

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Диагностика нейроэндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы

Выполнила:

Клинический ординатор

Молтянская Екатерина Игоревна

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович



Красноярск, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение;
2. Основные положения;
3. Диагностика;
4. Список литературы.

ВВЕДЕНИЕ

Для определения гистогенеза разных типов опухолей используют современные методы диагностики – иммуногистохимический (ИГХ), электронно-микроскопический, молекулярно-биологический (гибридизация *in situ*), генетический, которые позволяют более полно охарактеризовать биологический потенциал опухолевых клеток.

Эндокринные или нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), легких, тимусе, почках, яичниках, предстательной, молочной и щитовидной железах, коже. НЭОЖКТ редкие и обычно медленно растущие новообразования, при которых существенное ухудшение качества жизни пациентов даже при наличии метастазов происходит на поздней стадии болезни. Опухоли чаще бывают клинически нефункционирующими, а в случае функционирующих развиваются гиперфункциональные эндокринные синдромы, угрожающие жизни пациентов. [4]

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами.

НЭО ЖКТ составляют менее 2% всех опухолей этой локализации. Встречаемость наибольшей группы - пациентов с карциноидами, составляет 2,4 на 100 000 населения.

Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. Наиболее частая локализация НЭО – органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа (НЭО ЖКТ и ПЖ), на втором месте – НЭО легких. [1]

Классификации НЭО:

- По эмбриогенезу;
- По степени злокачественности;
- По функциональности;
- Клинико-анатомическая классификация;
- Гистологическая классификация;
- TNM классификация.

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существует классификация по локализации первичной опухоли и наличию или отсутствию карциноидного и других синдромов.

Опухоли тонкой и 12-перстной кишки:

- С карциноидным синдромом (потливость, диарея, гиперемия лица, эндокардиальный фиброз);
- Без карциноидного синдрома.

При НЭО 12-перстной кишки 90% случаев не сопровождается синдромами секреции гормонов, несмотря на то, что более 95% НЭО 12-перстной кишки синтезируют желудочно-кишечные пептиды и амины.

НЭО поджелудочной железы:

- Функционирующие;
- Нефункционирующие.

Классификация по продуцируемым гормонам:

- Гастроиннома – гастрин, синдром Золлингера-Эллисона;
- Инсулинома – инсулин, гипогликемия;
- ВИПома – вазоинтестинальный пептид, диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия;
- Соматостатинома – соматостатин, диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь;
- Глюкагонома – некротическая сыпь, диабет, кахексия;
- Кальцитонинома – кальцитонин;
- АКТГома – АКТГ продукция, синдром Кушинга. [1]

Таблица 1 – Классификация и основные симптомы эндокринных опухолей ЖКТ и ПЖ [3]

Синдром	Основные симптомы	Основной гормон	Другие гормоны	Степень злокачественности (%)	Локализация	Экстра-панкреатическая локализация
Инсулинома	Гипогликемия	Инсулин	Глюкагон, ПП	5-10	ПЖ	Очень редко
Гастроиннома (синдром Золлингера-Эллисона)	Пептические язвы, диарея, рефлюксная болезнь	Гастрин	Инсулин, ПП, глюкагон, АКТГ, соматостатин	>90	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка, желудок, брыжейка

Карциноидный синдром	Приливы, диарея, бронхиальная обструкция	Серотонин	Тахикинин, простагландин, хромогранин А	100	Кишечник	ПЖ (редко)
ВИПома (синдром Вернера - Моррисона) - панкреатическая холера	Стойкая диарея, гипокалиемия	ВИП, РНІ	ПП, глюкагон, соматостатин, хромогранин А	75-100	ПЖ	
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, диабет	Глюкагон	ПП, инсулин, соматостатин, хромогранин А	50	ПЖ	Редко
Соматостатинома	Диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь	Соматостатин	ПП, инсулин, кальцитонин	50	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка
GHRH-ма	Акромегалия	GHRH	Соматостатин, гастрин, инсулин	100	ПЖ	Легкие
CRH-ома, АКТГ-ома	Синдром Кушинга	CRH, АКТГ	Гастрин, ПП, хромогранин А	>90	ПЖ	Легкие

Примечание: АКТГ - аденокортикотропный гормон; CGH - кортикотропин-рилизинг-гормон; GHRH - гормон роста-рилизинг-гормон; РНІ - пептид гистидин изолейцин; ПП - панкреатический полипептид; ВИП - вазоактивный интестинальный пептид.

НЭО ЖКТ можно представить в виде двух больших групп 1-я - карциноиды и 2-я - опухоли поджелудочной железы, к которым относятся: гастринома, соматостатинома, глюкагонома, вилома, инсулинома.

Карциноидные опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных клеток, и инсулинома, источником которой являются клетки островкового аппарата поджелудочной железы, в 80-90% случаев являются доброкачественными, поскольку в основе их лежит трансформация специализированных зрелых клеток. Источником других нейроэндокринных опухолей, таких как гастринома, вилома, соматостатинома, является мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Потенция к злокачественному росту неоплазм из этих клеток достигает 60-70%. НЭО поджелудочной железы по способности секретировать специфический гормон делятся на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли составляют 60%, встречаются с частотой 3,6-4 на 1 млн. населения и включают в себя такие известные клинические синдромы, как синдром Золлингера - Эллисона, гипогликемический синдром, синдром Вернера - Моррисона и др. Опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, называются нефункционирующими и составляют 15-30% всех НЭО. [1]

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют две системы TNM стадирования, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. НЭО легких стадированы по TNM как немелкоклеточный рак легкого.

Утверждены отдельные классификации TNM для НЭО следующих локализаций (NCCN Guidelines in Oncology, 2010):

- желудок;
- 12-перстная кишка, Фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка;
- поджелудочная железа;
- червеобразный отросток;
- ободочная и прямая кишка.

НЭО ЖКТ. В настоящее время для определения гистогенеза разных типов опухолей используют современные методы диагностики – иммуногистохимический (ИГХ), электронно-микроскопический, молекулярно-биологический (гибридизация *in situ*), генетический, которые позволяют более полно охарактеризовать биологический потенциал опухолевых клеток. Наиболее распространенные в современной литературе термины «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома» базируются на наличии у всех эндокринных (нейроэндокринных) клеток ЖКТ общих иммунофенотипических особенностей. Предварительный диагноз НЭО может быть поставлен на основании клинической картины и обычного гистологического исследования, а окончательная верификация проводится с помощью ИГХ-исследования. Клетки НЭО дают положительную реакцию с антителами к общим нейроэндокринным маркерам – хромогранину А (маркеру специфических эндокринных гранул), синаптофизину (маркеру мелких везикул с нейротрансммиттерами), CD56 (маркеру молекул нейрорадезии), NSE и PGP 9,5 (маркерам цитоплазматических протеинов – нейронспецифической эналазе и протеину генного продукта 9,5). Для того, чтобы установить тип НЭО, используют специфические эндокринные маркеры – пептиды и/или амины, обладающие активностью гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид, панкреатический полипептид, гастрин, серотонин, АКТГ, кальцитонин, и другие). НЭО часто продуцируют несколько гормонов, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного гиперфункционального синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, которая составляет не менее 50% всех клеток опухоли [4, 2]. Важная информация о функциональном статусе опухоли может быть получена при исследовании ультраструктуры опухолевых клеток.

Нейроэндокринные опухоли пищевода встречаются очень редко и составляют примерно 0,05% всех НЭОЖКТ. Они обычно крупные (менее 4 см), локализуются в дистальном отделе пищевода и не дают специфических гормональных синдромов. Опухоли представлены двумя гистологическими типами: в виде солидных комплексов высокодифференцированных клеток и мелко- или крупноклеточными эндокринными карциномами, аналогичными соответствующим опухолям легких. Еще реже встречаются смешанные экзоэндокринные карциномы. Прогноз зависит от степени дифференцировки опухолевых клеток и от стадии опухоли. [2]

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) составляют большинство функционирующих НЭОЖКТ. НЭОПЖ имеют трабекулярное, альвеолярное, солидное, псевдожелезистое, ангиоматозное, ациноподобное и другие типы строения. Разнообразны они и по функциональной активности и спектру продуцируемых гормонов. Большинство относят к высокодифференцированным доброкачественным опухолям, но имеется группа новообразований неопределенной степени злокачественности, определение биологического потенциала которых до сих пор является сложной диагностической проблемой. Самыми надежными гистологическими критериями злокачественности НЭОПЖ является инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и нейроинвазия, которые встречаются в 90% опухолей с метастазами или массивной инвазией и лишь в 30% опухолей без метастазов и без инвазии окружающих тканей. Опухоли чаще всего метастазируют в печень и лимфатические узлы (парапанкреатические, ворот печени, парааортальные, мезентериальные), в редких случаях – в лимфатические узлы средостения и подмышечные, еще реже в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу.

Опухоли, которые обычно локализуются в теле и хвосте ПЖ (глюкагономы, инсулиномы, випомы), имеют склонность к гематогенной диссеминации, а гастриномы чаще метастазируют в лимфатические узлы. Опухоли, продуцирующие островковые гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и РР), обычно менее злокачественные (в 10–20%), чем те, которые продуцируют кишечные или эктопические гормоны (гастрин, ВИП, нейротензин, АКТГ, гормон роста – в 60–80%). В новой классификации предложены следующие критерии малигнизации НЭОПЖ (в порядке убывающей значимости): метастазы, макроскопически видимая местная инвазия,

инвазия периневральных пространств и кровеносных сосудов, размеры опухоли более 3 см. Доброкачественные опухоли обычно состоят из клеток мелких и средних размеров со слабо или умеренно выраженной атипией.

Высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности чаще имеют более крупные размеры (более 3 см), капсула опухоли отсутствует или неполная, инвазия крупных сосудов или отдаленные метастазы не характерны. Преобладают участки «диффузного» или солидного строения, которые часто чередуются с участками из крупных, плохо очерченных трабекул, мелких цепочек и цугов, замурованных в обильной гиалинизированной или плотной фиброзной строме. Для них характерна слабо или умеренно выраженная клеточная атипия, гиперхромность ядер с выраженными ядрышками, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, митотическая активность до 2–10 митозов на 10 РПЗ (репрезентативных полей зрения), индекс пролиферации Ki-67 – 5% и более. Низкодифференцированные эндокринные карциномы по экспрессии гормонов и клинической симптоматике очень изменчивы, состоят из клеток мелких или средних размеров, растут в виде солидных пластов причудливой формы, часто с центральными некрозами и участками диффузного роста. Участки некроза выглядят как очаги размягчения желтоватой или «ржавой» окраски. Митотическая активность и индекс пролиферации обычно высокие (>10 митозов на 10 РПЗ и >15% Ki-67 позитивных клеток), ядра крупные, полиморфные, с отчетливыми ядрышками. Для них характерны инвазия сосудов и нейроинвазия, массивное прорастание в окружающие органы и ткани, наличие отдаленных метастазов.

Смешанные экзoэндокринные карциномы – редкий тип опухолей, в которых и в первичной опухоли и в метастазах интимно связаны два компонента – протоковый и эндокринный, причем, эндокринный составляет не менее трети всей ткани опухоли. Прогноз для таких карцином значительно хуже, чем для большинства НЭО и определяется экзoэндокринным компонентом опухоли.

Нейроэндокринные опухоли желудка по разным данным, составляют 11–41% всех НЭОЖКТ. Их делят на 4 типа: 1 тип, самый многочисленный, составляет до 70–80% всех случаев, из которых большинство (до 80%) – у женщин в возрасте 50–60 лет. Опухоли обычно не дают эндокринных синдромов и проявляются общими желудочными симптомами. Как правило, это небольшие округлые, полиповидные, мультифокальные образования, размером 0,5–1 см, чаще локализованные в теле желудка. Это обычно высокодифференцированные опухоли, локализованные в пределах слизистого или подслизистого слоев желудка и ассоциированные с хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом. Они состоят из ECL-клеток, продуцирующих гистамин, которые дают интенсивную положительную реакцию с хромогранинном А. Обычно у них прогноз хороший, так как это небольшие опухоли, которые могут быть удалены эндоскопически. Метастазы в регионарные лимфатические узлы могут давать опухоли размером более 2 см, которые инфильтрируют мышечную пластинку.

НЭО желудка 2 типа обычно возникают в рамках синдрома МЭН-1 и, как правило, ассоциированы с СЗЭ, встречается одинаково часто у женщин и мужчин в возрасте около 50 лет. Как и опухоли 1 типа, локализованы в теле желудка, имеют размеры менее 1,5 см, ограничены слизистым и подслизистым слоями, часто бывают множественными. В 10% случаев при наличии инвазии сосудов, размерах более 2 см и/или инвазии мышечной пластинки дают метастазы.

НЭО желудка 3 типа – это обычно спорадические солитарные опухоли, не ассоциированные ни с хроническим атрофическим гастритом, ни с МЭН-1, без преимущественной локализации. Это высокодифференцированные опухоли из ECL-клеток, серотонин- или гастринпродуцирующих клеток, которые в трети случаев к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см. В 70% случаев при опухолях размером более 2 см с инвазией сосудов и прорастанием мышечной пластинки имеются метастазы в лимфатические узлы. НЭО желудка 4 типа соответствуют низкодифференцированным солидным карциномам из мелких или средних клеток, которые чаще встречаются у мужчин, очень редко ассоциированы с МЭН-1 (но не с хроническим атрофическим гастритом) и к моменту постановки диагноза обычно достигают крупных размеров (более 4 см) и дают обширные метастазы. Обычно клетки опухолей дают

положительную реакцию с синптофизином, но отрицательны к хромогранину А. Прогноз неблагоприятный и примерно 2/3 пациентов умирают от метастазов в течение года с момента постановки диагноза. Нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной и тощей кишки, по последним данным, составляют не менее 22% всех НЭОЖКТ, обычно протекают бессимптомно, чаще встречаются у мужчин возрасте 50–60 лет.

В двенадцатиперстной и тощей кишках также выделяют 4 типа НЭО: гастриномы, соматостатиномы, нефункционирующие серотонин-, гастрин- или кальцитонинпродуцирующие низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы. Чаще всего (до 2/3 опухолей) встречаются гастриномы, затем соматостатиномы и НФО, а низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные параганглиомы – очень редкие и обычно локализованы в области Фатерова соска. Дуоденальные гастриномы, ассоциированные с СЗЭ, бывают как спорадическими, так и в рамках МЭН-1, размером не более 1 см и локализуются обычно в верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Чаще всего имеют трабекулярное или железистое строение, дают положительную реакцию с гастрином, а в рамках синдрома МЭН-1 часто бывают множественными. Несмотря на небольшие размеры образований и то, что они ограничены слизистым или подслизистым слоями, в момент постановки диагноза они часто уже дают метастазы в регионарные лимфатические узлы, которые могут быть крупнее, чем первичная опухоль, поэтому их иногда ошибочно принимают за первичные гастриномы ПЖ и даже лимфатических узлов. По этой же причине раньше выявляли значительно больше гастрином ПЖ, чем в настоящее время. Метастазы в регионарные лимфатические узлы дуоденальные гастриномы могут давать уже на ранних стадиях, а метастазы в печень, в отличие от гастрином ПЖ – значительно позже.

Дуоденальные соматостатиномы составляют до 20% всех НЭО этой локализации, чаще встречаются в Фатеровом соске. Имеют часто железистое строение с наличием псаммомных телец, их клетки обычно дают положительную реакцию с соматостатином. При инвазии опухолью мышечной пластинки вероятность наличия метастазов в парадуоденальные лимфатические узлы очень велика. Опухоли обычно не дают специфического синдрома соматостатиномы (диабета, холелитиаза или диареи), но иногда ассоциированы с нейрофиброматозом 1 типа и с билатеральными феохромоцитомами. Нефункционирующие дуоденальные НЭО обычно состоят из серотонин-, реже – из гастрин- и кальцитонинпродуцирующих клеток. Для них прогноз лучше, чем для СЗЭ-ассоциированных гастрином или соматостатином Фатерова соска. Если опухоли не прорастают подслизистый слой, они обычно не дают метастазов.

Низкодифференцированные дуоденальные карциномы обычно гормонально не активны и возникают в области Фатерова соска. Это мелкоклеточные карциномы из недифференцированных клеток, которые в момент постановки диагноза уже обычно метастазируют в регионарные лимфатические узлы и печень, дают интенсивную реакцию с синаптофизином и очень слабую или отрицательную – с хромогранинном А.

Дуоденальные ганглиоцитарные параганглиомы локализуются вблизи Фатерова соска и обычно доброкачественные, даже если они по размеру превышают 2 см и прорастают мышечную пластинку. Состоят из ганглиоцитарных и высокодифференцированных нейроэндокринных клеток, которые дают положительную реакцию с соматостатином, панкреатическим полипептидом и протеином S-100. Нейроэндокринные опухоли дистального отдела тощей и подвздошной кишок составляют около 25% всех НЭОЖКТ и вместе с соответствующими опухолями желудка и аппендикса являются самой многочисленной группой [5]. Чаще всего встречаются в возрасте около 60 лет, одинаково часто у мужчин и у женщин. Обычно опухоли имеют альвеоларносолидное строение, к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см, прорастают мышечную пластинку и дают метастазы в регионарные лимфатические узлы. Примерно в 40% случаев опухоли бывают множественными, состоят из серотонин-, субстанцию Р-, каликреин-, катехоламинпродуцирующих и других типов клеток. У 20% пациентов с НЭО подвздошной кишки развивается типичный карциноидный синдром и имеются метастазы в

регионарные лимфатические узлы и печень. Агрессивные низкодифференцированные НЭО в подвздошной кишке не описаны.

Нейроэндокринные опухоли толстой и прямой кишки. В то время как НЭО толстой кишки встречаются редко, в прямой кишке они составляют почти 20% всех НЭОЖКТ. НЭО толстой кишки – это чаще всего низкодифференцированные карциномы, которые к моменту постановки диагноза уже дают метастазы и имеют плохой прогноз. В опухолях часто выявляются небольшое число рассеянных серотонин- и соматостатинпозитивных клеток. НЭО прямой кишки встречаются чаще и имеют более благоприятный прогноз. Большинство из них выявляют эндоскопически как маленькие образования (до 1 см), расположенные в подслизистом слое, клетки которых часто дают положительную реакцию с глюкагоном, глицетином и/или панкреатическим полипептидом. Метастазируют только опухоли размером более 2 см и/или, если они прорастают мышечную пластинку. В этом отделе кишечника низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы встречаются крайне редко и имеют исключительно плохой прогноз. [4]

Нейроэндокринные опухоли аппендикса составляют до 20% всех НЭОЖКТ и в отличие от других, встречаются в более молодой возрастной группе (30– 50 лет), чаще у женщин, а в редких случаях – у детей. Как правило, их обнаруживают при аппендэктомии, в основном они локализируются в верхних отделах аппендикса, почти всегда прорастают мышечную пластинку и в различной степени окружающую жировую клетчатку. Опухоли редко бывают более 2,5 см, редко дают метастазы в лимфатические узлы, и имеют более благоприятный прогноз, чем НЭО подвздошной кишки. НЭО аппендикса напоминают соответствующие опухоли тощей кишки: обычно имеют альвеолярно-солидное строение, их клетки часто позитивны к серотонину и субстанции Р, значительно реже – к энтероглюкагону. Серотонин-продуцирующие опухоли аппендикса обычно не метастазируют в печень и очень редко дают карциноидный синдром. Эти НЭО следует дифференцировать с очень редкими бокаловидно-клеточными карциноидами, которые являются смешанными экзоэндокринными опухолями с менее благоприятным прогнозом. У 13% пациентов встречается сочетание синхронных и метакронных аденокарцином и НЭОЖКТ [5].

В частности, аденокарциномы и мелкоклеточные эндокринные карциномы описаны в толстой кишке, аппендиксе, а они встречаются и в желудке. Большинство НЭО ЖКТ – это нефункционирующие опухоли, клетки которых продуцируют пептиды и/или амины, которые не дают типичных эндокринных синдромов, поэтому их реальное количество и распространенность определить трудно. В то же время, их клетки реализуют в кровеносное русло хромогранин А – пептид, увеличение уровня которого в сыворотке в настоящее время используют для прогнозирования наличия метастазов у пациентов с НЭО, но при небольших размерах опухоли он часто бывает в пределах нормы.

Перечень исследований определяется локализацией опухоли: эндоскопия (гастроскопия, эндоУЗИ, колоноскопия, капсульная эндоскопия и т.д.) часто имеет дополняющее значение (III, A). [1]

Обязательные процедуры: врачебный осмотр (пальпация, перкуссия, аускультация, ректальное и вагинальное исследование), лабораторные исследования, ЭКГ стандартная, рентгенография органов грудной клетки, РКТ органов грудной клетки, рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием (*желудок, двенадцатиперстная кишка), ирригоскопия (*прямая и ободочная кишка), УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез, эзофагогастродуоденоскопия (*желудок, двенадцатиперстная кишка) Колоноскопия (*прямая и ободочная кишка), эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография) – только для желудка и двенадцатиперстной кишки, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным болюсным контрастированием, МРТ малого таза (прямая кишка), фибробронхоскопия с биопсией (*легкое), биопсия опухоли

средостения под контролем УЗИ или КТ, MPT EBUS + FNA, биопсия опухоли (эндоскопическая биопсия), биопсия слизистой оболочки непораженных отделов желудка (биопсия фона). [1]

Дополнительные исследования: эхокардиография, экскреторная урография, цистоскопия, УЗИ периферических лимфоузлов, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов забрюшинного пространства, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, пункция периферических лимфатических узлов, пункционная биопсия метастатических очагов под контролем ультразвукового исследования, ангиография (целиако- мезентерикография, возвратная мезентерикопортография), артериально-стимулированный забор крови из правой печеночной вены при раздельной стимуляции Ca^{++} артерий, кровоснабжающих поджелудочную железу – это касается только двенадцатиперстной кишки при гастриноме, MPT головного мозга и гипофиза с в/в контрастным усилением, радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия, нефросцинтиграфия), MPT костей и позвоночника, консультация специалистов по показаниям (анестезиолога, эндокринолога, генетика, гинеколога, кардиолога, невролога и т.п.), скintiграфия соматостатиновых рецепторов, позитронно-эмиссионная томография (для низкодифференцированных опухолей на основе 18 фтордиоксиглюкозы), эндоскопия с увеличением – ZOOM эндоскопия (*желудок, ободочная, прямая кишка), эндоскопия с увеличением – (*желудок, ободочная, прямая кишка), эндоскопия в узкоспектральном режиме (*желудок, ободочная, прямая кишка.) Капсульная эндоскопия (*тонкая кишка), двубаллонная энтероскопия (*тонкая кишка), диагностическая лапароскопия, интраоперационное ультразвуковое исследование, сканирование с радиоизотопным октреотидом (октреоскан). [1]

Лабораторные исследования для всех локализаций: определение группы крови, исследование крови на резус-фактор, определение антител к *Treponema Pallida*, определение антигена HBsAg, определение антител к вирусу гепатита С, определение антител к ВИЧ, анализ крови общий (кратность определяется врачом), анализ мочи общий (кратность определяется врачом), анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому, анализ крови биохимический (кратность определяется врачом), включая анализ на уровень общего и ионизированного кальция, гликемический профиль, проба Реберга, кислотно-щелочное состояние, коагулограмма (кратность определяется врачом), цитологическое исследование пунктата, полученного при биопсии опухоли, периферического лимфатического узла, пунктата печени, почек, забрюшинных лимфатических узлов, материала, полученного при лапароскопии, консультация цитологических препаратов, исследование уровня специфических биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей (в зависимости от предполагаемой или установленной гистологической структуры опухоли),

Маркеры нейроэндокринных опухолей.

Общие (универсальные) маркеры: определение уровня хромогранина А в крови, определение панкреотического полипептида (ПП). [1]

Специфические маркеры: определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче, определение уровня серотонина в крови, определение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови, определение уровня гастрина в крови, определение уровня адреналина в крови, определение уровня норадреналина в крови, определение уровня инсулина в крови, определение уровня кальцитонина в крови, определение уровня гистамина в крови, определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови, определение уровня соматостатина в крови – только при поджелудочной железе, определение уровня вазоинтестинального пептида (ВИП) в крови, определение уровня глюкагона в крови, определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови, определение уровня кортизола в крови, определение уровня пролактина в крови, определение уровня метанефрина в суточной моче, определение уровня норметанефрина в суточной моче.

Патоморфологическое исследование операционного материала срочное, патоморфологическое исследование операционного материала плановое, иммуногистохимическое исследование операционного материала плановое (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А), консультация патоморфологических препаратов, генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной

неоплазии (MEN-1, MEN -2A, MEN-2B, синдром Хиппеля-Линдау, синдром Карни)* лица с установленным синдромом множественной эндокринной неоплазии и их родственники во 2-3-й декаде жизни должны подвергаться тщательному обследованию и мониторингу при подозрении на МЭН – генетическое исследование.

Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны локализованные и метастатические. [1] Обязательные процедуры: Врачебный осмотр (пальпация, перкуссия, аускультация, ректальное и вагинальное исследование), Лабораторные исследования, ЭКГ стандартная, Рентгенография органов грудной клетки + РКТ грудной клетки, Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез, Ультразвуковое доплерография вен нижних конечностей, Эзофагогастродуоденоскопия, Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография), МРТ/РКТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением, Биопсия опухоли чрескожная под УЗ/РКТ/МРТ наведением, Биопсия опухоли эндоскопическая под контролем эндосонографии, Интраоперационное УЗИ, Консилиум с участием врачей: лучевого диагноста, хирурга, химиотерапевта, радиолога, специалиста по радионуклидным препаратам, морфолога.

Дополнительные процедуры: Проба с голоданием (при инсулиномах), Эхокардиография, Пробы с острой гиперкальциемией и белковой нагрузкой при синдроме ЗолингераЭллисона, АСЗК (забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции), Сцинтиграфия с In^{111} .

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бохян В.Ю. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей / Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А и др. – Москва, 2014.
2. 4. Кузин Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2010.
3. Янкин А.В. Практическая онкология / А.В. Янкин // Краснодар: Краснодарский краевой онкологический диспансер. – 2014. – Т.5, № 5.
4. Гуревич Л.Е. Практическая онкология / Л.Е. Гуревич // Москва: Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Институт морфологии человека РАМН. – 2009. – Т.6, №
5. Kloppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumor biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract // Best. Pract. & Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, №4. – P. 507-517.