

# КАРЦИНОЇДИ ШЛУНКА, ТОНКОЇ ТА ТОВСТОЇ КИШОК

Кривешко А.С., Яковенко В.О., Баздирев В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Медичний центр “Універсальна клініка “Оберіг”, м. Київ, Україна

Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини” Державного управління справами, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** карциноїди шлунку та тонкої і товстої кишок, морфологічна діагностика, ендоскопічна біопсія, ендоскопічна резекція слизової оболонки, ендоскопічна підслизова диссекція.

**Вступ.** Карциноїд – це новоутворення з клітин дифузної нейроендокринної системи (APUD-системи) з переважним ураженням кишково-шлункового тракту (ШКТ) [1, 14]. За даними статистики карциноїди у більшості локалізуються в ШКТ (до 85%), разом з тим серед усіх пухлин ШКТ вони складають до 8% [14]. Це потенційно злоякісні пухлини, які мають здатність до глибокого інфільтративного росту, разом з тим характеризуються повільним прогресуванням пухлини, а також непередбачуваним перебігом. Довгий час пухлина не має жодних клінічних проявів прогресії, карциноїдні симптоми, та подальший карциноїдний синдром виявляється на термінальних стадіях розвитку пухлини, коли вже є множинні метастази, зазвичай у печінці [3]. Тому рання діагностика є важливим етапом для розпізнавання та попередження подальшого розростання злоякісного новоутворення.

Останнім часом велику увагу привертає нейроендокринна система ШКТ. Це пов'язано з прогресом в дослідженні гастроінтестинальних гормонів та їх функцій, розвитком молекулярної генетики та патофізіології нейроендокринних пухлин, появою сучасних технологій.

Найкращі результати дає комплексне лікування при наявності розповсюджених нейро-ендокринних пухлин: “агресивна” хірургічна тактика, яка включає циторедуктивні операції, радіочастотна абляція та хіміоемболізація метастазів в печінці, системна медикаментозна терапія та радіонуклідна терапія [3].

Вперше карциноїдну пухлину, її гістологічну будову описав у 1888 році О. Lubarsch, який виявив численні новоутворення в дистальній частині клубової кишки проведеної автопсії. Термін “карциноїд” був введений S.Oberndorfer у 1907 році, для визначення більш неактивних пухлин, ніж аденокарцинома. Концепція APUD-системи була сформована у 1968 році англійським гістохіміком Е. Пірсом.

Карциноїдні пухлини зустрічаються у всіх органах, де наявні клітини APUD-системи. Оскільки 90% апудоцитів зосереджено в ШКТ, відмічається найбільше ураження саме цієї системи; рідше зустрічаються карциноїди бронхолегеневої системи і молочної залози [4].

Ендокриноцити розвиваються з нейробластів нервового гребеня. Вони мають властивість нагромаджувати і декарбоксілювати попередників біологічно активних амінів, звідси походить їх назва (Amine Precursors

Uptakeand Decarboxylation). Клітини здатні утворювати нейроаміни, а також синтезувати біологічно активні регуляторні пептиди. Апудоцити органів травного каналу синтезують понад 20 різних гормонів, які регулюють не лише процеси травлення, але й загальні функції організму [1]. Карциноїдні пухлини синтезують значну кількість біологічно активних речовин, таких як нейронспецифічна ендоліаза, 5-гідроксипентамін, 5-гідрокситриптофан, хромографіни А та С, інсулін, глюкагон, саматостатин, АДГ, гастрит, панкреатичний поліпептид, кальцитонін, тахікнін, бомбезин. Нейроендокринні клітини часто продукують декілька гормонів, тому діагноз базується як на наявності гіперфункціонального синдрому, так і на виявленні домінуючої популяції нейроендокринних клітин [5].

Всі карциноїди вважаються злоякісними, однак відрізняються за ступенем диференціації. Існує декілька класифікації щодо типу карциноїдів [4]. Гістологічна та гістохімічна характеристика базується на прояві гормональної активності клітини. В залежності від наявності чи відсутності карциноїдного синдрому виділяють: 1) функціонуючі; 2) не функціонуючі карциноми.

Інша класифікація, запропонована E.D. Williams і M.Sanders у 1963р., відповідно до місця їх ураження:

- верхні: пухлини дихальних шляхів, стравоходу, дванадцятипалої кишки та підшлункової залози;
- середні: пухлини тонкої кишки, апендикса, сліпої кишки, висхідного відділу товстої кишки;
- нижні: пухлини поперечно-ободової кишки, низхідного, сигмоподібного відділу товстої кишки, пухлини прямої кишки.

Зазвичай високо диференційовані пухлини діаметром до 2 см є доброякісними, пухлини понад 3 см класифікують як пухлини з граничним потенціалом злоякісності, або як злоякісні [12]. Метастазування залежить від ступені диференціювання та розмірів новоутворення. При первинних пухлинах, діаметр яких становить менше 1 см, метастази виявляють лише в 2%, коли розміри пухлини становлять понад 2 см – у 90% хворих [8]. Метастази розповсюджуються гематогенним шляхом, переважно тропні до клітин печінки; рідко зустрічаються в кістках, легенях, підшлунковій залозі, наднирниках [16]. На гістологічних зрізах для злоякісних пухлин чітко простежується судинна інвазія [17].

Клітини дифузної ендокринної системи аргофільні (здатні проявлятися при фарбуванні солями срібла у присутності відновників). Саме цей метод широко використовується у практичній морфології для ідентифікації злоякісних новоутворень APUD-системи. Секреторні (гормоновмісні) гранули нагромаджуються нейроендокринними клітинами зазвичай в базальній мембрані, наближеній до судин частині. Екзокриноцити концентрують свої гранули в апікальній частині. Розроблені способи вибіркової ідентифікації за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень на основі урахування розмірів та будови специфічних гранул [1].

Нині для вибіркового виявлення шлунково-кишкових ендокриноцитів широко використовують методи імуногістохімії [6, 9, 15]. Клітини нейроендокринної системи дають позитивну реакцію з антитілами до загальних нейроендокринних маркерів – хроматографіну А (маркер специфічних ендокринних гранул), синаптофізину (маркер дрібних везикул з нейротрансмітерами), CD56 (маркер молекул адгезії), NSE та PGP 9,5 (маркери цитоплазматичних протеїнів – нейроспецифічної ендоллази та протеїну ендогенного продукту 9,5) [5]. Для того щоб встановити тип НЕП використовують специфічні ендокринні маркери – пептиди, чи аміни, які мають властивість гормонів (інсулін, глюкагон, соматостатин, ВІП, гастрин та ін.) [15].

Прогноз пов'язаний з розповсюдженням процесу. При наявності лише первинної пухлини 5-літнє виживання в середньому складає 94%. Якщо ж метастази з'являються в регіонарних лімфатичних вузлах, 5-літнє виживання становить 64% [14]. У пацієнтів з віддаленими метастазами виживання в середньому становить лише 18% [16]. Тому рання діагностика пухлини є головним фактором для збереження та продовження життя пацієнтів.

При проведенні сучасних методів діагностики, таких як відеоезофагогастродуоденоскопія (ВЕГДС) із збільшенням, відеоколоноскопія (ВКС), ендольтразвукове дослідження, можливо діагностувати карциноїди у шлунку, тонкій та товстій кишках практично в усіх випадках їх наявності (зазвичай вони діагностуються як підслизові утворення, часто із виразкуванням) з подальшим проведенням мініінвазивного лікування – резекції слизової оболонки з утвором і підслизової дисекції [7, 10, 11, 13].

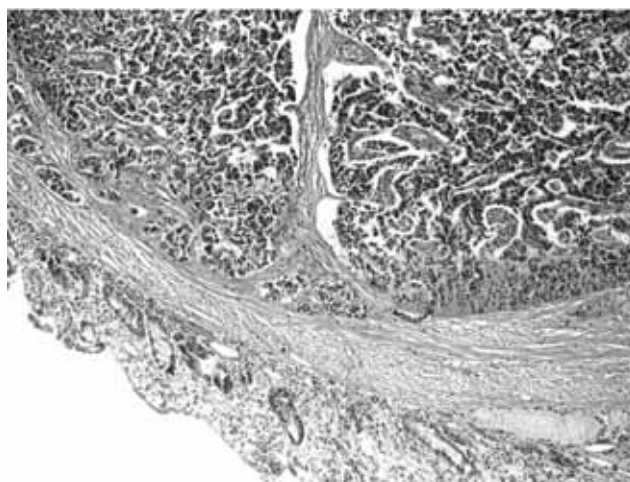
**Мета дослідження.** Вивчення ефективності ендоскопічної і морфологічної діагностики і мініінвазивних ендоскопічних оперативних втручань при карциноїдах шлунка і тонкої та товстої кишок.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведений аналіз випадків діагностики карциноїдних пухлин при ВЕГДС і ВКС з подальшим морфологічним дослідженням на базі Медичного Центру “Універсальна клініка “Оберіг” за 2009-2013 роки. Було проаналізовані протоколи ендоскопічних та морфологічних досліджень, відеоархів ендоскопічних досліджень та архів гістологічних препаратів пацієнтів з діагностованими карциноїдними пухлинами.

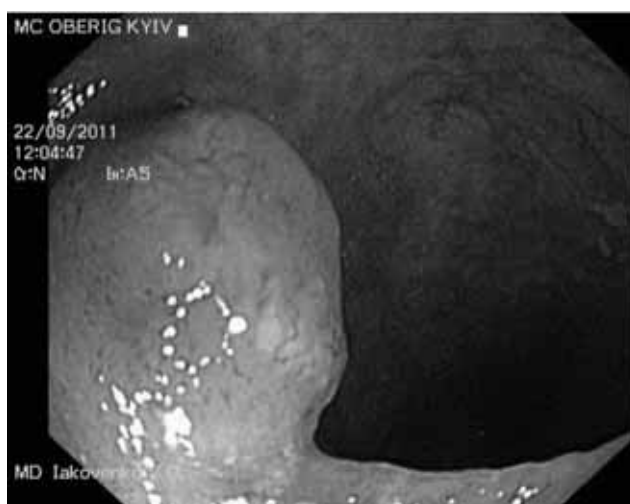
**Результати та обговорення.** Діагностовано 8 випадків НЕП: 2 (25%) в шлунку, 2 (25%) – в дванадцятипалій кишці (рис. 1, 2), 2 (25%) – в клубовій кишці (рис. 3, 4), 1 (12,5%) –



*Рис. 1. Карциноїд цибулини дванадцятипалої кишки. Відеоезофагогастродуоденоскопія у білому світлі (Olympus GIF-160Z).*



*Рис. 2. Карциноїд дванадцятипалої кишки. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. 200.*



*Рис. 3. Карциноїд термінального відділу клубової кишки. Відеоілеоколоноскопія у білому світлі (Olympus CF-150).*

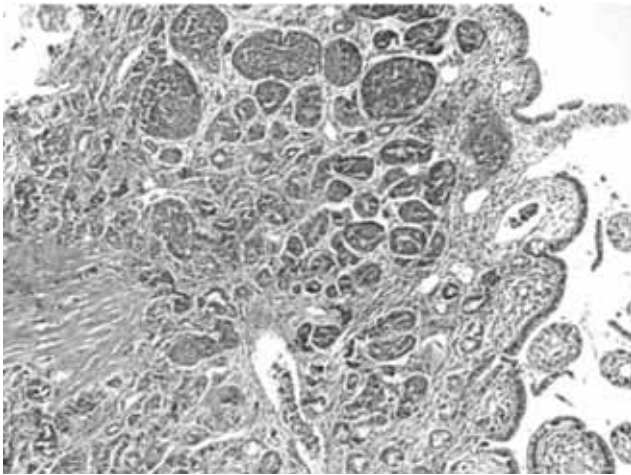


Рис. 4. Карциноід клубової кишки. Забарвлення гематоксином-еозином. Зб. 100.



Рис. 5. Ендоскопічна зондова ультрасонографія. Карциноід цибулини дванадцятипалої кишки у вигляді гіпоехогенного утворення з чітким контуром у підслизовому шарі.

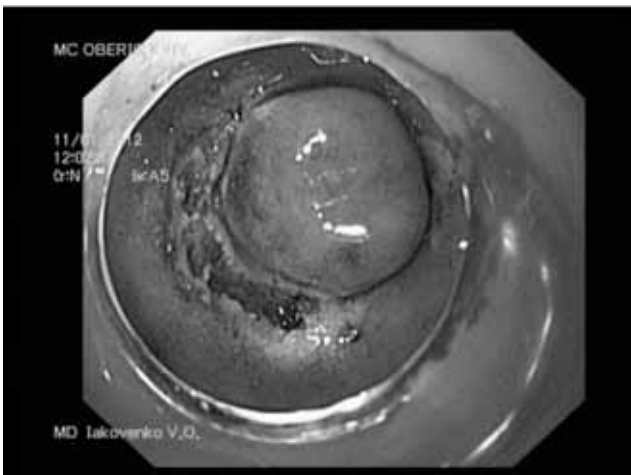


Рис. 6. Ендоскопія. Етап ендоскопічної підслизової дисекції карциноїда цибулини дванадцятипалої кишки. Підслизова ін'єкція розчином індигокарміну. Початок розрізу навколо утвору. Дослідження у білому світлі.

в висхідній ободовій кишці, 1 (12,5%) – в прямій кишці. Вік пацієнтів був від 33 до 67 років.

Всім пацієнтам проводили ендоскопічне зондове ультразвукове дослідження для оцінки поширеності пухлини для вирішення питання про можливість застосування мініінвазивного хірургічного втручання (рис. 5).

Карциноїди шлунка і здухвинної кишки видалені шляхом ендоскопічної резекції слизової оболонки, цибулини дванадцятипалої кишки і прямої кишки – ендоскопічної підслизової дисекції (рис. 6), дванадцятипалої кишки, порожньої і ободової кишок – хірургічної резекції.

Всі пухлини видалені в межах здорових тканин, що було підтверджено морфологічним дослідженням. Утворення розташовувалися у підслизовому шарі, без інвазії у м'язову, кровоносні і лімфатичні судини. Розмір НЕП був діаметром від 3 мм до 10 мм.

**Висновки.**

1. Морфологічна оцінка ендоскопічних біопатів слизової оболонки шлунка та кишок є ефективним способом діагностики карциноїдів.
2. Ендоскопічна резекція слизової оболонки та ендоскопічна підслизова дисекція дозволяє отримати розширений матеріал для морфологічної діагностики пухлини і є адекватним методом видалення карциноїдів.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Захараи М.П.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бевза Д.П. АПУД-клітини шлунково-кишкового тракту та продукти їхнього синтезу (огляд літератури) / Д.П. Бевза, О. Г. Курик, М.Д. Андреев // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2005. – № 9(2). – С.320-326.
2. Гуревич Л.Е. Морфологическая диагностика нейро-эндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта / Л.Е.Гуревич// Практические рекомендации. – 2009. – Москва, 30 с.
3. Кабанов М.Ю. Этапное лечение больной со злокачественным карциноидом поджелудочной железы с метастазами в печень / М.Ю. Кабанов, В.А.Тарасов, К.В. Семенцов [и др.] // Хирургия. – 2013. – №10. – С. 60-62.
4. Марковський В.Д. Клініко-морфологічні особливості карциноїдних пухлин / В.Д. Марковський, В.В. Захаренко, І.В. Сорочина [та ін.] // Морфологія. – 2013. - № 3. – С.10-15.
5. Хурані І.Ф. Сучасні аспекти морфофункціональної діагностики карциноїдних пухлин / І.Ф. Хурані, А.П. Ковальчук, О.Я. Карякін // Вісник морфології. – 2009. - № 1(15). – С. 199-202.
6. Яковенко В.О. Ендоскопічна і морфологічна діагностика, малоінвазивне лікування передракових змін слизової оболонки шлунка: Монографія / В.О. Яковенко, М.П. Захараи, О.Г. Курик. – Вінниця: ФОП Каשתелянов О. І, 2013. – 136 с.
7. Fahy B.N. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment / B.N. Fahy, L.N.Tang, D. Kimstra [et al.] // Am. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – p. 396-404.
8. Grozinsky-Glasberg S. Metastatic type 1 gastric carcinoid: A real threat or just a myth? // S. Grozinsky-Glasberg, D. Thomas, J.R. Strosberg, [et al.] / World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19(46). – P. 8687-8695.
9. Jamali M. Predicting prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining // M. Jamali, R. Chetty // Endocr. Pathol. – 2008. – Vol. 19. – P. 282-288.
10. Kim G.U. Clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors d"10mm following endoscopic Resection // G.U. Kim, K.J. Kim, S.M. Hong [et all.] / Endoscopy. – 2013. - Vol. 45(12). - P. 1018-23.
11. Kim S.H. Endoscopic treatment of duodenal neuroendocrine tumors // S.H. Kim, C.H. Park, H.S. Ki [et al.] / Clin. Endosc. – 2013. – Vo. 46(6). – P. 656-661.
12. Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a

minimum pathology data set // D.S. Klimstra, I.R. Modlin, N.V. Andrew [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* - 2010. - Vol. - 34. - P. 300-313.

13. Li Q.L. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial Study // Q.L. Li, Y.O. Zhang, W.F. Chen [et al.] // *J. Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 18(40). - P. 5799-5806.

14. Modlin I.M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // I.M. Modlin, K.Oberg, D.C. Chung [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2008. - Vol. 9. - P. 61-72.

15. O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers // D.O'Toole,

A.Grossman, D. Gross [et al.] // *Neuroendocrinology.* - 2009. - Vol. 90. - P. 194-202.

16. Ramage J.K. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) // J.K. Ramage, A. Ahmed, J. Ardill [et al.] // *Gut.* - 2012. - Vol. 61. - P. 6-32. Doi:10.1136/gutjnl - 2011-300831.

17. Soga J. The term "carcinoid" is a misnomer: the evidence based on local invasion // J. Soga // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* - 2009. - Vol.28. - P.15.

## КАРЦИНОИДЫ ЖЕЛУДКА, ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШОК

Кривешко А.С., Яковенко В.О., Баздырев В.В.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина  
Медицинский центр "Универсальная клиника  
"Обериг", г. Киев, Украина  
ГНУ "Научно- практический центр  
профилактической и клинической  
медицины" ГУД, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье представлены литературные данные о клинико-морфологических особенностях карциноидов, принципах их классификации, методах диагностики. Показано, что преимущественная локализация в желудочно-кишечном тракте и сложность диагностики карциноидов желудка и кишечника обуславливает актуальность проблемы.

Представлены собственные данные анализа диагностики и лечения карциноидов желудка и кишечника. На базе Медицинского центра "Универсальная клиника "Обериг" в 2009–2013 гг. было диагностировано 8 случаев карциноидов: 2 (25%) в желудке, 2 (25%) – в двенадцатиперстной кишке, 2 (25%) – в тонкой кишке, 1 (12,5%) – в восходящей ободочной кишке, 1 (12,5%) – в прямой кишке. Карциноиды желудка и подвздошной кишки удалены путем эндоскопической резекции слизистой оболочки, луковицы двенадцатиперстной кишки и прямой кишки – эндоскопической подслизистой диссекции, большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки, голодной и ободочной кишки – хирургической резекции.

Показано, что морфологическая оценка эндоскопических биоптатов слизистой оболочки – эффективный способ диагностики карциноидов. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая подслизистая диссекция позволяет получить расширенный материал для морфологической диагностики и является адекватным методом удаления карциноидов.

**Ключевые слова:** карциноиды желудка и кишечника, морфологическая диагностика, эндоскопическая биопсия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, эндоскопическая подслизистая диссекция.

## CARCINOIDS OF THE STOMACH, SMALL AND LARGE INTESTINES

A. Kriveshko, V. Yakovenko, V. Bazdyrev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
Medical Centre "Oberig", Kyiv, Ukraine  
DNU "Scientific and Practical Centre of Preventive and  
Clinical Medicine" SAD, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The article presents the literature data on clinico-morphological features, classifications and methods of diagnostic of carcinoid tumors. The main localization in digestive tract and difficulties of diagnostics of the carcinoids of stomach and intestines causes urgency of the problem.

The own results of analysis of diagnostics and treatment of stomach and intestines' carcinoids were presented. On the basis of Medical centre "Oberig" in 2009–2013 eight cases of carcinoid tumors were diagnosed: 2 (25 %) in the stomach, 2 (25%) – in the duodenum, 2 (25%) – in the small intestine; 1 (12.5 %) – in the ascending colon, 1 (12.5%) – in the rectum. Carcinoids of stomach and ileum were removed by endoscopic mucosal resection, duodenal bulb and rectum carcinoids – by endoscopic submucosal dissection, papillary duodenum, colon and jejunum carcinoids – by surgical resection.

The study showed that morphological evaluation of endoscopic mucosal biopsies is effective way to diagnose carcinoids. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection allows to get advanced material for morphological diagnosis of carcinoids and these methods are adequate for surgical treatment of carcinoids.

**Key words:** carcinoids of stomach and intestine, morphological diagnosis, endoscopic biopsy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection.