



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Гитерман А.В., Лищук С.В.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Учебное пособие

Москва, 2025

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Гитерман А.В., Лищук С.В.

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Учебное пособие

Москва 2025

УДК 616.3
ББК 55.694.133
Г51

Гитерман А.В. Лишук С.В.

Патоморфология нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта: Учебное пособие — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2025. — 24 с.

Авторы:

Гитерман Артем Валерьевич — врач-ординатор кафедры патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебно-медицинской экспертизы МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Лишук Сергей Владимирович — преподаватель кафедры патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебно-медицинской экспертизы МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат медицинских наук.

Рецензенты:

Павлов Константин Анатольевич — и.о. заведующего кафедрой патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебно-медицинской экспертизы МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат медицинских наук.

Катунина Оксана Рахимовна — врач-патологоанатом ГБУЗ Московский центр дерматологии и косметологии, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук.

В учебном пособии кратко даны представления о нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ), которые представляют собой гетерогенную группу новообразований, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы.

Издание рекомендовано для патологоанатомов, онкологов, специалистов по лучевой диагностике, специалистов хирургического профиля.

Методические рекомендации могут быть использованы в программах подготовки клинических ординаторов по указанным специальностям.

Содержание

Предисловие	4
Цель публикации	4
Понятие о нейроэндокринных клетках	4
Вопросы терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей. .	4
Иммунофенотип нейроэндокринных клеток	6
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли	7
Нейроэндокринные опухоли желудка	10
Патогенез НЭО желудка	12
Гистологическая характеристика	13
Нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК)	13
Гастроинфомы при синдроме MEN1	15
Соматостатиномы	15
Серотонинообразующие опухоли	16
Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка	17
Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли	18
TNM-Стадирование	18
Задания для самоконтроля	21
Рекомендованная литература	24

Предисловие

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу новообразований, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Клинически НЭО ЖКТ варьируют от индолентных форм до агрессивных карцином, что требует точной морфологической верификации, включая оценку степени дифференцировки и проведение иммуногистохимической диагностики. Данная публикация обобщает ключевые аспекты патогенеза, и морфологической диагностики НЭО ЖКТ, подчеркивая роль прижизненного патологоанатомического исследования как основы для клинических решений.

Цель публикации

Познакомить специалистов с основными проявлениями нейроэндокринных опухолей ЖКТ, представить патоморфологические диагностические критерии этих новообразований.

Понятие о нейроэндокринных клетках

Источником развития нейроэндокринных опухолей являются нейроэндокринные клетки. С гистологической точки зрения нейроэндокринные клетки — это клетки, которые секретируют пептиды и амины непосредственно в кровь, то есть они выполняют функцию эндокринных клеток, при этом накапливают свой секрет в специализированных гранулах, которые называются нейросекреторными; подобные гранулы присутствуют в нейронах, также некоторые клетки имеют нейроноподобные отростки.

Таким образом, главной особенностью нейроэндокринных клеток является то, что они содержат в себе нейросекреторные гранулы, но при этом не являются нейронами.

Вопросы терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей

В настоящее время принято выделять понятие «нейроэндокринные опухоли (НЭО)». Это большая гетерогенная группа опухолей, которая объединяет в себя все нейроэндокринные опухоли всех локализаций. Конкретно нейроэндокринные опухоли (НЭО) в ЖКТ подразделены на две группы:

- 1) Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли они же NETs/WDNET/ранее карциноиды¹
- 2) Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли они же карциномы, NECs/PDNEC.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NETs) подразделяются на три степени дифференцировки (Grade), соответственно Grade 1, Grade 2 или Grade 3 в зависимости от пролиферативной активности, оцениваемой по количеству митозов (число митозов на 2 мм²) и индексу пролиферации Ki-67, подробные критерии описаны в Таблице 1.

Нейроэндокринные карциномы (NEC) подразделяются на две группы в зависимости от морфологической картины:

- 1) Мелкоклеточные NEC (SCNEC) — характеризуются наличием мелких плотно упакованных веретеновидных ядер с мелкозернистым хроматином
- 2) Крупноклеточные NEC (LCNEC) — для них характерны более крупные клетки, округлые, заметно атипичные ядра, иногда с хорошо выраженными ядрышками.

Таблица 1

Классификация НЭО

Терминология		Дифференцировка	Степень злокачественности	Митозы мм ²	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G1		Высокодифференцированные	Низкая	<2	<3
НЭО (NET) G2			Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3			Высокая	>20	>20
НЭО (NEC)	Мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	>20	>20
	Крупноклеточный тип (LCNEC)			>20	>20

Важно отметить, что высокодифференцированные опухоли способны вести себя как злокачественные опухоли и нередко дают метастазы (метастазирующие нейроэндокринные опухоли), поэтому все высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, за исключением «зарождающихся», относят к злокачественным новообразованиям.

¹ Термином «карциноид» ранее называли высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (WDNET), сейчас данный термин неприменим к опухолям желудочно-кишечного тракта.

Иммунофенотип нейроэндокринных клеток

Для визуализации нейроэндокринных клеток наиболее широко используется два основных иммуногистохимических маркера:

- *Хромогранин А (Chromogranin A)* окрашивает секреторные пузырьки нейронов и нейроэндокринных клеток, обладает цитоплазматической экспрессией. Это высокоспецифичный, но низкочувствительный маркер, он хорошо экспрессируется в высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях и реже в низкодифференцированных (классификация нейроэндокринных опухолей представлена ниже). Маркер также позитивен в гепатобластоме и фетальном типе аденокарциномы легкого (в 80–100%). Хромогранин А реже экспрессируется в опухолях дистальных отделов ЖКТ (терминальные отделы подвздошной кишки, толстая кишка).
- *Синаптофизин (Synaptophysin)* окрашивает синаптические пузырьки нейронов, это цитоплазматический маркер, он обладает высокой специфичностью и низкой чувствительностью. Синаптофизин хорошо экспрессируется в высокодифференцированных НЭО. В низкодифференцированных опухолях маркер экспрессируется значительно реже. Более того, данный белок реже экспрессируется в нейроэндокринных опухолях проксимальных отделов ЖКТ (пищевод, желудок).

Другими маркерами, используемыми для подтверждения нейроэндокринной природы клеток являются:

- *INSM1* (белок инсулиномы 1) — менее распространенный в рутинной практике маркер, который, однако, обладает большей чувствительностью и специфичностью, он также с большей частотой окрашивает низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли.
- *CD56* является молекулой межклеточной адгезии, характеризуется цитоплазматической экспрессией. Маркер обладает высокой чувствительностью, однако специфичность у данного маркера крайне низкая, в связи с этим его не рекомендуется использовать как единственный для уточнения нейроэндокринной природы опухолей. Однако у него есть ряд преимуществ; так из-за высокой чувствительности, маркер можно использовать для диагностики нейроэндокринных опухолей с большим числом артефактов раздавливания. Также маркер можно использовать для выявления NECs.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли

Подавляющее большинство нейроэндокринных опухолей ЖКТ относится к высокодифференцированным. Частота встречаемости невысока, НЭО составляют всего 2% от всей опухолевой патологии ЖКТ. Наиболее часто эти опухоли встречаются в желудке, ободочной кишке и аппендиксе, а также в поджелудочной железе.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли обладают уникальными цитологическими и архитектурными особенностями, которые остаются неизменными независимо от их первичной локализации. Эти особенности морфологического строения служат ключевыми маркерами, позволяющими предполагать нейроэндокринную природу новообразований.

Можно выделить следующие ключевые признаки нейроэндокринных опухолей:

- Ядра с ровными контурами, относительно мономорфного вида
- Ядра содержат в себе мелкодисперстный хроматин типа «соль-перец», то есть имеют темноватые глыбки, разбросанные по всему ядру (рис. 1)
- Цитоплазма имеет гранулы, могут встречаться пигментные включения

Нейроэндокринные опухоли имеют выраженную сосудистую сеть.

Опухоли могут иметь разнообразный цитологический и архитектурный вид, поэтому наличие хотя бы одного из

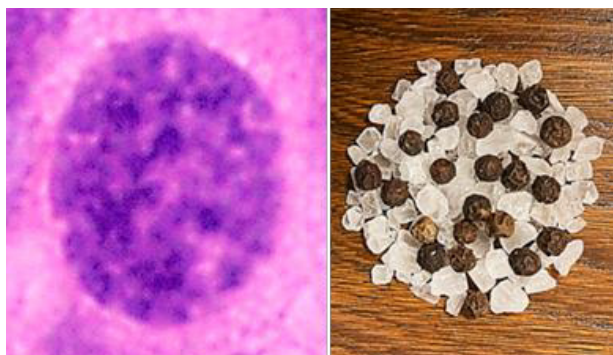


Рисунок 1. Клетка с хроматином по типу «соль-перец»

признаков (однородность клеток, обилие цитоплазмы и хроматин типа «соль-перец») должны натолкнуть патолога на мысль о нейроэндокринной природе образования.

Еще одним опорным моментом является тот факт, что какой бы низкодифференцированной ни казалась опухоль, индекс Ki-67 в НЭО будет сравнительно невысоким. Для нейроэндокринных опухолей характерна «атипия», которая, вероятнее всего, возникает за счет старения клеток, она не влияет на прогноз, но является потенциальной диагностической ловушкой.

«Нейроэндокринная атипия» характеризуется (рис. 2):

- Крупными полиморфными ядрами
- «Грязным» хроматином
- Причудливой формой ядер

Еще одной важной особенностью НЭО является так называемая «органoidность», то есть для них характерны особые типы строения, напоминающие нормальные гистологические структуры и имитирующие организацию нормальной нейроэндокринной ткани. Патологоанатомами были предприняты попытки систематизировать морфологию нейроэндокринных опухолей, так было выделено 4 типа строения нейроэндокринных опухолей:

- Тип А — опухоли преимущественно гнездового (узлового) строения.

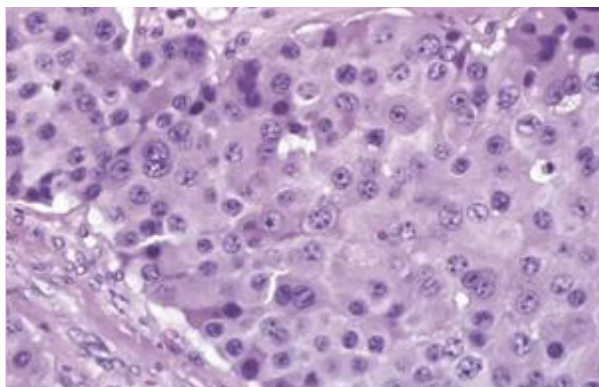


Рисунок 2. Нейроэндокринная атипия

- Тип В — опухоли с трабекулярной или лентовидной морфологией, они склонны образовывать многочисленные анастомозы между клеточными пластами.
- Тип С — опухоли с тубулярной, ацинарной или розеточной структурой.
- Тип D — опухоли с атипичной дифференцировкой без характерных структур.

Несмотря на многочисленные попытки классифицировать опухоли по морфологической структуре и цитологическим признакам нет убедительных данных о том, что эти характеристики могут определять клиническое течение и прогноз заболевания.

Важной особенностью всех нейроэндокринных опухолей является то, что они имеют большое морфологическое многообразие, а также способны визуально имитировать другие типы опухолей, что значительно расширяет дифференциально-диагностический поиск и служит источником большого количества диагностических ошибок.

Так, например, НЭО могут иметь гепатоидную морфологию, напоминающую гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) (рис. 3А); подобное строение опухоли может имитировать картину метастаза ГЦК, особенно при сочетанных опухолях. Онкоцитарный вариант НЭО может имитировать онкоцитому и характеризуется обильной зернистой выражено эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами с гладким контуром и заметным ядрышком. Также выделяют плохо сцепленный вариант строения, отличающийся клетками с нарушенной адгезией. Клетки имеют крупное цитоплазматическое включение бледно-розового цвета, которое оттесняет ядро на периферию и

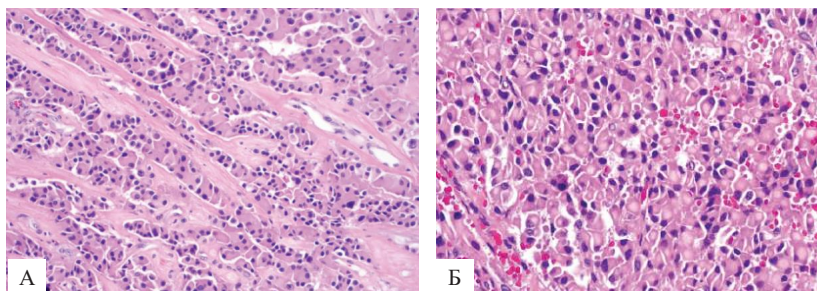


Рисунок 3. Многообразие нейроэндокринных опухолей»
А — гепатоидный вариант; Б — дискогезивный вариант

могут имитировать рабдоидные или плазмоцитоподобные клетки. Такие опухоли можно принять за метастаз перстневидноклеточного рака (рис. 3Б). Кроме этого, ряд опухолей отличается тубулярной морфологией, например «тубулярный карциноид аппендикса», о котором будет сказано далее, что требует дифференцировать их с карциномами.

Нейроэндокринные опухоли желудка

Источником НЭО желудка чаще всего являются ECL клетки, однако нельзя упомянуть и про другие клетки, такие как G-клетки и EC-клетки, опухоли из которых развиваются значительно реже. Основными причинами развития нейроэндокринных опухолей желудка являются синдром Золлингера-Эллисона, а также хронический атрофический гастрит. О механизмах патогенеза более подробно будет сказано ниже. В литературе встречается термин «зарождающаяся неоплазия», обозначающий не истинную опухоль, а повышенную пролиферацию нейроэндокринных клеток, которая через состояние гиперплазии приходит в дисплазию и только затем в опухоль. Важно отметить, что границей между зарождающейся неоплазией и истинной опухолью является размер более 0,5 мм, либо наличие сосудистой инвазии, вне зависимости от размера опухоли.

Простая диффузная гиперплазия определяется как простое увеличение количества нейроэндокринных клеток, преимущественно в глубоких отделах желез, они могут быть расположены цепочками до 4 клеток (наличие простой гиперплазии не имеет клинического значения). Линейная гиперплазия определяется как последовательность из пяти и более клеток, которые не выходят за пределы базальной мембраны желез. Микроузловая гиперплазия это скопления из пяти и более нейроэндокринных клеток, не превышающих по размеру 150 мкм. Скопления находятся в железах или в собственной пластинке, но при этом окружены базальной мембраной. Аденоматозная гиперплазия — наличие пяти или более микроузелков, тесно прилежащих друг к другу, но при этом разделенных базальной мембраной. Возможно наличие тонкой прослойки собственной пластинки слизистой оболочки между микроузелками (рис. 4).

Гиперплазия переходит в дисплазию (рис. 5) в случае, если образуются крупные микроузлы размером более 150 мкм, но не

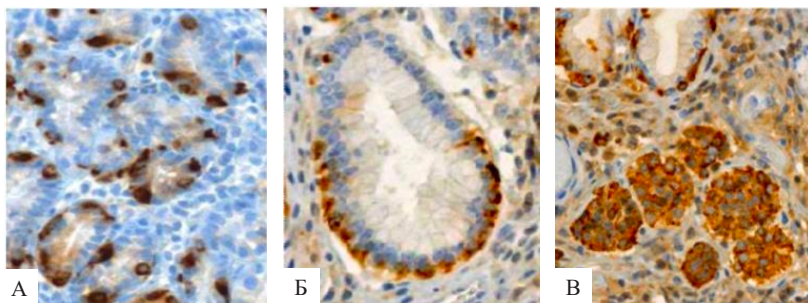


Рисунок 4. Зарождающаяся неоплазия, гиперплазия, окраска хромогранин А: А — простая диффузная гиперплазия, Б — линейная гиперплазия, В — аденоматозная гиперплазия

более 0,5 мм, или слившиеся микроузлы, когда происходит нарушение целостности базальной мембраны, в результате образуются «целующиеся островки», при этом размер структур менее 0,5 мм. Микроинфильтративное поражение также расценивается как дисплазия и характеризуется инфильтрацией в собственную пластинку, при этом размер поражения также менее 0,5 мм.

Патогенез НЭО желудка

Выделяют три типа высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудка (таблица 2):

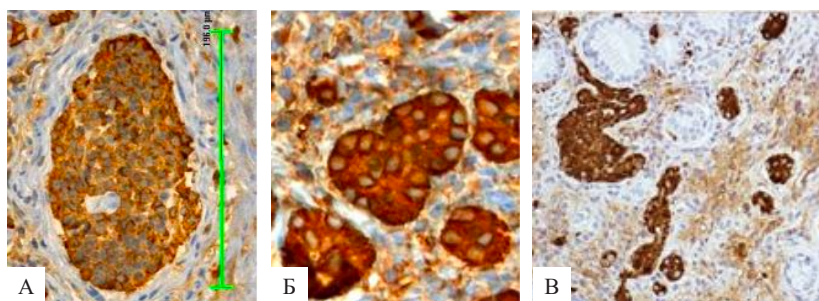


Рисунок 5. Зарождающаяся неоплазия, дисплазия, окраска хромогранин А — крупные микроузлы, Б — сросшиеся микроузлы, В — микроинфильтративное поражение

1. Первый тип возникает на фоне атрофического гастрита, что сопровождается гипохлоргидрией и компенсаторным повышением количества гастрина, в результате чего возникает пролиферация ECL-клеток (эти клетки выделяют гистамин).
2. Второй тип возникает из-за синдрома Золлингера-Эллисона, характеризующегося первичной гипергастринемией. Так или иначе, ключевым элементом в патогенезе этих опухолей является трофическое воздействие избыточного количества гастрина на клетки ECL, что приводит к их неконтролируемой пролиферации. Эти типы опухолей характеризуются относительно благоприятным прогнозом, так как редко метастазируют.
3. Третий тип возникает спорадически, является прогрессирующим, поражает желудок трансмурально и часто дает метастазы (в 60% случаев наблюдаются метастазы в лимфатических узлах, а в 50% случаев — метастазы в печени).

Таблица 2

Сравнительная характеристика НЭО желудка

Признак	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Частота встречаемости	80–90%	5–7%	10–15%
Характер роста	Мультифокальные	Мультифокальные	Одиночные
Размер	0,5–1,0 см	1,5 см или более	Различный >2 см
Гипергастринемия	+	+	–
Окружающая слизистая оболочка	Гиперплазия нейроэндокринных клеток, потеря париетальных клеток	Гиперплазия нейроэндокринных клеток, сохранены париетальные клетки (м.б. их гиперплазия)	Обычно неизменённая
Клиническое течение	Благоприятное	10–30% метастазы	71% опухолей >2 см с сосудистой инвазией — метастазы в л/у
5-летняя выживаемость:	100 %	60–90%	Менее 50%

Гистологическая характеристика

Для опухолей первого типа характерны следующие особенности:

- Размер: небольшой
- Инвазия: поверхностная инвазия
- Метастазы: наблюдаются редко
- Структура опухоли: микродольчатая
- Клетки: относительно мономорфные, лишены ядрышек

Опухоли возникают на фоне атрофического гастрита, поэтому в слизистой оболочке желудка будут выявлены явления атрофии.

Опухоли второго типа отличаются трабекулярным типом роста (наиболее часто встречаемый вариант) и расположены на фоне неатрофичной слизистой оболочки.

Опухоли третьего типа глубоко проникают в стенку желудка, для них характерны метастазы в лимфатических узлах и отдалённые метастазы. Нейроэндокринные клетки расположены в виде гнёзд и трабекул и отделены друг от друга стромальными прослойками. Parietalные клетки гиперплазированы, главные желудочные железы кистозно расширены или деформированы.

Нейроэндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки (ДПК)

Самыми распространенными подтипами НЭО в ДПК являются:

1. Гастронома
2. Соматостатинома
3. Ганглиоцитарная параганглиома
4. Нефункционирующие опухоли

Гастрономы

Считается, что почти 80% гастрин-продуцирующих опухолей располагаются в так называемом «треугольнике гастриномы». Это условное анатомическое образование, которое ограничено холедохом, ДПК и головкой поджелудочной железы.

Гастрономы это опухоли, состоящие из G-клеток, вырабатывающих гастрин, они вызывают синдром Золлингера-Эллисона (синдром характеризуется повышенным уровнем гастрина

в сыворотке крови натошак, положительным тестом на стимуляцию секреции гастрина и клиническими симптомами гиперсекреции соляной кислоты, например, рецидивирующей язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и иногда тяжёлой диареей).

Примечательно, что клинический случай, описанный Золлингером и Эллисоном, представлял значительные диагностические сложности. При обследовании у их пациентки были выявлены множественные новообразования в поджелудочной железе, что послужило основанием для выполнения панкреатодуоденальной резекции. После оперативного вмешательства наблюдалась стойкая клиническая ремиссия, что позволило связать симптомокомплекс с опухолевым процессом.

Ограничения диагностики середины XX века, включая отсутствие иммуногистохимических методов и невозможность определения уровня гастрина (на тот момент его еще даже не выделили в чистом виде), затрудняли верификацию диагноза. Современные исследования показывают, что в данном случае вероятнее имела место множественная эндокринная неоплазия 1 типа (MEN1), для которой характерны:

- Мультицентричные гастриномы дуоденальной локализации (70% случаев)
- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы без гастрин-секретирующей активности

Дуоденальные гастриномы обычно имеют небольшой размер. Они медленно растут и поздно дают метастазы в печень.

Спорадические гастриномы возникают в основном в подслизистой оболочке ДПК, имеют небольшой размер (обычно не более 1 см) и могут метастазировать в региональные узлы ДПК. При этом метастатическая часть опухоли начинает быстро расти и чаще обнаруживают именно ее, что приводит к ошибочному диагнозу «гастринома лимфоузла».

Гистологически гастриномы представляют собой небольшие опухоли, имеющие трабекулярную или псевдожелезистую структуру. Имеют невысокий индекс Ki-67 (от 2% до 10%), могут демонстрировать сосудистую инвазию. В отличие от опухолей ДПК, гастриномы в поджелудочной железе крупнее, чаще метастазируют и имеют худший прогноз.

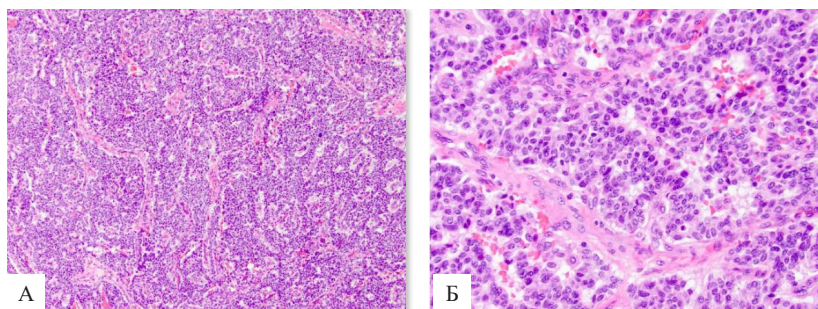


Рисунок 6. Морфология гастриномы. Гастриномы представляют собой небольшие опухоли, имеющие трабекулярную или псевдожелезистую структуру

Гастриномы при синдроме MEN1

При этом синдроме в ДПК возникает множество мелких (до 1 см) гастрином. Гистологически они имеют трабекулярную и псевдожелезистую структуру, а иммуногистохимически экспрессируют гастрин, а иногда и соматостатин. При этом синдроме поджелудочная железа пациентов также содержит множественные нейроэндокринные опухоли, но они не выделяют гастрин.

Все гастриномы имеют сходное гистологическое строение типичной высокодифференцированной НЭО (рис. 6)

Соматостатиномы

Соматостатиномы часто возникают в зоне ампулы фатерова соска ДПК. Выделение этими опухолями гормонов приводит к развитию синдрома соматостатиномы, проявляющегося сахарным диабетом, диареей со стеатореей, желчнокаменной болезнью, гипохлоргидрией и потерей веса. Если опухоль не вызывает клинического синдрома, но экспрессирует соматостатин, то ее не следует называть соматостатиномой. Такие опухоли называют высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями без указания принадлежности к биогенному амину.

Гистологически эти опухоли имеют тубуло-железистую и гнездную архитектуру, характерным признаком является наличие в опухоли наличие псаммомных телец (рис. 7)

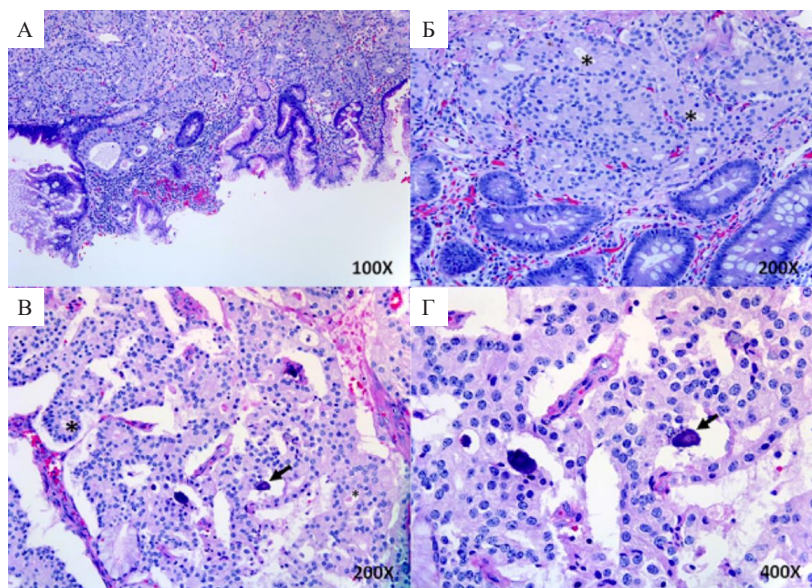


Рисунок 7. Морфология гастриномы, звездочками отмечены тубулярные структуры опухоли, стрелки указывают на псаммомные тельца

Серотонинообразующие опухоли

Серотонинообразующие опухоли обычно расположены в подвздошной кишке (преимущественно в дистальном ее отделе), но могут возникать и проксимальнее. Они образуют гнездовые скопления клеток с формированием по периферии палисадообразных структур (рис. 8).

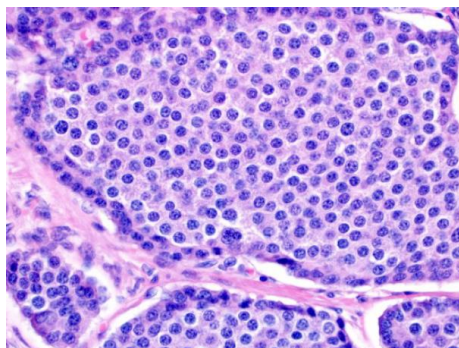


Рисунок 8. Морфология серотонин продуцирующих опухолей. На рисунке представлено гнездовое скопление клеток с типичной для НЭО морфологией с образованием по периферии «палисада»

Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка

Нейроэндокринные опухоли аппендикса довольно распространены (НЭО в аппендиксе является пятым по распространённости НЭО в желудочно-кишечном тракте). Они протекают в основном бессимптомно (могут быть причиной острого аппендицита) и являются находкой при аппендэктомии.

В большинстве случаев НЭО аппендикса расположены в его верхушке (так как там больше всего нейроэндокринных клеток), и имеют небольшой размер (до 1 см). В связи с этим фактом при вырезке аппендикса верхушку следует разрезать вдоль. После фиксации в формалине опухоль приобретает характерный желтый цвет.

Большинство опухолей происходят из энтерохромаффинных клеток (серотонин-продуцирующих), для таких опухолей характерен гнездный рост с палисадом как у опухолей тонкой кишки, гнезда отделены прослойками соединительной ткани. Более редким типом опухолей являются опухоли из L-клеток, они имеют в основном трабекулярный паттерн роста (рис. 9А). Ядра опухолевых клеток характеризуются классическим распределением хроматина по типу «соль-перец», типичным для нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Наиболее редко встречается вариант опухолей из L-клеток, демонстрирующий тубулярную архитектуру, при этом в структуре опухоли образуются каналы, выстланные кубическими клетками с небольшим количеством муцина в просвете (т.н. «трубчатый карциноид») (рис. 9Б). При выраженном фиброзе просветы канальцев остаются сдавленными, что усложняет их идентификацию.

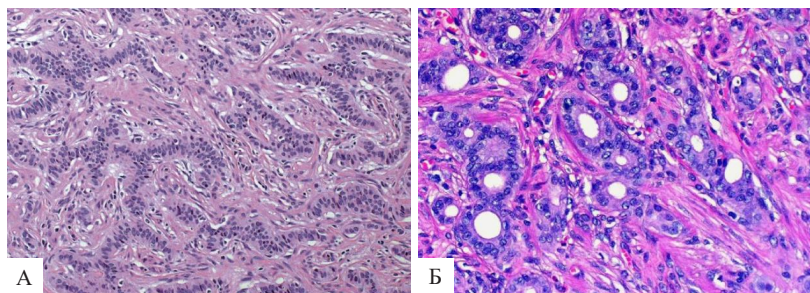


Рисунок 9. НЭО аппендикса: А — трабекулярный паттерн роста, характерный для опухолей из L-клеток; Б — тубулярная архитектура опухоли (встречается реже)

Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли

НЭК могут возникать в любом отделе ЖКТ, но чаще всего встречаются в пищеводе и желчном пузыре. Они характеризуются высокой митотической активностью (>20 на 10 полей зрения, обычно $>40-50$ на 10 полей зрения), частыми некрозами, индекс пролиферации Ki-67, как правило, превышает 50–60%;

Экспрессия хромогранина А и синаптофизина обычно присутствует, но интенсивность и степень окрашивания меньше, чем при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях. НЭК могут иметь мелко и крупноклеточную морфологию.

Мелкоклеточные опухоли характеризуются:

- Мелкими (размер их не более 3 лимфоцитов) клетками веретеновидной формы со скудной цитоплазмой
- Ядрышки встречаются редко, хроматин мелкозернистый
- Опухолевые клетки обычно плотно прилегают друг к другу и растут в виде пласта
- Границы между клетками плохо различимы, некроз и апоптоз клеток встречаются часто
- Типичные нейроэндокринные паттерны роста, характерные для высокодифференцированных НЭО обычно отсутствуют.

Крупноклеточные опухоли имеют органоидную структуру в виде трабекул, розеток и узелков с палисадами. В структуре опухоли часто встречаются некрозы. Клетки крупнее, имеют заметную цитоплазму, поэтому между ними можно проследить границы. Часто наблюдается десмоплазия стромы и выраженное воспаление.

TNM-Стадирование

Для TNM-стадирования высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G1 и G2 в ЖКТ используют отдельную классификацию TNM (см табл. 3, 4, 5), разработанную для высокодифференцированных НЭО. При этом учитывается их размер и анатомическая распространенность. Низкодифференцированные НЭО и высокодифференцированные НЭО G3 стадируют по принципам карцином соответствующих областей.

Таблица 3

Стадирование высококодифференцированных опухолей желудка

Высокодифференцированные опухоли желудка	
T1	Опухоль максимальным размером не более 1 см и врастает в собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой
T2	Опухоль максимальным размером более 1 см <i>или</i> опухоль врастает в мышечный слой
T3	Опухоль врастает в субсерозную основу
T4	Опухоль прорастает через висцеральную брюшину <i>или</i> опухоль врастает в другие органы и прилежащие структуры
N	N0 Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах N1 Есть метастаз в регионарном лимфатическом узле
M	M0 Нет отдаленных метастазов M1 Есть отдаленный метастаз M1a Метастаз (метастазы) только в печени M1b Только внепеченочный метастаз (метастазы) M1c Метастазы в печени и внепеченочные метастазы

Таблица 4

Стадирование высококодифференцированных НЭО тощей и подвздошной кишок

Высокодифференцированные опухоли тощей и подвздошной кишок	
T1	Опухоль максимальным размером не более 1 см и врастает в собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой
T2	Опухоль врастает в мышечный слой <i>или</i> опухоль максимальным размером более 1 см
T3	Опухоль прорастает через мышечный слой и врастает в субсерозные мягкие ткани без прорастания через покрывающую их серозную оболочку (тощей кишки и подвздошной кишки)
T4	Опухоль прорастает через висцеральную брюшину <i>или</i> опухоль врастает в другие органы и прилежащие структуры
N	N0 Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах N1 Метастазы менее чем в 12 регионарных лимфатических узлах <i>или</i> опухолевый узел (узлы) максимальным размером не более 2 см в брыжейке N2 Метастазы в 12 или более регионарных лимфатических узлах <i>и/или</i> опухолевый узел (узлы) максимальным размером более 2 см в брыжейке
M	M0 Нет отдаленных метастазов M1 Есть отдаленный метастаз M1a Метастаз (метастазы) только в печени M1b Только внепеченочный метастаз (метастазы) M1c Метастазы в печени и внепеченочные метастазы

Таблица 5

Стадирование высокодифференцированных НЭО толстой кишки

Высокодифференцированные опухоли толстой кишки	
T1	Опухоль максимальным размером не более 2 см или опухоль врастает в собственную пластинку слизистой оболочки либо в подслизистый слой T1a Опухоль максимальным размером не более 1 см T1b Опухоль максимальным размером более 1 см, но не более 2 см
T2	Опухоль максимальным размером более 2 см или опухоль врастает в мышечный слой
T3	Опухоль врастает в субсерозные мягкие ткани либо в не покрытые брюшиной ткани вокруг толстой кишки или прямой кишки
T4	Опухоль прорастает через висцеральную брюшину <i>или</i> опухоль врастает в другие органы
N	N0 Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах N1 Есть метастаз в регионарном лимфатическом узле
M	M0 Нет отдаленных метастазов M1 Есть отдаленный метастаз M1a Метастаз (метастазы) только в печени M1b Только внепеченочный метастаз (метастазы) M1c Метастазы в печени и внепеченочные метастазы

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. **Что является источником развития нейроэндокринных опухолей?**
 - а) Нейроны
 - б) Нейроэндокринные клетки
 - в) Эпителиальные клетки
 - г) Соединительная ткань
2. **Какие два основных типа нейроэндокринных клеток выделяют?**
 - а) Энтерохромаффинные и энтерохромафиноподобные
 - б) А-клетки и В-клетки
 - в) G-клетки и ЕС-клетки
 - г) L-клетки и D-клетки
3. **Какой термин в настоящее время не применяется к опухолям ЖКТ?**
 - а) NETs
 - б) Карциноид
 - в) WDNET
 - г) NECs
4. **Какая степень злокачественности характеризуется индексом Ki-67 более 20%?**
 - а) G1
 - б) G2
 - в) G3
 - г) Все степени
5. **Какой процент составляют НЭО от всей опухолевой патологии ЖКТ?**
 - а) 0.5%
 - б) 2%
 - в) 5%
 - г) 10%
6. **В каком отделе ЖКТ наиболее часто встречаются НЭО?**
 - а) Желудок
 - б) Подвздошная кишка
 - в) Аппендикс
 - г) Поджелудочная железа

7. Какой характерный признак нейроэндокринных опухолей описан в тексте?

- а) Хроматин типа “соль-перец”
- б) Многоядерные клетки
- в) Отсутствие сосудистой сети
- г) Крупные размеры клеток

8. Что такое «нейроэндокринная атипия»?

- а) Признак высокой злокачественности
- б) Результат старения клеток
- в) Показатель быстрого роста
- г) Диагностическая ошибка

9. Какой тип строения характерен для типа «В» НЭО?

- а) Гнездный
- б) Трабекулярный
- в) Трубчатый
- г) Атипичный

10. Что такое «зарождающаяся неоплазия»?

- а) Истинная опухоль
- б) Гиперплазия нейроэндокринных клеток
- в) Дисплазия
- г) Метастаз

Правильные ответы

1. б) Нейроэндокринные клетки
2. а) Энтерохромаффинные и энтерохромафиноподобные
3. б) Карциноид
4. в) G3
5. б) 2%
6. б) Подвздошная кишка
7. а) Хроматин типа “соль-перец”
8. б) Результат старения клеток
9. б) Трабекулярный
10. б) Гиперплазия нейроэндокринных клеток

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. UICC (Union for International Cancer Control) TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edn, Brierley JD, Gospadarowicz MK, Wittekind C (eds). Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
2. ODZE AND GOLDBLUM SURGICAL PATHOLOGY OF THE GI TRACT, ISBN: 978-0-323-67988-6 LIVER, BILIARY TRACT, AND PANCREASFOURTH EDITION Copyright © 2023 by Elsevier Inc. All rights reserved.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1). <https://publications.iarc.fr/579>.
4. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol.* 2013 Sep;44(9):1827-37. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.005. Epub 2013 May 2. PMID: 23642738.
5. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer.* 1971 Oct;28(4):990-8. doi: 10.1002/1097-0142(1971)28:4<990::aid-cnrcr2820280424>3.0.co;2-k. PMID: 4106849.
6. Интерпретация биопсий пищеварительного тракта. Новообразования Э.А. Монтгомери, Л. Вольтаджо; авторизованный пер. с англ. под ред. П.Г. Малькова. — М. : Практическая медицина, 2019. — Т. 2. Новообразования. — 432 с.

Формат 60х90/16, объем 1,5 усл. печ. л.

Бумага 80 г/м². Офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Тираж 1000 Заказ № 2026-4-мбу

Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

123098, Москва, ул. Живописная, 46

Тел. +7 (499) 190-93-90

rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru

www.fmbafmbc.ru

