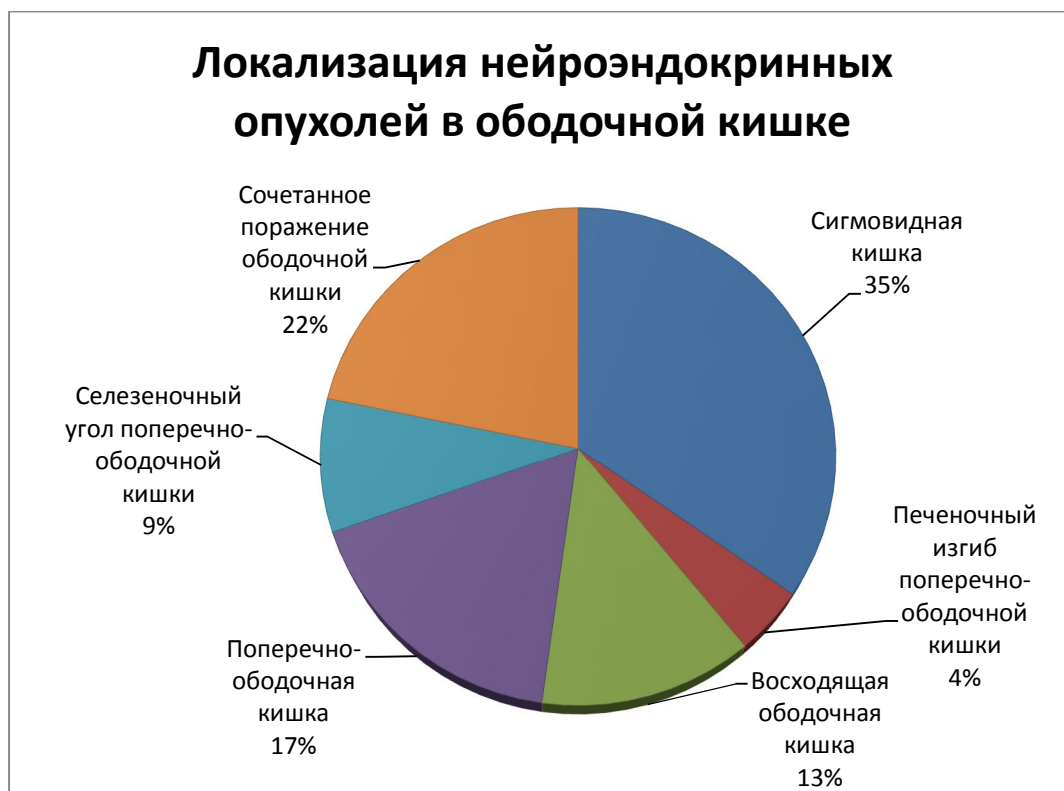


Рис. 3. Локализация НЭО в ободочной кишке

Полученные данные расходятся с исследованиями других авторов. Например, при наблюдениях в РОНЦ было исследовано 158 больных нейроэндокринными опухолями органов желудочно-кишечного тракта, с 1955 по 2003 г. При исследовании выявили, что наибольшее количество локализованных опухолей находилось в червеобразном отростке (80 %) и прямой кишке (75 %), а диссеминированных – в ободочной (43,5 %) и тонкой (30,5 %) кишках [5].

Самая частая локализация нейроэндокринных опухолей по Rindi G. и др. (1999 г.) – червеобразный отросток, второе место занимает тонкая кишка (подвздошная в 23 % случаев, тощая кишка в 1 %). На долю желудка и двенадцатиперстной кишки приходится 1–2 % НЭО этой локализации, а в толстой и прямой кишке диагностируется лишь в 3–6 % случаев [10].

Характерная локализация НЭО в ЖКТ, по данным Горбунова В.А. и др. (2009 г.), представлена слепой кишкой (17,1 %), прямой кишкой (16,3 %) [1].

В исследованиях Делекторской В.В. и др. (2010 г.) наиболее частыми локализациями в группе нейроэндокринных опухолей ЖКТ оказались подвздошная кишка (17,1 %), прямая кишка (16,3 %), желудок (5,4 %) и аппендикс (4,7 %) [2].

В наших исследованиях большее количество нейроэндокринных опухолей были обнаружены на 2 стадии онкологического процесса (65 %), 29 % – на 3 стадии, и только 6 % на 4 (рисунок 4). Не было выявлено ни одного пациента на 1 стадии процесса.



Рис. 4. Стадии онкологического процесса

Распределение по TNM составило: 47 % – pT4N0M0, 25 % – pT4N1M0, 18 % – pT3N0M0, 6 % – pT4N1M1 и 4 % – pT3N1M0 (рисунок 5).

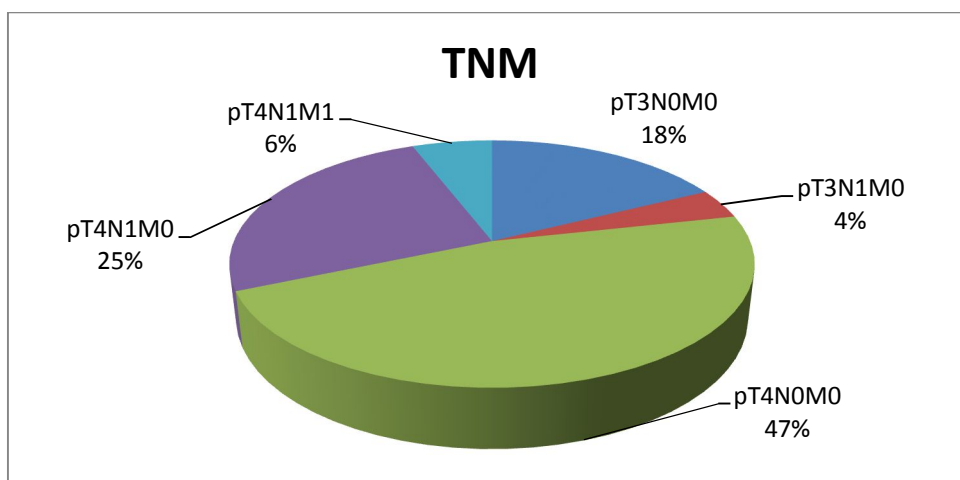


Рис. 5. Распределение по TNM

Распределение по классификации Grade установить не удалось в связи с отсутствием иммуногистохимического исследования, которое могло бы определить степень злокачественности НЭО ЖКТ.

Таким образом, в результате наших исследований были выявлены следующие закономерности:

- Количество нейроэндокринных опухолей составило 16 % от всех оперированных опухолей ЖКТ в клинике РостГМУ за период с 2005 по 2014 год.
- Самые часто встречаемые локализации НЭО – ободочная и прямая кишки.
- В пределах ободочной кишки больше всего опухолей было обнаружено в сигмовидной кишке.
- Чаще всего нейроэндокринные опухоли обнаруживаются у пациентов в возрасте $61,2 \pm 11,2$.
- При обнаружении нейроэндокринных опухолей процесс в основном выявляется на 2 стадии, пациентов с опухолевым процессом на 1 стадии не было.
- В большинстве случаев опухоль не распространяется на лимфатические узлы и не дает метастазов в другие органы.
- Учитывая высокий рост заболеваемости НЭО ЖКТ, по данным литературы, необходимо комплексно подходить к диагностике и лечению данной категории пациентов (с использованием хромогранина А, иммуногистохимического исследования).

Наблюдается довольно высокая встречаемость НЭО ЖКТ, и этот показатель продолжает расти, превышая данные мировой статистики и являясь основанием для обращения пристального внимания к данной проблеме. Согласно проведенному исследованию, каждый шестой пациент с опухолью ЖКТ имеет нейроэндокринный компонент своего новообразования. Это может быть обусловлено обнаружением НЭО преимущественно на 2 и 3 стадиях и отсутствием диагностики на начальных этапах развития заболевания. Этот факт дает понять необходимость поиска путей решения проблем диагностики и своевременного скрининга пациентов с НЭО ЖКТ на основе характерных клинических и диагностических черт с составлением определенного портрета пациента с нейроэндокринным компонентом опухоли.

Список литературы

1. Горбунов В.А., Егоров А.В., Кочатков А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. – М., 2009. – 196 с.
2. Делекторская В.В., Павловская А.И. Морфологическая характеристика основных типов нейроэндокринных опухолей // Вестник московского онкологического общества

(Москва, 19 окт. 2010 г.). – Москва, 2010. – № 10 (571).

3. Емельянова Г.С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 34-38.

4. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей (пер. с англ.); [под ред. Carlin M., Klovs L.]. – М.: Практическая медицина, 2010. – 224 с.

5. Поликарпова С.Б., Комов Д.В., Ожерельев А.С. Особенности клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Вестник московского онкологического общества (Москва, 9 июня 2011 г.). – Москва, 2011. – № 6 (579).

6. James C. Yao, Manal Hassan, Alexandria Phan // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 3063–3072.

7. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors endocrine reviews 25 (3), 2011. P. 458-511.

8. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // Endocr. Relat. Cancer, 2011. Vol. 18. № 1. P. 1-16.

9. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO

10. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23, № 7. P. 124-130.

11. Rindi G., Capella C., Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors. // Recent Advances in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors // Montrouge: John Libbey Eurotext, 1999. P. 177-191.