
Содержание

Предисловие научного редактора.....	7
От редакторов издания на английском языке.....	8
Предисловие к изданию на английском языке.....	9
Участники издания	11
Список сокращений и условных обозначений	17
Введение	20
Благодарности	22
Часть I. Вступление.....	23
1. История нейроэндокринных опухолей.....	25
2. Эпидемиология нейроэндокринных опухолей	32
Часть II. Диагностика.....	41
3. Новые концепции в патоморфологии	43
4. Молекулярная биология нейроэндокринных опухолей	57
5. Циркулирующие биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.....	75
6. Достижения диагностической визуализации	96
Часть III. Новые подходы к лечению.....	115
7. Симптоматическая терапия нейроэндокринных опухолей	117
8. Новые подходы в хирургическом лечении	127
9. Новые технологии медикаментозного лечения.....	141
10. Локорегионарная терапия нейроэндокринных опухолей.....	150
11. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия	158
Часть IV. Лечение нейроэндокринных опухолей различной локализации	171
12. Нейроэндокринные опухоли легкого	173
13. Нейроэндокринные опухоли желудка	189
14. Лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы	200
15. Лечение нейроэндокринных опухолей кишечника (включая аппендикс)	210
16. Лечение нейроэндокринных опухолей других локализаций	220

Часть V. Нейроэндокринные опухоли со специфической биологией и особенностями	241
17. Нейроэндокринные опухоли со специфической биологией и особенностями: множественная эндокринная неоплазия 1-, 2А-, 2В-, 4-го типов, болезнь Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа.....	243
18. Смешанные нейроэндокринные/не-нейроэндокринные опухоли	279
19. Карцинома из клеток Меркеля	295
20. Лечение низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО G3).....	320
Часть VI. Итоги	341
21. Заключение: актуальный подход к нейроэндокринным опухолям и ожидаемые перспективы	343

Предисловие научного редактора



Павел Олегович Румянцев, профессор,
доктор медицинских наук

При анализе зарубежных клинических руководств по нейроэндокринным опухолям для перевода на русский язык выбор пал именно на это издание, которое впервые вышло в 2021 г. На мой взгляд, оно наиболее полно и доступно раскрывает современную доказательную базу в области эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с нейроэндокринными опухолями. В клиническом руководстве очень структурированно, всесторонне и доказательно охарактеризованы как часто встречающиеся в клинической практике, так и редкие варианты нейроэндокринных опухолей. Подчеркнута важность обновления знаний и внедрения современных технологий посредством творческой коммуникации специалистов различных профилей современной биомедицины в интересах пациента.

Динамическое объединение знающих, опытных и обучаемых специалистов разных профилей биомедицины с помощью современных информационных технологий и эффективного менеджмента — задача, чрезвычайно актуальная во всем мире. Такие удачные примеры уже имеются в нашей стране. В 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России создан Институт онкоэндокринологии с целью креативного объединения специалистов, в том числе для изучения нейроэндокринных опухолей.

Книга, несомненно, будет полезна онкологам, хирургам, эндокринологам, радиологам, врачам ультразвуковой диагностики, эндоскопистам, специалистам в области ядерной медицины, радиотерапевтам, патологоанатомам, врачам лабораторной диагностики, генетикам и всем другим специалистам, кто интересуется или хотя бы раз сталкивался с нейроэндокринными опухолями в клинической практике.

От редакторов издания на английском языке



Итало Нозари (Italo Nosari), врач-эндокринолог,
родился 14 июня 1950 г., скончался 4 марта 2020 г.

Эта книга о нейроэндокринных опухолях посвящена нашему другу и коллеге Итало Нозари (Italo Nosari), врачу-эндокринологу, который внес большой личный вклад в эту дисциплину и, в частности, в диабетологию. Он состоял в Ассоциации врачей-диабетологов (AMD) и Итальянском обществе диабетологов (SID) и принимал активное участие в их деятельности. Автор большого числа научных работ, опубликованных в международной литературе, он с большой страстью вел интенсивную клиническую работу на протяжении многих лет, с полной самоотдачей и любовью к своим пациентам — детям и взрослым. Он был очень активным членом наших мультидисциплинарных групп Humanitas Gavazzeni, демонстрируя при любых обстоятельствах доступность, компетентность и человечность. Во время вспышки COVID-19 в Бергамо он щедро предложил свою драгоценную помощь в отделении неотложной помощи больницы, не щадя себя. К сожалению, вирусная инфекция унесла его во время этой миссии, оставив всех нас с неизгладимой памятью о нем.

Предисловие к изданию на английском языке

Книга «Нейроэндокринные опухоли» под редакцией Дж. Беретты (G. Beretta), А. Беррути (A. Berruti), Э. Бомбардьери (E. Bombardieri), Н. Фацио (N. Fazio) и О. Голетти (O. Goletti) является современной, содержит всесторонний анализ и обобщения недавних разработок в области нейроэндокринных опухолей.

Современные книги по эндокринологии, онкологии, хирургии и гастроэнтерологии содержат отдельные главы о нейроэндокринных опухолях, затрагивая их поверхностно. Данная книга охватывает все аспекты ведения больных с этими новообразованиями, включая эпидемиологию, диагностику и лечение различных подтипов опухолей.

Руководство послужит прекрасным учебником для молодых коллег, студентов-медиков и начинающих интересоваться темой нейроэндокринных опухолей, а также поспособствует обновлению знаний более опытных коллег. Нейроэндокринная опухоль — сложная группа новообразований, требующая сотрудничества многих специалистов: эндокринологов, онкологов, хирургов, рентгенологов и гастроэнтерологов; поэтому эта книга станет отличным руководством по ведению пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Нейроэндокринные опухоли — относительно молодое понятие в области онкологии, сформулированное в начале 1970-х годов итальянскими и скандинавскими патологоанатомами, которые ввели этот термин из-за характерной картины с наличием нервных и эндокринных компонентов. Область начала формироваться с развитием специфических радиоиммунных методов исследования биоактивных веществ (биомаркеров), секретируемых опухолями. Вначале диагностические и терапевтические инструменты были довольно скудными, но в течение 1980-х и 1990-х годов опыт в этой сфере стал экспоненциально расти благодаря новым диагностическим и терапевтическим разработкам (хромогранину А, Ki-67, соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, аналогам соматостатина, интерферонам, новым режимам химиотерапии).

Усовершенствованная диагностика выявила различия в биологии и генетике опухоли, а новые методы визуализации (позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография; позитронно-эмиссионная томография/магнитно-резонансная томография) позволили улучшить стадирование и предложить новую систему классификации (под эгидой Всемирной организации

здравоохранения). Это наглядно продемонстрировало необходимость развития терапии и дальше, «в один размер всех не втиснуть». Были выработаны индивидуальные методы лечения, включая биотерапию, специфическую химиотерапию, таргетную терапию и, наконец, пептидную рецепторную радионуклидную терапию. Разработаны новые тканесберегающие хирургические методы.

Углубленные исследования итальянских патоморфологов способствовали расширению представлений о молекулярной генетике и особенностях развития опухолей, что в будущем позволит создавать еще более эффективные методы лечения нейроэндокринных опухолей.

Глядя на список авторов этой книги, можно увидеть, что некоторые из них внесли весьма значительный вклад в изучение нейроэндокринных опухолей, что еще больше повышает важность данной работы, реализующей ранее неудовлетворенную потребность в обобщении самых передовых разработок в этой области. Несомненно, эта книга должна стоять на книжной полке у каждого практика, работающего с пациентами с нейроэндокринными опухолями.

Кьелл Эберг (Kjell Öberg)
Department of Medical Sciences
Uppsala University
Uppsala, Sweden

Department of Endocrine Oncology
University Hospital
Uppsala, Sweden

Введение

В последние годы было опубликовано несколько книг по теме «нейроэндокринные опухоли» в связи с тем, что эта тема имеет большое клиническое значение в онкологии и эндокринологии. Причины можно найти в их очень интересной биологии, эпидемиологии, эволюции диагностических технологий и недавней разработке новых и успешных методов лечения, которые стали стимулом для множества клинических испытаний. Агенты, нацеленные на ангиогенез и/или сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, отдельно или в комбинации с аналогами соматостатина, обеспечили обнадеживающие результаты при распространенном заболевании.

В этой книге был принят оригинальный подход с целью предоставить общую информацию о прогнозе, диагностике и терапии, охватывающую все семейство нейроэндокринных опухолей. Как следует из названия «нейроэндокринные опухоли», были включены все опухоли различных органов и/или отдельных тканей, опухоли в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии, MiNEN, нейроэндокринные карциномы, а также опухоли Меркеля.

Структура книги состоит из общей части и частей с отдельными главами.

Общая часть книги посвящена истории, эпидемиологии, наиболее важным результатам и стремительному развитию научных и клинических знаний в диагностике и терапии.

В частности, авторы обсуждают достижения в генетических и молекулярно-биологических исследованиях, эндоскопии с навигационной биопсией, эндоскопические исследования высокого разрешения, молекулярную визуализацию метаболизма и рецепторов с помощью гибридных методов позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, по отдельности или в комбинации.

В области терапии особое внимание уделяется новым стратегиям лечения, открытой и минимально инвазивной хирургии как на ранних, так и на поздних стадиях опухоли, а также локорегионарным и системным методам лечения, включая таргетную терапию и/или биологическую терапию.

Во второй части книги описывается клиническое ведение различных групп нейроэндокринных опухолей различного анатомического происхождения и/или с особенной гистологией, а также обсуждаются некоторые новые подходы к диагностике и терапии, спектр доступных в настоящее время опций и самые важные результаты наиболее успешных клинических исследований.

Структура и содержание этой книги следуют философии концепции, которая приобретает все большее значение, а именно, что среди большого семейства опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток, традиционной парадигмы, классифицирующей нейроэндокринные опухоли как единое целое, уже недостаточно, чтобы объяснить различия, часто наблюдаемые в прогнозе и реакции опухоли у различных групп пациентов с «различными нейроэндокринными опухолями».

Для написания книги были приглашены самые выдающиеся специалисты в этой области. Все авторы работали вместе с большим энтузиазмом, объединяя свои знания и опыт в междисциплинарном сотрудничестве с участием онкологов, эндокринологов, патологов, специалистов ядерной медицины, хирургов, физиков, радиофармацевтов, гастроэнтерологов и биологов. Благодаря совместной работе они создали эту книгу, которая предоставляет ценную информацию для всех специалистов, интересующихся современными принципами ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Джордано Беретта (Giordano Beretta), Bergamo, Italy

Альфредо Беррути (Alfredo Berruti), Brescia, Italy

Эмилио Бомбардьери (Emilio Bombardieri), Bergamo, Italy

Никола Фацио (Nicola Fazio), Milan, Italy

Орландо Голетти (Orlando Goletti), Bergamo, Italy

Благодарности

Редакторы благодарны г-же Анне Луизе Де Симоне Соррентино (Anna Luisa De Simone Sorrentino), Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori (Милан), за ее активное сотрудничество в установлении контактов с авторами и помощь в качестве секретаря.

Часть I
Вступление

История нейроэндокринных опухолей

1

Эмилио Баджетта, Доменико Де Тома, Адельмо Антонуччи, Роберто Баджетта, Моника Валенте

1.1. Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — группа злокачественных неоплазий, происходящих из нейроэндокринных клеток, способных развиваться в любой части тела. Они относятся к редким опухолям (заболеваемость ≤ 5 случаев на 100 тыс. населения), которые ранее было очень сложно обнаружить и исследовать, однако заболеваемость ими значительно выросла за последние 20 лет [1]. Данный вид опухолей называют «зебрами» ввиду их редкости, но, несмотря на спорадичность, они всегда привлекали внимание врачей своей сложностью и особенной клинической картиной. Карциноидные опухоли являются наиболее распространенными эндокринными опухолями, встречающимися в пищеварительном тракте. Они могут также развиваться в бронхах, прямой кишке, яичниках, легких и других органах. Для карциноидных опухолей характерны медленный рост и отсутствие клинической картины в течение многих лет до обнаружения самой опухоли или ее метастазов. Открытие НЭО бросило вызов, в первую очередь, патоморфологам при постановке диагноза, что, как мы видим, отразилось на классификациях нескольких последних лет, а также при выборе клиницистами медикаментозной терапии.

1.2. Предыстория

Впервые патологические состояния, расцененные как нейроэндокринные, были описаны в Ветхом Завете и в египетском медицинском трактате «Папирус Эберса», датированном 1552 г. до н.э., в которых упоминаются больные с клинической картиной, похожей на акромегалию, гигантизм, сахарный диабет и нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) [2]. Папирус Эберса был настольной книгой врачей Древнего Египта, содержащей 110 граф из 879 отдельных текстов, охватывающих 9 медицинских тем. Он был назван в честь своего первооткрывателя Георга Эберса (George Ebers), лейпцигского египтолога и новеллиста, приобретшего папирус у коптского антиквара в Верхнем Египте и перевезшего в библиотеку университета Лейпцига в Германии в 1873 г., где этот труд хранится по сей день. Это первое письменное подтверждение существования данных заболеваний, открытие которого повлекло за собой детальное изучение НЭО в последующие годы.

Первое патоморфологическое описание данного типа опухолей было сделано немецким патоморфологом Теодором Лангхансом (Theodor Langhans) в 1867 г., описавшим карциноидоподобную опухоль при аутопсии у 50-летней женщины с туберкулезом [3]. Он диагностировал субмукозную опухоль, выпирающую в просвет тонкой кишки с четкими границами и без признаков местной опухолевой инвазии. Однако его заключение являлось, по сути, гистологическим описанием опухоли без понимания природы и клинического значения этой неописанной ранее опухоли. В 1888 г. немецкий патоморфолог Отто Любарш (Otto Lubarsch) описал 2 случая опухоли подвздошной кишки при аутопсийных исследованиях [4]. В одном из случаев в подвздошной кишке были обнаружены множественные бугорковые язвы и узелки. В другом он описал множественные мелкие разрастания в подвздошной кишке, изначально не расцененные им как карцинома. Во втором случае основным симптомом была диарея, возникшая, вероятно, в составе манифестации карциноидного синдрома, но патолог не был осведомлен о возможности подобной корреляции. В дальнейшем он смог найти описание похожих 35 случаев карцином тонкой кишки в области илеоцекального клапана, 3 из которых он счел «ненастоящими» карциномами. В 1890 г. британский врач Уильям Рансом (William Ransom) стал третьим, кто описал случай карциноидной опухоли, в этот раз с метастазами в печень, у пациентки 50 лет с персистирующей диареей в течение 2 лет и хрипами во время приемов пищи. По результатам аутопсии были обнаружены несколько мелких узелков в подвздошной кишке и печени (метастазы) [5]. Однако, несмотря на все отмеченные выше случаи, природу подобных гистологических особенностей распознать не удавалось. В 1895 г. немецкий патоморфолог А. Ноттаффт (A. Notthafft) описал три опухоли верхней части подвздошной кишки при аутопсии у пациента, умершего от пневмонии [6]. Субмукозная локализация опухолей отличалась от ранее описанных, гистологически их нельзя было отнести к истинным карциномам, и Ноттаффт охарактеризовал их как «начинающиеся карциномы».

Существование группы гастроинтестинальных клеток, отличающихся желтым цветом при окраске хроматами, было впервые отмечено в 1870 г. немецким физиологом Рудольфом Гейденгайном (Rudolf P.H. Heidenhain) [7] и затем русским анатомом и гистологом Николаем Константиновичем Кульчицким в 1897 г. [8]. В работе «К вопросу о строении кишечного канала» Гейденгайн выделил различия между данными клетками и «классическими» клетками, секреторирующими и поглощающими слизь. Изначально эти клетки называли энтерохромаффинными, аргентаффинными, светлыми, энтероэндокринными или клетками Кульчицкого [9]. Французский хирург Антонен Госсе (Antonin Gosset) вместе с франко-канадским патоморфологом Пьером Массоном (Pierre Masson) продемонстрировали аргентаффинность карциноидных опухолей, используя метод импрегнации серебром. Основываясь на полученном серебристом узоре, они предположили этиологию данных образований как новообразований, исходящих из энтерохромаффинных клеток, клеток Кульчицкого и клеток слизистой оболочки тонкой кишки [10, 11].

1.2.1. Карциноид: происхождение термина

Термин «карциноид» происходит от немецкого *karzinoid*, его предложил немецкий патоморфолог Зигфрид Оберндорфер (Siegfried Oberndorfer) в 1907 г. для определения гастроинтестинальных опухолей, отличающихся более благоприятным прогнозом и течением, нежели аденокарциномы. Впервые он использовал термин «*Karzinoid-Tumoren*» (карциноидные опухоли) в своей работе «Карциноидные опухоли тонкой кишки» («*Karzinoid-Tumoren des Dünndarms*») для различных типов доброкачественных гастроинтестинальных неоплазм [12].

Все описанные им опухоли находились в подслизистом слое подвздошной кишки, и, что важно, это был первый случай открытия и описания случаев множественного первичного злокачественного поражения одного органа. Он выделил пять отличительных характеристик данных опухолей: 1) множественные мелкие опухоли; 2) клетки опухоли обычно были окружены недифференцированной тканью, напоминающей строением железу; 3) подобные опухоли ранее не были описаны и имели потенциал к инвазии; 4) отсутствие метастазов; 5) медленный рост и маленький размер, благодаря чему их воспринимали как безвредные по своей природе. Заслугой Оберндорфера является то, что он расценил данные опухоли как злокачественные, но, в отличие от других карцином, без тенденции к быстрому росту и метастазированию. Именно поэтому он ввел термин «*karzinoid*», то есть «карциноидные» (подобные карциноме) для более точного описания данных новообразований. Впоследствии, в другой работе, в которой Оберндорфер исследовал 36 карциноидных опухолей аппендикса и тонкой кишки, он пересмотрел свои взгляды на их доброкачественность и отметил, что данные опухоли могут иметь злокачественные характеристики и метастазировать [13].

1.2.2. Классификации карциноидов

В 1914 г. хирург Антонен Госсе и патоморфолог Пьер Массон предположили этиологию карциноидных опухолей из энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), используя технику импрегнации серебром, продемонстрировав таким образом аргентаффинность карциноидных опухолей. Впоследствии австрийский патоморфолог Фридрих Фейртер (Friedrich Feyrter) доказал наличие энтерохромаффинных клеток не только в пищеварительном тракте, но и в слизистых оболочках других органов. Фейртер ввел понятие «диффузная эндокринная система» [14], дав толчок развитию концепции «нейроэндокринной системы». Следующим шагом было разделение данной системы на две категории: эндокринные клетки, выделяющие гормоны непосредственно в кровеносное русло («истинные» эндокринные клетки), и клетки с дендритоподобными отростками, чье влияние ограничено конкретной анатомической областью («паракринные» клетки) [9]. В 1952 г. итальянские фармакологи Витторио Эрспамер (Vittorio Erspamer) и Биаджио Ассерето (Biagio Asero) определили серотонин (5-hydroxytryptamine, 5-HT) как основной гормон, секретируемый энтерохромаффинными клетками гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы [15], а впоследствии и его

метаболит — 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) — стал использоваться в качестве маркера карциноидных опухолей. Лишь спустя несколько лет, в 1960-х, возникла потребность в классификации данных опухолей по подтипам на основании их гистологической картины и типа гормональной секреции. В 1962 г. британский патоморфолог Элизабет Уильямс (Elizabeth Williams) классифицировала карциноидные опухоли на основе их происхождения из различных эмбриональных сегментов кишечника, передней, средней и задней частей пищеварительной трубки [16]. Данный подход стал возможен благодаря трудам британского патоморфолога Антони Пирса (Anthony Pearse), который развил гипотезу «диффузной эндокринной системы», описывающую клетки, диффузно расположенные в различных анатомических областях и органах, но имеющие общее эмбриональное происхождение из нервного гребня — временной нервной структуры позвоночных, располагающейся по обе стороны от нервной пластины эмбриона, на стыке с обычной эктодермой.

Нервный гребень состоит из плюрипотентных клеток, мигрирующих в различные части тела в ходе эмбриогенеза, из которых впоследствии развиваются такие клетки, как нейроны, меланоциты, хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и вненадпочечниковых параганглиев, С-клетки щитовидной железы. Спустя некоторое время Пирс предложил концепцию APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — поглощение и декарбоксилирование аминов и их предшественников) [17], что позднее привело к появлению терминов «диффузная нейроэндокринная система» (ДНЭС) и «местная нейроэндокринная система» (МНЭС) для описания групп клеток, продуцирующих и секретирующих гормоны, расположенных диффузно по всему телу или же ограниченных границами органа. ДНЭС включает нервные и эндокринные клетки, расположенные в различных тканях и органах, в то время как к МНЭС относятся только клетки железистой ткани [18, 19]. Почти половина этих клеток входит в ГЭП-систему, где и возникает большинство НЭО (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Нейроэндокринная система (адаптировано из Percopo V. Neuroendocrine tumors general aspects / GEP and multiple neuroendocrine tumors. Piccin, 1996)

Диффузная нейроэндокринная система	Местная нейроэндокринная система
Желудочно-кишечный тракт	Гипофиз
Органы дыхания	Щитовидная и паращитовидные железы
Урогенитальная система	Гипоталамус
Почки	Надпочечники
Кожа	Ганглии и параганглии
Миокард	Каротидные синусы
Тимус	Эпифиз
Селезенка	Плацента