УДК 616.33-006.38-072.1

Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка

И.Б. Перфильев, В.В. Делекторская, Ю.П. Кувшинов, Б.К. Поддубный, Г.В. Унгиадзе, С.С. Пирогов, О.А. Малихова

(*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук*)

State-of-the art of endoscopic semeiology of neuroendocrine tumors of the stomach

I.B. Perfil'yev, V.V. Delektorskaya, Yu.P. Kuvshinov, B.K. Poddubny, G.V. Ungiadze, S.S. Pirogov, O.A. Malikhova

Цель исследования. Целью исследования явилось повышение чувствительности и специфичности эндоскопического метода исследования в диагностике *нейроэндокринных опухолей* (НЭО) желудка.

Материал и методы. Разработан комплексный эндоскопический подход в диагностике НЭО желудка, включающий стандартную методику, осмотр слизистой оболочки в узком спектре света (NBI) как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с оптическим увеличением изображения в 115 раз и последующее исследование патологического очага с использованием эндосонографии (EUS). Указанным методом было обследовано 53 пациента с НЭО желудка, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2001 по 2010 г.

Результаты. Анализ полученных данных позволил определить три макроскопических формы НЭО – плосковозвышающуюся, полиповидную, инфильтративную и выявить для них характерные эндоскопические и эндосонографические критерии при различных возможных вариантах осмотра.

Aim of investigation. The aim of investigation was improve sensitivity and specificity of endoscopic method of investigation in diagnostics of *neuroendocrine tumors* (NET) of the stomach.

Material and methods. The complex endoscopic approach in diagnostics NET of the stomach was developed, that included standard examination, narrow-band imaging (NBI) both as independent study and in combination to optical magnification of the image (x115) and subsequent endoscopic ultrasound investigation (EUS) of the pathological focus. This method had been applied in 53 cases with NET of the stomach in N.N.Blokhin Russian Scientific oncological center of the Russian Academy of Medical Science in a period from 2001 to 2010.

Results. Analysis of obtained data has allowed to determine three macroscopic forms of NET – sessile, pedunculated and infiltrative and to reveal characteristic endoscopic and endosonographic criteria at various optional diagnostic approaches.

Conclusions. Application of the complex endoscopic approach has allowed to develop endoscopic semeio-

Перфильев Илья Борисович – аспирант эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Контактная информация для переписки: endoco@mail.ru; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Делекторская Вера Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Кувшинов Юрий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Поддубный Борис Константинович – заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Унгиадзе Гурам Вахтангович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Пирогов Сергей Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Малихова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Выводы. Использование комплексного эндоскопического подхода позволило разработать эндоскопическую семиотику НЭО желудка. Она включает в себя комплекс эндоскопических и эндосонографических признаков, характерных только для названного вида новообразований и дает возможность проводить достаточно точную дифференциальную диагностику с другими видами эпителиальных и неэпителиальных опухолей желудка. Кроме того, значительно облегчается отбор больных для выполнения органосохраняющих малоинвазивных радикальных эндоскопических вмешательств.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, карциноид, эндоскопия.

logy of gastric NET. It includes complex of endoscopic and endosonographic signs, characteristic only for this type of neoplasms and provides quite exact differential diagnostics with other forms of epithelial and non-epithelial tumors of the stomach. Besides that, selection of patients for organ-sparing noninvasive radical endoscopic interventions is considerably facilitated.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, endoscopy.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, выполняющих регуляторную функцию и расположенных диффузно по всему организму [4]. Большая часть НЭО развивается в органах пищеварительной системы из различных типов нейроэндокринных клеток, образующих *диффузную эндокринную систему* (ДЭС) *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [8, 16]. Ретроспективный анализ базы данных пациентов SEER Национального онкологического института США (NCI) за последние 30 лет показал увеличение заболеваемости НЭО пищеварительной системы на 500–720% [16, 25].

Начало изучению диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ относиться к концу 19 века, когда в 1897 г. профессор Харьковского Императорского университета Н.К. Кульчицкий описал энтерохромаффинные клетки в эпителии тонкой кишки, названные в последующем его именем [1, 12]. Термин «карциноид» предложил S. Oberndorfer в 1907 г. при описании медленно растущих опухолей тонкой кишки, схожих по своей структуре с раком, но обладающих менее агрессивным клиническим течением заболевания [9, 18]. В 1914 г. A.P. Masson выдвинул гипотезу о существовании диффузного эндокринного органа, который образует клетки Кульчицкого [15]. Дальнейшее изучение показало, что именно из клеток ДЭС развиваются эпителиальные НЭО пищеварительного тракта (карциноиды).

Ранее широко распространенный термин «карциноид», который объединял всю группу нейроэндокринных новообразований, на данный момент для всех органов ЖКТ заменен диагностическими определениями «нейроэндокринная опухоль / нейроэндокринная карцинома» и применяется только для облегчения взаимопонимания при описании высокодифференцированных НЭО либо в контексте карциноидного синдрома [23]. В классификацию Всемирной организации здравоохранения (WHO 2000) впервые были включены основные критерии оценки злокачественного потенциала и прогноза рассматриваемой категории новообразований [24]. В дальнейшем Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) предложена дополнительная система определения степени злокачественности НЭО ЖКТ (Grade – G1, G2, G3), основанная на оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (количества митозов и индекса Ki-67) [5, 21].

В 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения разработана новая классификация нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта [2, 3]. В соответствии с этой классификацией (WHO 2010) для обозначения всей группы новообразований диффузной эндокринной системы ЖКТ предложен термин *нейроэндокринные неоплазмы* (НЭН), который объединяет *нейроэндокринные опухоли* (НЭО) любой степени злокачественности и *нейроэндокринные карциномы* (НЭК), к которым отнесены только низкодифференцированные новообразования высокой степени злокачественности.

Для нейроэндокринных неоплазм желудка выделяют следующие основные категории новообразований.

Нейроэндокринная опухоль:
- НЭО G1 (карциноид),
- НЭО G2.

Нейроэндокринная карцинома:
- крупноклеточная НЭК,
- мелкоклеточная НЭК.

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома (САНЭК):
- ЕС-клеточная, серотонин-продуцирующая НЭО,
- гастрин-продуцирующая НЭО.

Каждая категория НЭН желудка имеет характерные особенности с учетом клинико-морфологических критериев (размер опухоли, глубина опухолевой инвазии стенки органа, наличие инвазии сосудов, периневральной инвазии, метастазов в

Таблица 1

Морфологические особенности основных типов нейроэндокринных опухолей желудка

1. НЭО G1 (синонимы: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, «карциноид»)	Опухоль отличается низким злокачественным потенциалом, состоит главным образом из анастомозирующих трабекулярных и железистых структур. Клетки опухоли относительно правильной формы, атипия отсутствует либо выражена умеренно. Эта категория новообразований ограничена слизистой оболочкой или подслизистым слоем и имеет размеры менее 1 см. Ангиоинвазия отсутствует. Индекс пролиферации Ki-67 (cloneMIB-1) в опухолевых клетках менее 2%
2. НЭО G2 (синоним: высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	Состоит из эпителиальных клеток с умеренной атипией, формирующих солидные или трабекулярные структуры. Часто имеется глубокая инвазия стенки желудка и обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Размеры опухоли обычно более 1 см. Нередко наблюдается периневральная и ангиоинвазия. Индекс пролиферации Ki-67 3–20%
3. НЭК G3 (синоним: низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	К этой категории относятся эпителиальные опухоли с высоким злокачественным потенциалом, состоящие из малого и среднего размера клеток с умеренной атипией. Опухолевые клетки формируют солидные или нерегулярные структуры. Опухоль, как правило, больших размеров с глубокой инвазией. В ней часто развиваются некрозы вплоть до перфорации стенки органа, выражены периневральная инвазия, ангиоинвазия, регионарное и отдаленное метастазирование. Индекс пролиферации Ki-67 более 20%, часто определяется положительный белок p53
4. САНЭК – смешанная адено-нейроэндокринная карцинома (синоним: смешанная эндо-экзокринная карцинома)	Редкие биморфологические опухоли, состоящие из значительного количества экзокринных клеток в сочетании с нейроэндокринным компонентом, составляющим не менее 30%. Биологическое поведение опухоли зависит от агрессивности экзокринного компонента

лимфатических узлах и отдаленных органах), а также пролиферативной активности опухолевых клеток и специфического типа клеток, определяющего секреторный профиль опухоли (табл. 1). НЭО желудка формируются в большинстве случаев (90%) из *энтерохромаффиноподобных* (ECL) *клеток*, реже могут возникать из G-клеток антрального отдела желудка [13, 22].

Кроме того, данная классификация (WHO 2010) включает рекомендации по TNM стадированию для каждого анатомического места развития опухоли (AJCC-UICC-WHO 2010). Для НЭО желудка эти рекомендации полностью совпадают с предложениями Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS 2006–2007).

Заболеваемость НЭО желудка относительно невелика и составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год [7, 10, 17]. По наблюдениям J.D. Godwin [6], частота встречаемости таких новообразований не превышает 7,7% среди всех опухолей нейроэндокринной природы и 0,3–1% среди всех опухолей желудка. Коэффициент заболеваемости НЭО желудка у женщин выше и по данным программы SEER соотношение показателей у мужчин и женщин составляет 0,57 [17]. Большинство НЭО желудка являются высокодифференцированными, гормонально неактивными новообразованиями, возникают особенно часто в кислотопродуцирующей зоне слизистой оболочки тела и свода желудка. Гормонально-активные опухоли встречаются редко и составляют около 1% всех НЭО данного органа [7].

Общепринятой является также патогенетическая классификация НЭО желудка, предложенная G. Rindi [20, 21, 22], согласно которой высокодифференцированные новообразования подразделяются на три основных типа.

I тип (ассоциированный с атрофическим гастритом) – гастрин-зависимый. Это наиболее часто встречающийся вариант неоплазмы, который наблюдается в 70–80% случаев всех НЭО желудка. Для него характерен мультицентричный характер роста опухоли с преимущественным поражением тела желудка. Течение указанного типа НЭО является наименее агрессивным, не сопровождается специфической клинической симптоматикой, метастазирование наблюдается крайне редко (при достижении опухолью размеров свыше 1 см – не более чем в 2–5% случаев). В мировой литературе не описано ни одного летального исхода при этом варианте заболевания.

II тип (гастринома, синдром Золлингера–Эллисона) – менин-зависимый, гастрин-связанный. Встречается в 5–6% случаев всех НЭО желудка. Большинство гастринома являются спорадическими опухолями, однако приблизительно 12% обусловлены аутосомно-доминантным наследственным заболеванием – множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (MEN1). Для течения этого типа НЭО характерны часто рецидивирующие доброкачественные изъязвления в желудке и луко-

вице двенадцатиперстной кишки с неспецифическими клиническими проявлениями. Достаточно часто наблюдается мультицентричный характер роста опухоли. Метастазирует в 10–30% случаев. Летальные исходы, обусловленные опухолевым процессом, составляют менее 10%.

III тип – спорадический, гастрин-независимый. Среди всех НЭО желудка частота его встречаемости составляет, по разным данным, от 14 до 25%. Отличается от НЭО I и II типов значительно большей агрессивностью. Для спорадического типа НЭО характерно наличие единичного очага поражения, в 70% случаев размерами более 1 см. Часто данный тип опухоли выявляется уже при распространенном процессе, что обусловлено ее достаточно быстрым локальным ростом, а также высоким метастатическим потенциалом. При первичном обращении у таких пациентов более чем в 75% случаев имеется опухолевая инвазия, распространяющаяся на подслизистый слой и глубже, а в 69% обнаруживаются отдаленные метастазы [15]. Смертность больных НЭО желудка III типа составляет около 25% [14].

Отдельной группой рассматриваются нейроэндокринные карциномы, которые являются относительно редкими низкодифференцированными неоплазмами, отличаются высокой степенью злокачественности и очень агрессивным клиническим течением. Чаще болеют мужчины. К моменту установления диагноза, как правило, имеются отдаленные метастазы, и смерть больных наступает в течение нескольких месяцев [19].

Таким образом, многообразие форм НЭО желудка и отсутствие специфической симптоматики заболевания определяют необходимость разработки методов выявления ранних стадий таких новообразований.

Поскольку на ранних стадиях НЭО желудка протекают без специфической клинической симптоматики или вообще асимптомны, они могут быть выявлены только при эндоскопических исследованиях. Вместе с тем подобные новообразования обычно отличаются полиморфизмом эндоскопической картины и очень часто имитируют иные патологические изменения в желудке. Поэтому нередко при рутинной эзофагогастродуоденоскопии выявленным изменениям не придается должное внимание, не проводится забор биопсийного материала, более того вследствие малых размеров такие новообразования пропускаются. В ряде случаев бывает также сложно провести дифференциальную диагностику НЭО желудка и других эпителиальных и неэпителиальных новообразований, в частности рака, лимфомы, метастатического поражения и др.

Между тем своевременная и правильная постановка диагноза с применением новых современных технологических разработок позволяет определить и выбрать наиболее рациональный подход к лечению этой группы больных, например выполнить органосохраняющие оперативные вмешательства.

Обязательно следует включать в план предоперационного обследования данной категории пациентов определение в крови уровня хромогранина А, серотонина, гастрина и анализ суточной мочи на 5-ГИУК для последующего мониторинга заболевания [26].

Таким образом, разработка эндоскопической семиотики НЭО желудка представляется одной из актуальных задач современной онкологической науки.

Материал и методы исследования

С целью повышения чувствительности и специфичности эндоскопического метода исследования в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН разработан комплексный эндоскопический подход в диагностике НЭО желудка, включающий стандартную методику, осмотр слизистой оболочки желудка в *узком спектре света* (NBI) как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с оптическим увеличением изображения в 115 раз и последующее исследование патологического очага с использованием *эндосонографии* (EUS).

Исследование в режиме NBI (Narrow-BandImaging) – узкоспектральная эндоскопия – представляет собой новую методику, основанную на применении специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта преимущества световых волн длиной 415±30 нм. Световые волны этого спектра хорошо поглощаются гемоглобином. Применяемые световые фильтры позволяют получить детальную картину сосудистого рисунка слизистого и частично подслизистого слоев, его патологических изменений, что дает возможность проводить дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний, предраковых состояний и непосредственно неопластических изменений. Помимо этого, при осмотре в режиме NBI отмечается усиление визуализации капиллярного внутрислизистого рисунка, за счет чего повышается контрастность изображения, что создает эффект виртуальной хромоскопии и позволяет на определенном уровне детализировать архитектонику ямок слизистой оболочки желудка и выявлять их нарушение, которое может свидетельствовать о наличии различных патологических процессов.

Оптическое увеличение эндоскопического изображения в 115 раз (Zoom-эндоскопия) обеспечивает визуализацию наиболее незначительных

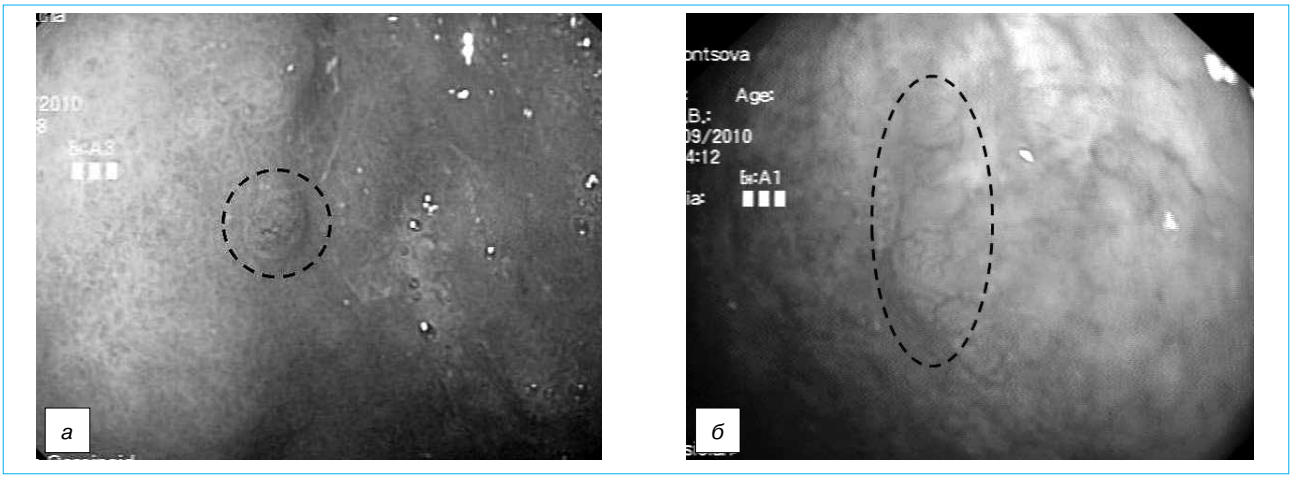

Рис. 1. Эндофото при стандартном эндоскопическом исследовании. Плосковозвышающиеся образования округлой (*а*) и овальной (*б*) формы размерами не более 5 мм

изменений архитектоники слизистой оболочки, а при сочетании с режимом NBI дает возможность детально изучить сосудистый рисунок слизистой оболочки и выявить изменения на ранних стадиях опухолевого процесса. Однако исследование является достаточно длительным и трудоемким, поэтому при комплексном эндоскопическом подходе с использованием данной методики исследуются только ограниченные участки слизистой оболочки желудка, подозрительные в отношении НЭО.

Следующий этап комплексного эндоскопического подхода к диагностике рассматриваемых новообразований — выполнение эндосонографического исследования с различной частотой сканирования, обеспечивающего послойную структуризацию желудочной стенки, что позволяет определить глубину инвазии опухоли в стенку органа и оценить состояние регионарного лимфатического коллектора желудка.

Заключительным этапом является прицельное взятие биоптата для морфологического исследования, при котором следует учитывать особенности развития опухоли. Опухоль исходит и локализуется (при небольших размерах поражения) в глубоких слоях слизистой оболочки желудка, поэтому поверхностный забор биопсийного материала может быть неинформативен, особенно при выраженном гиперпластическом процессе. Поэтому при подозрении на НЭО следует осуществлять ступенчатую биопсию.

С использованием комплексного эндоскопического подхода было обследовано 53 пациента с НЭО желудка, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2001 по 2010 г. Для проведения исследования применялась видеоэндоскопическая система OlympusExeraII с эндоскопами GIF-H180, GIF-N180 и GIF-Q160Z. Для выполнения эндосонографии использовался эндоскопический ультразвуковой центр Olympus EU-M60 с мультичастотным эховидеоэндоскопом радиального сканирования Olympus GF-UM160 (5–20 МГц), а также с эндоскопическими радиальными ультразвуковыми датчиками Olympus UM-DP12-25R (12 МГц) и UM-DP20-25R (20 МГц).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил определить три макроскопических формы НЭО желудка — плосковозвышающуюся, полиповидную и инфильтративную и выявить для них характерные эндоскопические и эндосонографические критерии при различных возможных вариантах осмотра.

Плосковозвышающаяся форма

Частота выявления данной формы НЭО составила 22,7% (12 пациентов). Характеризуется плоским или незначительно возвышающимся (не более 5 мм), гиперемированным образованием (рис. 1 *а,б*).

При детальном осмотре с оптическим увеличением архитектоника слизистой оболочки в зоне образования либо не нарушена, либо имеет гиперпластическую перестройку, определяющуюся удлинением и извитостью желудочных ямок, увеличением их глубины и расстояния между ними (рис. 2).

Видна также сеть полнокровных, извитых сосудов, ограниченная зоной образования, которая более детально визуализируется в режиме NBI (рис. 3 *а,б*).

При проведении эндосонографии определяется гипоэхогенное образование на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки изоэхогенной плотности с ней (рис. 4 *а,б*).

Разграничить опухолевую инвазию мышечной пластинки и слизистого слоя при эндосонографии в большинстве случаев не представляется

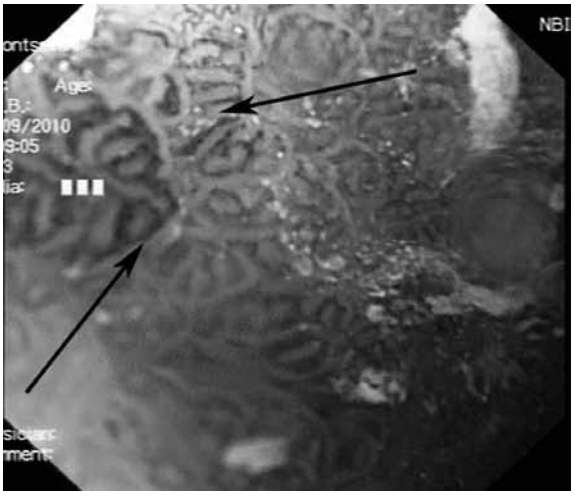

Рис. 2. Эндофото эндоскопического исследования с увеличением в режиме NBI. Стрелками указана граница гиперпластических изменений при НЭО желудка и нормальной слизистой оболочки

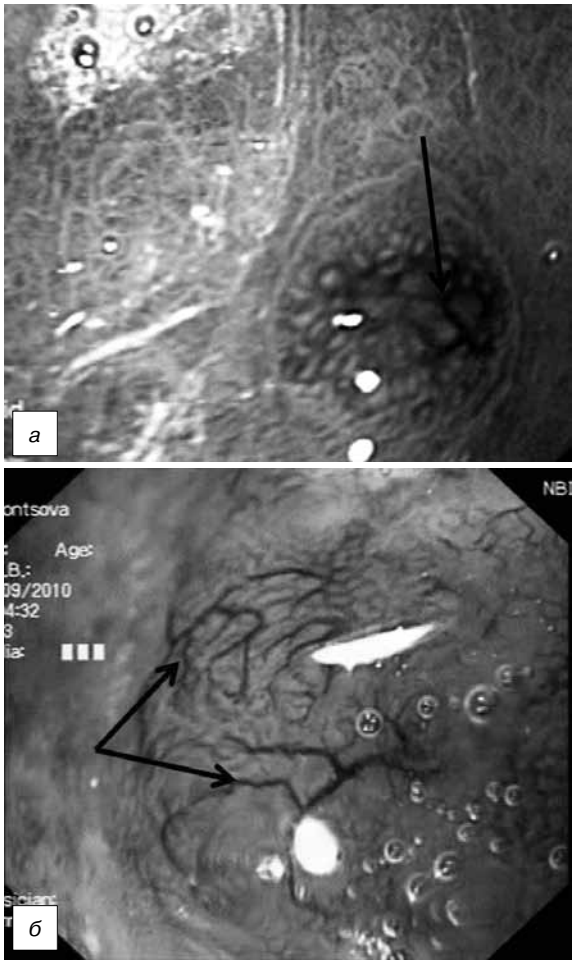

Рис. 3. Эндофото в режиме NBI. Стрелками указаны патологически расширенные сосуды слизистой оболочки желудка (*а*) и на поверхности НЭО (*б*)

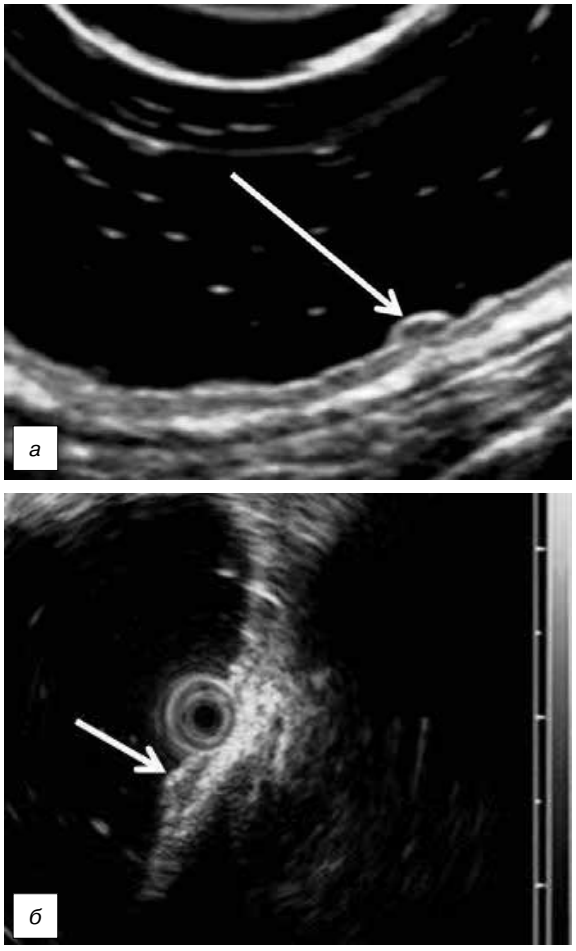

Рис. 4. Эндосонографическая картина при исследованиях мультичастотным эхоэндоскопом с частотой 7,5 МГц (*а*), эндоскопическим ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц (*б*). Стрелками указаны гипоэхогенные образования, локализующиеся на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки, являющиеся плосковозвышающейся формой НЭО

возможным ввиду того, что клетки — предшественники данной опухоли располагаются близко к мышечной пластинке (на уровне тела и дна желез слизистой оболочки). Этот же факт предполагает необходимость ступенчатого забора биоптатов (для всех типов НЭО), так как при наличии гиперплазии слизистой оболочки в зоне образования опухолевая ткань может не попасть в биопсийный материал. Опухолевая инвазия при плосковозвышающейся форме НЭО не распространяется за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки. Во всех случаях данный тип новообразования сочетался с умеренно выраженной либо с выраженной атрофией слизистой оболочки желудка и по морфологической классификации относился к НЭО G1 (высокодифференцированным нейроэндокринным опухолям).

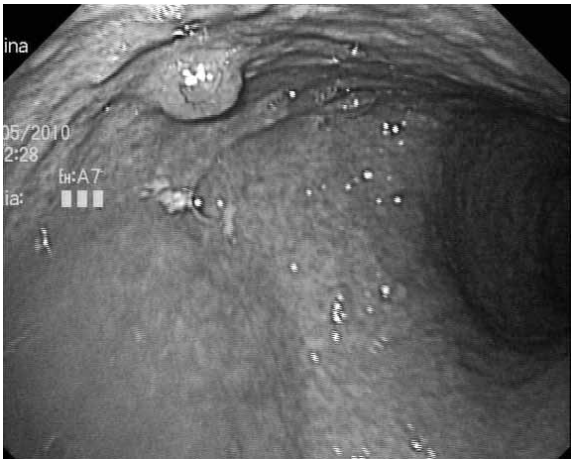

Рис. 5. Эндофото стандартного эндоскопического осмотра. Полиповидная форма НЭО, локализующаяся на передней стенке тела желудка

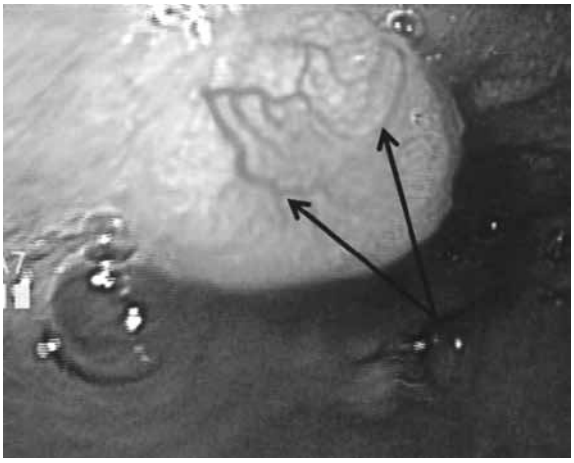

Рис. 7. Изменения сосудистого рисунка слизистой оболочки, характерные для НЭО при осмотре в стандартном режиме

Полиповидная форма

Является наиболее часто встречающимся макроскопическим типом НЭО желудка. В нашем исследовании частота таких случаев составила 67,9% (36 пациентов).

Эндоскопическая картина при стандартном осмотре была представлена полиповидными образованиями размерами от 6 до 23 мм, плотной консистенции (рис. 5).

При этом архитектоника слизистой оболочки не нарушена, часто сопровождается ее гиперпластическими изменениями (рис. 6).

Как и для плосковозвышающейся формы НЭО, патогномоничным признаком является изменение сосудистого рисунка слизистой оболочки полиповидного образования, проявляющееся полнокровными, извитыми сосудами, ограниченными областью патологического очага (рис. 7).

Детально указанные изменения, достаточно хорошо визуализируются при осмотре в режиме NBI. В 3 случаях изменения сосудистого рисунка при полиповидной форме НЭО отсутствовали или были выражены незначительно в виде общего усиления кровенаполнения внутрислизистых сосудов, без формирования извитых сосудистых сетей. Достаточно часто при таком типе НЭО на верхушке образования отмечаются зоны повреждения слизистой оболочки — вплоть до кратерообразных изъязвлений (рис. 8).

Основными эндосонографическими критериями полиповидной формы НЭО являются локализация опухоли относительно слоев стенки

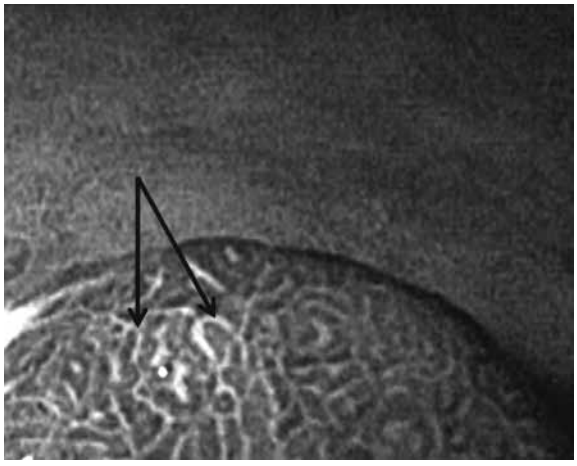

Рис. 6. Эндофото осмотра с увеличением в режиме NBI. Полиповидная форма НЭО. Стрелками указаны характерные гиперпластические изменения слизистой оболочки — расширенные извитые желудочные ямки

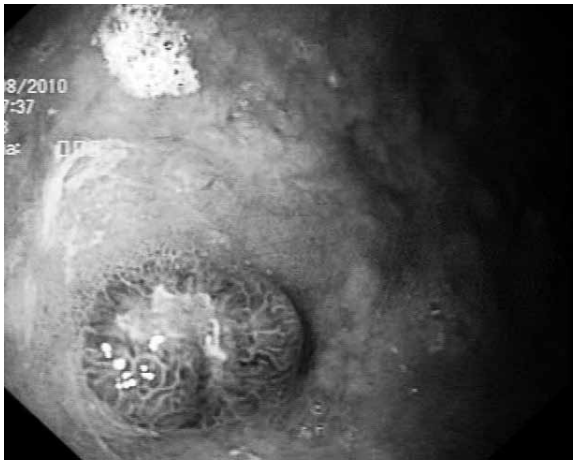

Рис. 8. Эндофото полиповидной формы НЭО. Осмотр в режиме NBI. Определяется изъязвление на верхушке образования, архитектоника слизистой оболочки в зоне образования сохраняет свою регулярность и соответствует гиперпластическим изменениям

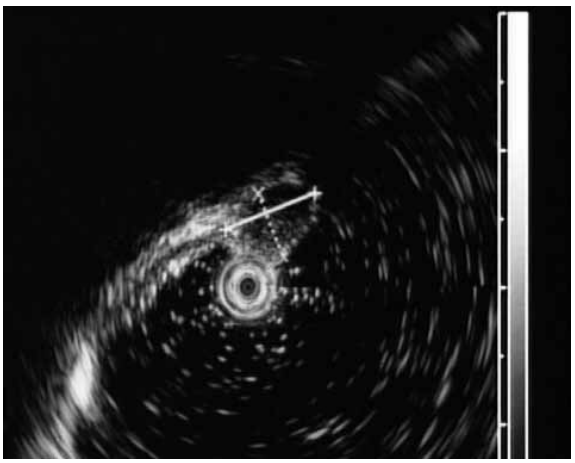

Рис. 9. Эндосонографическая картина при исследовании ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц. При сканировании визуализируется гипоэхогенное образование, локализующееся на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки и распространяющееся на подслизистый слой стенки желудка

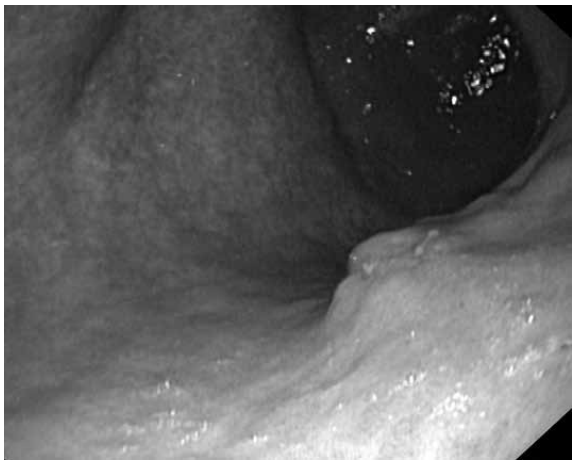

Рис. 10. Эндофото при стандартном эндоскопическом осмотре. Определяется ограниченная инфильтративная опухоль по задней стенке тела желудка

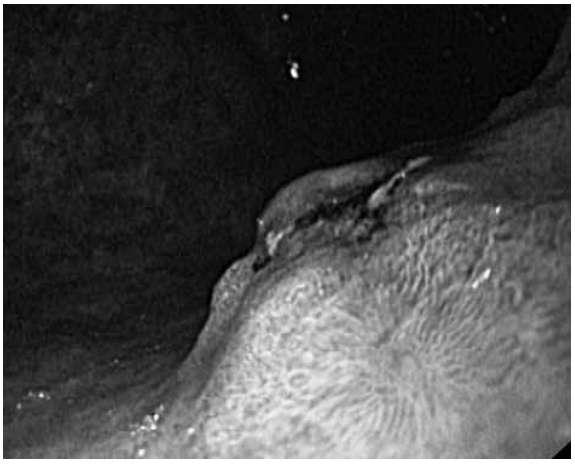

Рис. 11. Осмотр в режиме NBI. Характерных для первых двух форм изменений сосудистого рисунка не определяется

желудка и эхогенная плотность опухоли. Во всех случаях основание опухоли определялось на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки, изоэхогенной плотности с ней (рис. 9).

Это обстоятельство делает необходимым проведение дифференциальной диагностики НЭО с мезенхимальными опухолями, которые развиваются из мышечной ткани (лейомиома, GIST), что возможно лишь на основании данных комплексного эндоскопического исследования. Окружающая слизистая оболочка при наличии гиперпластических изменений несколько утолщена. В 2 случаях из всех проведенных нами исследований у больных с полиповидной формой новообразований отмечалось распространение опухолевой инвазии в подслизистый слой.

Инфильтративная форма

Это самый редко встречающийся макроскопический вариант НЭО желудка, который в нашей работе отмечен только в 9,4% случаев (5 пациентов). Согласно патогенетической классификации, чаще всего он соответствует III (спорадическому) типу НЭО и в отличие от первых двух форм наиболее труден для дифференциальной диагностики, так как изменения сходны с картиной ограниченного рака желудка, не имеют специфических признаков (рис. 10).

Очаг опухолевой инфильтрации во всех случаях единичен, размеры его варьируют от 25 до 40 мм. Изменений сосудистого рисунка нами выявлено не было, в том числе и при осмотре в режиме NBI (рис. 11).

Эндосонографическая картина при данном типе НЭО также не является специфичной. Опухоль представляет собой гетероэхогенное образование, исходящее из слизистого слоя и распространяющееся на подлежащие подслизистый и мышечный слои (рис. 12).

Следует отметить одну из особенностей при обнаружении в желудке НЭО 1-го и 2-го типов — мультицентричность очагов [15], что является не только возможным характерным фактором поражения (дифференциальный признак), но и определяющим лечебную тактику.

Целесообразно выделить **мультицентричное поражение** при НЭО желудка, так как количество выявленных очагов будет определять выбор методов лечения. При обнаружении более 5 очагов показаны расширенная операция, субтотальная резекция желудка, гастрэктомия. Это обусловливает необходимость точной оценки локализации всех очагов и обязательно раздельный забор биоптатов из каждого очага с маркировкой препаратов,

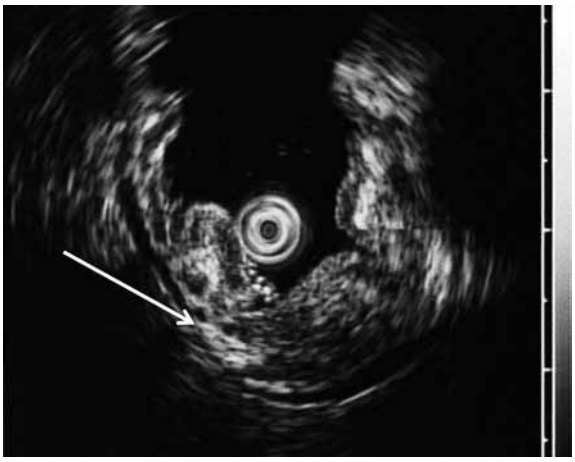

Рис. 12. Эндосонографическая картина при исследовании ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц. Определяется гипоэхогенное образование, распространяющееся на подслизистый и частично мышечный слои

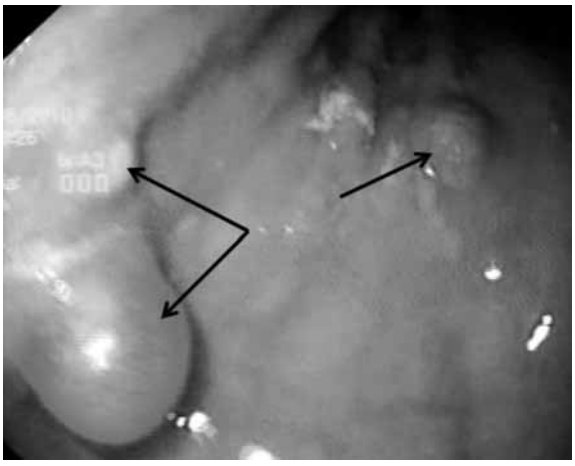

Рис. 13. Эндофото. Мультицентричное поражение. Полиповидная и плосковозвышающаяся формы НЭО в теле желудка

отправляемых на морфологическое исследование. При мультицентричном поражении наиболее часто сочетаются плосковозвышающаяся и полиповидная макроскопические формы НЭО (рис. 13).

Нами выявлено 5 пациентов с мультицентричными НЭО, из которых только у одного опухоль желудка была представлена лишь плосковозвышающимися очагами (рис. 14).

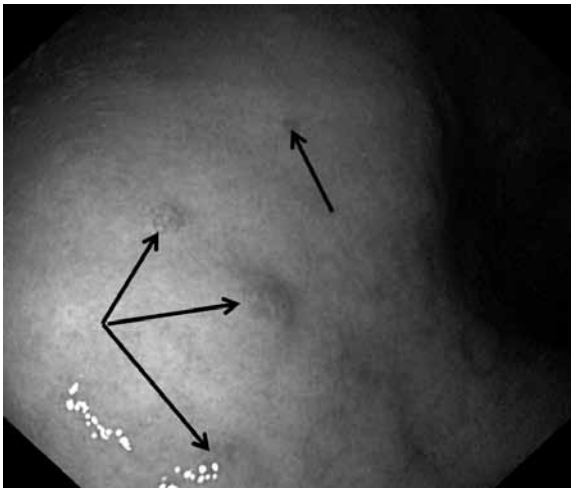

Рис. 14. Эндофото. Мультицентричная форма НЭО желудка (плосковозвышающиеся очаги)

Исследованные в нашей работе случаи НЭО включали как синхронное, так и метахронное мультицентричное поражение желудка, что выражалось соответственно в обнаружении одновременно нескольких очагов или в появлении опухолей при динамическом наблюдении после ранее проведенной эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Выводы

Таким образом, использование комбинированного эндоскопического подхода, включающего осмотр слизистой оболочки в узкоспектральном диапазоне (NBI), увеличительную эндоскопию и эндосонографическое исследование, позволило разработать эндоскопическую семиотику НЭО желудка. Она включает в себя комплекс эндоскопических и эндосонографических признаков, характерных только для данного вида новообразований, и дает возможность проводить достаточно точную дифференциальную диагностику с другими видами эпителиальных и неэпителиальных опухолей желудка. Кроме того, использование разработанной эндоскопической и эндосонографической семиотики НЭО желудка значительно облегчает отбор больных для проведения органосохраняющих малоинвазивных радикальных эндоскопических вмешательств.

Список литературы

1. *Голубинов В.В.* Казус Кульчицкого: материалы к биографии профессора Н.К. Кульчицкого // Саратовский науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 454–463.
2. *Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Treise N.D.* (Eds) / WHO classification of tumours of the digestive system. – Lyon: IARC Press, 2010.
3. *Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Treise N.D.* WHO classification of tumours of the digestive system, 2010.
4. *Carrasquillo J.A., Chen C.C.* Molecular imaging of neuroendocrine tumors // Semin. Oncol. – 2010. – Vol. 37, N 6. – P. 662–679.
5. *DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U.* (Eds.) World health organization classification of tumours, pathology

and genetics of tumours of endocrine organs. – Lyon: IARC Press, 2004.
6. *Godwin J.D.* et al. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases // Cancer. – 1975. – Vol. 36, N 2. – P. 560–569.
7. *Hemminki K., Li X.* Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2204–2210.
8. *Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V.* et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 300–313.
9. *Klöppel G.* Oberndorferandhissuccessors: fromcarcinoidtoneuroendocrinecarcinoma// Endocrine Pathology. – 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 141–144.
10. *Kontogeorgos G.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) // BTCC J. – 2010. – Vol. 2, N 2.
11. *Kulke M., Anthony L., Bushnell D.* et al. Well-Differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas // Pancreas. – 2010 – Vol. 39. – P. 735–752.
12. *Kultschizky N.* Zur Frage über den Baudes Darmkanals // Archiv für mikroscopische Anatomie und Entwickelungsgeschichte. – 1897. – Vol. 49. – P. 7–35.
13. *LaRosa S., Sessa F., Capella C.* et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrinetumours // Virchows Arch. – 1997. – Vol. 429. – P. 323–334.
14. *Lawrence B., Kidd M., Svejda B., Modlin I.* A clinical perspective on gastric neuroendocrine neoplasia // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 101–109.
15. *Masson A.P.* La glande endocrine de l'intestine chez rhomme // C. R. Acad. Sci. (Paris). – 1914. – Vol. 158. – P. 59–66.
16. *Modlin I.M., Champaneria M.C., Chan A.K.* et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, N 7. – P. 1464–1473.
17. *Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
18. *Oberndorfer S.* Kazinoidetumoren des Dunndarms // Z. Pathol. (Frankf). – 1907. – Vol. 1. –P. 426–432.
19. *Rindi G., Azzoni C., La Rosa S.* et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 532–542.
20. *Rindi G., Bordi C., Rappel S.* et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior // World J. Surg. – 1996. – Vol. 20, N 2 – P. 169–172.
21. *Rindi G., Klöppel G., Alhman H.* et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. – 2006. – Vol. 449. – P. 395–401.
22. *Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M.* et al. Three subtypes of gastric argyriphil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic study // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104, N 4 – P. 994–1006.
23. *Soga J.* The term «carcinoid»is a misnomer: the evidence based on local invasion // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 28. – P. 15.
24. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.* et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. – Berlin: Springer, 2000.
25. *Washington M.K., Tang L.H., Berlin J.* et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol. 134, N.2. – P. 187–191.
26. *Yao J.C., Hassan M., Phan A.* et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, N 18. – P.3063–3072.