



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-82-90

УДК 616.43–006:616.346.2:616.346.2–089.87:616.34–006.6

Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка

Трифанов В. С.¹, Кит О. И.¹, Колесников Е. Н.¹, Снежко А. В.¹, Санамянц С. В.¹, Кожушко М. А.¹, Мещерякова М. Ю.²

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, Ростовская область, Ростов-на-Дону, ул. 14-линия, 63

² Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29

Neuroendocrine tumors of the appendix

V.S. Trifanov¹, O. I. Kit¹, E. N. Kolesnikov¹, A. V. Snezhko¹, S. V. Sanamyantz¹, M. A. Kozhushko¹, M. Yu. Mesheryakova²

¹ Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 344037, Russian Federation, Rostov region, Rostov-on-Don, 14 line, 63

² Federal State Budget Institution «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russia, 344022, Russian Federation, Rostov region, Rostov-On-Don, Nahichevanskiy St., 29

Для цитирования: Трифанов В. С., Кит О. И., Колесников Е. Н., Снежко А. В., Санамянц С. В., Кожушко М. А., Мещерякова М. Ю. Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;177(5): 82–90. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-82-90

For citation: Trifanov V. S., Kit O. I., Kolesnikov E. N., Snezhko A. V., Sanamyantz S. V., Kozhushko M. A., Mesheryakova M. Yu. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5): 82–90. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-82-90

✉ Corresponding author:

Мещерякова

Милана Юрьевна

Milana Yu. Meshcheryakova
mesheryakovamilana@mail.ru

Трифанов Владимир Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-хирург

Кит Олег Иванович, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор, член корр. РАН, генеральный директор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Колесников Евгений Николаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>

Снежко Александр Владимирович, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., врач-хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

Санамянц Сергей Владимирович, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. врач-хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Кожушко Михаил Анатольевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. врач-хирург

Мещерякова Милана Юрьевна, ФГБУ «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, студент 6 курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6003-4291>

Vladimir S. Trifanov, Federal State Budget Institution “National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ph.D. (Med.), Chief researcher of Department Of Abdominal Oncology № 1 with a Group of Roentgen Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment, surgeon

Oleg I. Kit, Federal State Budget Institution “National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, General Director, Ph.D. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, Scopus Author ID: 55994103100

Evgeniy N. Kolesnikov, Federal State Budget Institution “National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ph.D. (Med.), Head of Department of Abdominal Oncology № 1 with a Group

of Roentgen Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment, oncologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, Scopus Author ID: 57190297598

Alexander V. Snezhko, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, M.D., surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

Sergey V. Sanamyanz, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ph.D. (Med.), surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Mihail A. Kozhushko, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ph.D. (Med.), surgeon

Milana Yu. Mesheryakova, Federal State Budget Institution "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia, student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6003-4291>

Резюме

Цель исследования. Целью нашего исследования было проанализировать имеющиеся данные литературных источников, касающиеся вопросов эпидемиологии, патоморфологии, клиники, диагностики, а также особенностей хирургического лечения нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка.

Материалы и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ иностранных и отечественных источников литературы, содержащих актуальную современную информацию о состоянии проблемы нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка.

Результаты. На аппендикулярные нейроэндокринные опухоли (АНЭО) приходится до 16,7% всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. В 54% случаев АНЭО впервые себя проявляют картиной острого живота, напоминающую таковую при остром аппендиците. Основным методом лечения является хирургический. До сих пор нет клинических рекомендаций, в которых бы указывались четкие критерии для выполнения аппендэктомии или правосторонней гемиколэктомии. Хотя гастроинтестинальные нейроэндокринные опухоли и отличаются меньшей чувствительностью к ней, но появились данные о хорошем ответе на терапию темозоломидом (схема CAPTEM: темозоломид+капецитабин). Также может быть эффективен октреотид, особенно в группе функционально-активных АНЭО. 5-летняя выживаемость пациентов с АНЭО составляет: 94% при опухолях до 1 см в диаметре, 70,5% при опухолях более 2 см и 33,7% при наличии отдаленных метастазов на момент постановки диагноза.

Заключение. Лечение пациентов с АНЭО рождает следующую конфликтную ситуацию: с одной стороны, риск рецидива заболевания в отдаленной перспективе достаточно низкий, но если он возникает, то значительно ухудшает прогноз и, следовательно, значимо влияет на общую выживаемость. Мы подчеркиваем необходимость дальнейшего изучения биологических свойств АНЭО, важность обобщения всех имеющихся данных, что возможно лишь при тесном интернациональном контакте ученых всего мира.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка, аппендэктомия, правосторонняя гемиколэктомия

Summary

The aim. The aim of our study was to analyze the available data from literature sources concerning the issues of epidemiology, pathology, clinic, diagnosis, and features of surgical treatment of neuroendocrine tumors of the vermiform process.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of foreign and domestic literature sources that contain up-to-date information about the state of the problem of neuroendocrine tumors of the vermiform process

Results. Appendicular neuroendocrine tumors (ANEO) account for up to 16.7% of all neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. In 54% of cases, ANEO show themselves for the first time with a picture of an acute abdomen that resembles that of acute appendicitis. The main method of treatment is surgical. So far, there are no clinical guidelines that specify clear criteria for performing an appendectomy or right-sided hemicolectomy. Although gastrointestinal neuroendocrine tumors are less sensitive to it, there is evidence of a good response to temozolomide therapy (CAPTEM scheme: temozolomide+capecitabine). Octreotide can also be effective, especially in the group of functionally active ANIOS. The 5-year survival rate of patients with ANEO is 94% for tumors up to 1 cm in diameter, 70.5% for tumors larger than 2 cm, and 33.7% for distant metastases at the time of diagnosis.

Conclusion. Treatment of patients with ANEO gives rise to the following conflict situation: on the one hand, the risk of recurrence of the disease in the long term is quite low, but if it occurs, it significantly worsens the prognosis and, consequently, significantly affects the overall survival. We emphasize the need to further study the biological properties of ANIO, the importance of generalizing all available data, which is possible only with close international contact of scientists around the world.

Keywords: neuroendocrine tumors of the Appendix, appendectomy, right-sided hemicolectomy

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) были описаны Оберндорфером еще в 1907 году как образования, происходящие из энтерохромаффинных клеток APUD-системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бронхопульмональной системы [1]. НЭО, известные также как «карциноиды» – самая большая группа новообразований червеобразного отростка (30–80%) [2]. Раньше термин «карциноид» был применим относительно всех нейроэндокринных новообразований, независимо от локализации и гистологического строения [3]. Позже под карциноидами стали понимать только НЭО средней кишки, способные в больших количествах секретировать серотонин, что приводит к развитию карциноидного синдрома. В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила использовать термин «карциноид» только в отношении высокодифференцированных НЭО [4]. The Polish Network of Neuroendocrine Tumours выступили против предложения ВОЗ, аргументировав это тем, что от понятия «карциноид» следует совсем отказаться и заменить его на «нейроэндокринную опухоль» или «нейроэндокринную неоплазию» [5].

В настоящее время для аппендикулярных НЭО (АНЭО) существуют две классификации, рекомендованные к использованию в практике: классификация от European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) и American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). Предпочтительнее брать за основу классификацию ENETS, а классификацию AJCC/UICC использовать как дополнение к ней [5]. Обязательно следует указывать, по какой классификации определяли стадию болезни, так как критерии для «Т – tumor» в них отличаются (Таблица 1). Union for International Cancer Control (UICC) в 2017 году предложило классификацию метастазов АНЭО (таблица 2). Согласно классификации ВОЗ, по уровню индекса пролиферативной активности (Ki-67) определяют степень дифференцировки опухоли (таблица 3). Среди АНЭО чаще встречаются высокодифференцированные опухоли G1 и G2, представляющие собственно НЭО. Нейроэндокринные карциномы (НЭК) с высокой степенью митотической активности (G3) редки. Если Ki-67 > 20%, то, скорее всего, следует ожидать подтверждение смешанной нейроэндокринной карциномы (САНЭК) [6].

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ иностранных и отечественных источников литературы, касающихся вопросов эпидемиологии,

патоморфологии, клиники, диагностики, а также особенностей хирургического лечения нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка.

Результаты и их обсуждение

На аппендикулярные НЭО (АНЭО) приходится до 16,7% всех НЭО ЖКТ [7]. АНЭО количественно уступают лишь НЭО тонкой (44,7%) и прямой кишки (19,6%), находясь на третьей позиции по частоте встречаемости. В год выявляется до 0,15–0,6 случаев на 100.000 населения [8,9]. Расовые и гендерные особенности в распределении АНЭО отсутствуют, хотя считается, что у женщин они диагностируются несколько чаще (60,5%) [10]. По мнению некоторых авторов, это обусловлено большим числом выполняемых у женщин аппендэктомий и других оперативных вмешательств по поводу заболеваний органов малого таза и желчного пузыря [11]. В отличие от других новообразований аппендикса, которые характерны для старшей возрастной группы, АНЭО демонстрируют большую частоту встречаемости среди женщин 15–19 лет и мужчин 20–29 лет [12]. В ENETS Consensus Guidelines 2016 года приводятся данные, согласно которым АНЭО у взрослых чаще встречаются в возрастном интервале 38–51 год, а у детей – 4,5–19,5 лет. Кроме того, для детей НЭО – самая распространенная группа гастроинтестинальных новообразований, за исключением лимфом [13]. По данным последнего исследования N. Pawa et al., средний возраст постановки диагноза АНЭО – 33,2 года (с диапазоном от 7 до 79 лет) [4,7,14]. Средний возраст при бокаловидно-клеточных карциноидах при этом

составляет 50–53 года (с диапазоном 29–80 лет), что значительно меньше, чем при аденокарциномах (средний возраст 60–62 года). Хотя расовые различия при АНЭО отсутствуют, считается, что низкодифференцированные формы с высоким злокачественным потенциалом больше встречаются у представителей народов Кавказа [15]. АНЭО чаще всего являются случайной «находкой» при патологоанатомическом исследовании червеобразного отростка после аппендэктомии, выполненной по поводу острого аппендицита (3–5 случая на 1000).

За последние 30 лет зарегистрировано увеличение заболеваемостью НЭО ЖКТ почти на 720% (данные The Polish Network Neuroendocrine Tumours), в том числе и АНЭО [1,16]. Но истинные показатели заболеваемости могут быть гораздо выше по нескольким причинам. Во-первых, АНЭО достаточно сложно диагностировать, а во-вторых, в базу данных SEER включены только пациенты со злокачественными формами НЭО [17]. Гистологические критерии злокачественности для НЭО до сих пор не разработаны и остаются противоречивыми. Считается, что для доброкачественного течения характерно отсутствие глубокой инвазии органа или региональных и отдаленных метастазов, что типично для АНЭО. Таким образом, данные SEER не содержат информации

о доброкачественных формах АНЭО, и поэтому во многом переоценены [2,4,7].

В 1928 году Masson впервые описал особые нейроэндокринные клетки, располагающиеся субэпителиально на собственной пластинке, и представил их как основной источник нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка. Большая часть этих клеток локализуется в его верхушке (75% АНЭО развивается в терминальном отделе) [1]. Нейроэндокринные клетки в подслизистом слое аппендикулярной стенки, в отличие от субэпителиальных, распределены более равномерно по всей площади аппендикса, но от них берет начало лишь небольшой процент АНЭО [15]. Поэтому нехарактерную для других гастроинтестинальных НЭО доброкачественность можно связать с особенностью происхождения. Интересно, что в детском возрасте нейроэндокринных клеток в аппендиксе мало, но их количество с возрастом постоянно растет [8,10].

Макроскопически АНЭО представляют собой неинкапсулированные солидные опухоли размерами в среднем от 1 до 5 см, светло-желтого цвета, с тенденцией к экспансивному росту. АНЭО в 75% локализуется в верхушке червеобразного отростка, в 5% – в его основании и в 20% – в средней трети. Гистологически различают НЭО, НЭК и САНЭК [18].

К НЭО относят ЕС-клеточные, L-клеточные опухоли и тубулярный карциноид. Большая часть АНЭО представлена ЕС-клеточными образованиями, которые способны вырабатывать в больших количествах серотонин. Морфологически эта группа схожа с НЭО тонкой кишки [19]. Для данного подтипа характерно образование гнезд, состоящих из светлых мономорфных клеток с низким уровнем пролиферации, склонных к инфильтративному росту, перинеуральной и сосудистой инвазии. L-клеточные опухоли меньше ЕС-клеточных по размерам и встречаются гораздо реже [20]. Их особенность заключается в трабекулярном типе роста опухолевых клеток и в способности продуцировать глюкагон-подобные пептиды и РР/РYY. Тубулярный карциноид, продуцирующий в основном глюкагон и серотонин, состоит из мелких разрозненных тубулярных структур и иногда напоминает метастаз аденокарциномы [19].

НЭК состоят из мелких и крупных клеток, идентичных по строению нейроэндокринным карциномам других отделов ЖКТ. САНЭК представляют собой сложную комбинацию типичной аденокарциномы и НЭК [21]. Для постановки диагноза САНЭК необходимо, чтобы доля обоих компонентов в структуре опухоли была выше 30%. САНЭК в основном представлены бокаловидно-клеточными карциноидами (БКК), которые часто локализируются в подслизистом слое, продуцируют серотонин, соматостатин и раковый эмбриональный антиген (РЭА) [22]. БКК являются самыми «агрессивными» из всей группы АНЭО. Но несмотря на это, клинически себя проявляют только на поздней стадии заболевания. Нередко при гистологическом исследовании ставится неверный диагноз аденокарциномы [23]. Действительно, дифференциальная диагностика между обычной аденокарциномой и БКК довольно сложна, и успех здесь зависит только от квалификации исследующего

материал патологоанатома. Есть гипотеза, что БКК под влиянием совокупности различных факторов могут трансформироваться в аденокарциному [19].

Для АНЭО характерно отсутствие специфической клинической картины. В 54% случаев они впервые себя проявляют картиной острого живота, напоминающую таковую при остром аппендиците [24]. Это связано с тем, что опухоль растет в просвет аппендикса, приводя к его обструкции (25%) и, как следствие, развитию воспаления. Поэтому основную жалобу пациенты предъявляют на боли в правой подвздошной области [17]. Тем не менее, большая часть АНЭО локализуется в верхушке червеобразного отростка (75%) и теоретически к обструкции органа привести не может. Очевидно, развитие воспаления в этом случае связано с другими этиологическими факторами [3,7]. Развитие карциноидного синдрома на ранних стадиях АНЭО практически не встречается (в отличие от НЭО тонкой кишки). Данный синдром больше характерен для поздних стадий заболевания с наличием отдаленных метастазов [5]. А. Raouf et al. считают, что частота метастазирования прямо пропорциональна размеру опухоли: АНЭО менее 1 см в диаметре дают метастазы в региональные лимфатические узлы в 2,7% случаев, опухоли от 1 до 2 см – в 31% случаев и при размерах более 2 см – в 64% [9,13]. По мнению авторов, количество вовлеченных лимфоузлов является прогностическим фактором для высокодифференцированных опухолей. При этом в литературе сведения о частоте метастатического поражения органов разнятся. По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), метастатическое поражение лимфатических узлов встречается в 49% случаев, а отдаленные метастазы – в 9% [17].

У детей две трети АНЭО обнаруживаются в верхушке отростка. Большинство опухолей у детей (80%) менее 1 см в диаметре и только 6% – более 2 см [24]. Прорастание стенки аппендикса наблюдается примерно в 63% случаев. Обычно для этого возраста характерны высокодифференцированные (G1, G2) АНЭО [23,24]. N. Boxberger et al. провели самое крупное на сегодняшний день исследование и не выявили значимой корреляции между значениями индекса Ki-67 и частотой метастазирования в региональные лимфатические узлы и другие органы у детей [16].

До сих пор не известно ни одного наследственного синдрома, ассоциированного с развитием НЭО средней кишки. Тем не менее описаны случаи спорадических множественных НЭО, в которых была обнаружена делеция 18 хромосомы. По некоторым данным, множественные НЭО в кишечнике, в том числе и в червеобразном отростке, могут представлять собой лишь интрамуральные метастазы, а не первичные опухоли [4,7,8].

Так как АНЭО клинически себя никак не проявляют, то ценность описанных ниже диагностических методов возрастает лишь в послеоперационном периоде. Главной их задачей является раннее выявление рецидива заболевания или появления отдаленных метастазов [13].

Хромогранин А остается главным биохимическим маркером НЭО (чувствительность и специфичность

70–100%) [4,15]. Определение его концентраций в сыворотке крови и интерпретация полученных результатов входит в алгоритм обязательной диагностики НЭО гастроинтестинальной системы и поджелудочной железы [3]. Уровень Хромогранина А зависит от объема опухолевой ткани и стадии заболевания. Значимое повышение концентрации Хромогранина А может свидетельствовать об ухудшении прогноза, но использование его для контроля болезни в постоперационном периоде остается спорным [9]. Важно помнить о ложноположительных результатах измерений, которые возможны при приеме пациентами октреотида и других препаратов группы аналогов соматостатиновых рецепторов (АССР) и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [12]. Поэтому для контроля состояния пациента в постоперационном периоде необходимо отменять ИПП за 2 недели до забора крови [2]. Что касается АССР, то забор крови проводят через равные интервалы времени перед инъекциями препаратов пролонгированного действия. Повышение Хромогранина А в сыворотке крови в ряде случаев наблюдается при почечной и печеночной недостаточности, хроническом гастрите [1,2].

Также рекомендовано измерение 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче, но этот показатель более чувствителен в группе пациентов с выраженным карциноидным синдромом, а в его отсутствии не является информативным [8]. Вместе с 5-ОИУК обязательно определяют уровни NT-proBNP как маркера хронической сердечной недостаточности, риск развития которой повышается в несколько раз на фоне избыточной секреции серотонина и является следствием «карциноидной болезни сердца» [9,18]. Но в контексте АНЭО данные исследования могут быть неинформативны, так как карциноидный синдром в этом случае развивается лишь на поздних стадиях болезни [6].

Разнообразие секретируемых биологических аминов позволяет их также использовать для диагностических целей. Сюда входят Хромогранин В и С, панкреастатин, субстанция Р, нейротензин, нейрокинин А, быстрый панкреатический полипептид и другие [1,4,21]. Известно, что НЭО в процессе своего развития могут менять спектр секретируемых ими гормонов и биологических аминов, и поэтому желательно использовать расширенную панель маркеров для диагностики. Но это также не значит, что есть необходимость в этом при каждом посещении врача [6].

В диагностический минимум должны входить гистологическое исследование с определением гистологического подтипа опухоли, соответствующие НЭО, НЭК, САНЭК; определение иммуногистохимическим методом степени экспрессии синаптофизина, хромогранина А и Ki-67; определение степени дифференцировки опухоли (G1, G2, G3) по уровню Ki-67 [1].

Из инструментальных методов исследования незаменимыми остаются КТ, МРТ и позитронно-эмиссионная томография с Ga^{68} , которые особенно рекомендованы, когда есть метастатическое поражение органов или подозревается их наличие, а также для исключения нерадикального удаления опухоли [1,2,4].

На сегодняшний день не было выявлено ни одной специфической мутации генома, которая была бы ответственна за развитие АНЭО, поэтому проведение молекулярно-генетического тестирования не требуется [11].

Основным методом лечения АНЭО является хирургический. До сих пор нет клинических рекомендаций, в которых бы указывались четкие критерии для выполнения аппендэктомии или правосторонней гемиколэктомии (ПГ) [12,15,18]. Аппендэктомия считается «золотым стандартом» при АНЭО на ранних стадиях заболевания [14]. По статистическим данным, диагноз аппендикулярной НЭО верифицируется гистологически в 1% исследованного операционного материала после аппендэктомии [8,9,10]. В предоперационном периоде хирург не может поставить диагноз АНЭО, исходя только из данных ультразвукового исследования или компьютерной томографии [13]. А так как опухоль впервые клинически себя проявляет только синдромом острой абдоминальной боли, о нейроэндокринной опухоли червеобразного отростка как истинном источнике воспаления врач думает в последнюю очередь [5,9,11]. Пациенты, которым была выполнена аппендэктомия, обычно не получают дополнительной химиолучевой терапии в постоперационном периоде, но тем не менее 5-летняя выживаемость в этой категории достигает 90% [7]. Данный аргумент обычно приводят противники ПГ, считающие объем аппендэктомии достаточным. Такие авторы, как Z. Bamboat и D. Berger, A. Ciarrocchi, G. Lamber et al. критиковали выполнение ПГ, утверждая, что простая аппендэктомия не превосходит ее по числу летальных исходов даже при размерах опухоли более 2 см [16,23]. Они же сторонники мнения, что остаточная опухоль (при нечистых краях резекции, R1) никак не влияет на общую и безрецидивную выживаемость, а ПГ является неоправданно калящей операцией [11]. Т. Steffen et al. в своем исследовании (выборка из 79 пациентов) установил, что только рецидив заболевания негативно влияет на 5-летнюю выживаемость [5]. Таким образом, нет единого мнения, какой тактики придерживаться лучше, особенно это касается АНЭО размерами от 1 до 2 см [3]. С одной стороны, АНЭО отличаются довольно благоприятным прогнозом и относительной доброкачественностью течения заболевания, а с другой стороны, опухоли более 1 см характеризуются большим потенциалом к местной инвазии и высокими рисками метастазирования в региональные лимфатические узлы [12]. Это противоречивость поведения АНЭО и рождает значительные трудности в прогнозировании и оценке факторов риска, по которым можно было бы судить об «идеальном» объеме удаляемых тканей [24]. ENETS опубликовали клинические рекомендации по ведению пациентов с АНЭО в 2016 году (предыдущие были разработаны в 2011 году), но тем не менее остается ряд нерешенных вопросов. Клинические рекомендации также были разработаны North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [6,12,22].

Правильное определение стадии заболевания на основании классификации TNM, предложенной ENETS, помогает сориентироваться в выборе

тактики лечения [4]. Так, для T1N0M0 при размерах опухоли менее 1 см достаточно аппендэктомии [6]. Сложнее сделать выбор между аппендэктомией и правосторонней гемиколэктомией при T2aN0M0 и размерами АНЭО от 1 до 2 см, так как известно, что опухоли более 1 см часто инфильтрируют подслизистый слой, мышечную оболочку, серозный слой или прорастают брыжейку до 3 мм и более [21]. При локализации АНЭО в основании червеобразного отростка рекомендуется выполнение ПГ. При АНЭО, располагающейся в терминальном отделе отростка или в его средней трети, может быть предложена аппендэктомия [14,21]. Однако нужно помнить о возможности рецидивов, которые случаются в 12–36% случаев. Когда опухоль удалена нерадикально и, следовательно, края резекции нечистые (R1), то, согласно рекомендациям ENETS, ПГ проводят вторым этапом как дополнительное хирургическое вмешательство, но при этом с момента выполнения аппендэктомии должно пройти не более 3 месяцев [20].

ENETS рекомендует ПГ во всех тех случаях, когда есть гистологически подтвержденный злокачественный потенциал опухоли: Ki-67 > 3% (G2), наличие периневральной и сосудистой инвазии, смешанный тип строения опухоли (САНЭК) [6,7]. Помимо четкого указания на выполнение ПГ при размерах опухоли более 2 см, она также остается операцией выбора, когда размер не может быть определен (NANETS). Особого внимания требует оценка глубины инвазии в брыжейку червеобразного отростка [9]. ENETS считает фактором высокого риска инвазию более 3 мм, при этом она обнаруживается у 20% взрослых и 40% детей. Безусловно, чем больше глубина прорастания местных тканей, тем выше риски последующего вовлечения в процесс лимфатических узлов [10]. Так, глубина инвазии в брыжейку менее 3 мм ассоциирована с низкими рисками метастазирования, поэтому на данной стадии выполняется аппендэктомия. Глубину инвазии более 3 мм считают показателем тенденции к местному распространению, поэтому на этой стадии рекомендуется ПГ [13,15,16]. Но есть сведения, что у пациентов, перенесших гемиколэктомию, в постоперационном периоде в 25% случаев обнаруживаются метастазы в региональных лимфатических узлах. D. Kleiman et al. установили, что при размерах менее 2 см в диаметре, но с наличием даже небольшой сосудистой инвазии, метастатический потенциал такой же, как у АНЭО более 2 см, что опять ставит под сомнение целесообразность ПГ [9].

Стоит сказать, что даже с простой аппендэктомией сопряжены некоторые трудности. Дело в том, что лапароскопическая аппендэктомия намного предпочтительней классической, выполненной открытым доступом [14]. Но некоторые хирурги при лапароскопической аппендэктомии предпочитают не удалять брыжейку червеобразного отростка, что ставит под сомнение чистоту краев резекции [18]. A. Davenport et al. в 2013 году опубликовали данные, согласно которым 10 (14%) пациентам из 73, включенных в исследование, после аппендэктомии требовалось проведение дополнительной ПГ, причем у 5 из 10 из них не была удалена брыжейка червеобразного отростка. По мнению авторов,

удаление червеобразного отростка вместе с брыжейкой снижает необходимость выполнения ПГ вторым этапом [10].

N. Pawa et al. в 2017 году закончили свое крупное исследование, где анализировали отдаленные результаты более чем 200 аппендэктомий [8]. Их выводы следующие: простая аппендэктомия является методом «выбора» почти у 90% пациентов с высокодифференцированной опухолью (G1 и G2); у пациентов, отобранных для дополнительной ПГ, в постоперационном периоде в 25% случаев выявляются метастазы в региональных лимфатических узлах; метастазы в печени редки и обнаруживаются лишь у 1% пациентов; вероятность развития рецидива заболевания не зависит от вида оперативного вмешательства; контроль уровней хромогранина А и серотонина в постоперационном периоде не рекомендован ввиду их неинформативности. Также авторы выдвинули предположение, что метастазы в региональных лимфоузлах могут существовать уже на момент операции, но ввиду субъективных причин они не были выявлены, либо метастазы появляются уже после удаления первичной опухоли, но сперва клинически себя никак не проявляют [8, 10].

В настоящее время в регистре SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) есть данные 510 пациентов с АНЭО. 7,8% из них была выполнена аппендэктомия, 50,2% – ПГ, 43% – другой тип операции. Причем при местно-распространенных опухолях расширенная ПГ была проведена в 70,7% случаев. Эта информация интересна тем, что хотя аппендэктомия и считается «золотым стандартом» при АНЭО, но в половине случаев хирурги все равно придерживаются более агрессивной тактики [12].

Для поздних стадий заболевания (T3 и T4) хирургическое лечение применяется, когда это возможно. В таких случаях может быть рекомендована паллиативная циторедуктивная операция [11]. Основное значение на последних стадиях болезни имеет системная химиотерапия. Хотя гастроинтестинальные нейроэндокринные опухоли и отличаются меньшей чувствительностью к ней, но появились данные о хорошем ответе на терапию темозоломидом (схема CAPTEM: темозоломид+капецитабин) [19]. Также может быть эффективен октреатид, особенно в группе функционально-активных АНЭО. Проведенные недавно клинические исследования доказали высокую эффективность октреатида по сравнению с плацебо. В связи с редкостью АНЭО 3 и 4 стадий не определена необходимая продолжительность лечения. Пока тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае [13]. При метастазировании в печень могут применяться локорегиональные методы лечения: трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция и другие [20].

Выше уже говорилось об уникальном строении САНЭК, которые характеризуются чертами нейроэндокринной опухоли и типичной аденокарциномы [14]. В связи с тем, что прогноз при САНЭК такой же, как и для аденокарцином, то есть неблагоприятный, эта группа опухолей требует к себе особенного внимания. Так, после проведения ПГ пациенту следует пройти обязательный

Таблица 1.
Классификации АНЭО, предложенные ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) и American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC).

T	ENETS	AJCC/UICC
x	Первичную опухоль невозможно установить	
0	Первичная опухоль отсутствует	
1	Опухоль <1см с инфильтрацией подслизистого слоя и мышечной оболочки	
1a		Опухоль менее 1см Опухоль более 1 см, но менее 2 см
2	Опухоль менее 2см с инфильтрацией подслизистого слоя и мышечной оболочки и/или инфильтрацией серозной оболочки и/или брыжейки до 3мм	Опухоль от 2см до 4 см с распространением на слепую кишку
3	Опухоль более 2 см и/или инфильтрацией серозной оболочки и/или брыжейки	Опухоль более 4 см с распространением на подвздошную кишку
4	Опухоль с прорастанием брюшины или других соседних органов	Опухоль, осложняющаяся перфорацией стенки отростка, или инвазией в другие структуры
N		
Nx	Невозможно определить метастазы в региональных лимфоузлах	Невозможно определить метастазы в региональных лимфоузлах
N0	Метастазы в региональных лимфоузлах отсутствуют	Метастазы в региональных лимфоузлах отсутствуют
N1	Наличие метастазов в региональных лимфоузлах	Наличие метастазов в региональных лимфоузлах
M		
Mx	Невозможно определить отдаленные метастазы	Невозможно определить отдаленные метастазы
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Есть отдаленные метастазы	Есть отдаленные метастазы

Таблица 2.
Классификация метастазов АНЭО, предложенная Union for International Cancer Control в 2017 году.

M – наличие отдаленных метастазов
M1a – метастазы обнаружены только в печени
M1b – обнаружены только внепеченочные метастазы
M1c – обнаружены печеночные и внепеченочные метастазы

Table 2.
Classification of ANEO metastases proposed by Union for International Cancer Control in 2017.

Таблица 3.
Определение степени дифференцировки опухоли по значению индекса Ki-67.

Градация	Индекс Ki-67(%)	Количество митозов
G1 – НЭО	<2	<2/10
G2 – НЭО	3–20	2–20/10
G3 – НЭК	>20	>20/10

Table 3.
Determination of the degree of differentiation of the tumor by the value of the Ki-67 index.

курс адъювантной химиотерапии, схема которой аналогична той, что используется при типичных аденокарциномах толстой кишки (FOLFOX, FOLFIRI) [20].

Определенная проблема связана с планированием лечения для детей, так как до сих пор не разработаны клинические рекомендации, что связано с малочисленностью крупных стандартизированных исследований, проведенных в группе педиатрических пациентов. Н. Wu et al. отмечают, как правило, доброкачественный характер АНЭО у детей [12,16]. В проведенном ими исследовании (выборка из 45 пациентов) ни одному ребенку после аппендэктомии не было выполнено ПГ. Принимая во внимание почти 100% 5-летнюю выживаемость в этом возрасте, по данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), выполнение ПГ, действительно, является неоправданно калечащей операцией [17, 21]. Во многих крупных онкологических центрах мира, в том числе в Италии и Франции, отказались от ПГ в пользу

аппендэктомии, при этом не учитывают ни размер опухоли, ни степень местной инвазии. В крайнем случае, аппендэктомию дополняют резекцией слепой кишки и лимфодиссекцией [23].

Ведение пациентов в послеоперационном периоде составляет отдельную главу. Так, для опухолей менее 1 см в диаметре, высокой степени дифференцировки и при чистых краях резекции (R0) никаких дополнительных диагностических процедур не проводится [24]. КТ и МРТ органов брюшной полости с целью исключения развития метастатического поражения могут быть рекомендованы при размерах АНЭО от 1 до 2 см. Для АНЭО более 2 см и при наличии хотя бы одного показателя неблагоприятного прогноза проведение КТ, МРТ брюшной полости, а также ПЭТ-КТ обязательно [11,14,17].

В реестре SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) есть информация о 5-летней выживаемости пациентов с АНЭО: 94% при опухолях до 1 см в диаметре, 70,5% при опухолях более 2 см и 33,7% при наличии отдаленных метастазов на

момент постановки диагноза [9]. J. Mullen et al. оценили 10-летнюю выживаемость для пациентов с метастазами в региональных лимфоузлах вне зависимости от размера опухоли. По их данным, она составляет более 90% [7]. В ENETS Consensus Guidelines 2016 года сказано, что 5-летняя

выживаемость, независимо от стадии, варьирует от 70% до 85%. Она же для 1 и 2 стадий равна 100%, а для 4 стадии – 12–28%. При этом эти данные неточные, так как при их анализе не бралась в счет выживаемость при САНЭК и БКК. Ожидаемо, что последние характеризуются худшим прогнозом [6].

Заключение

Таким образом, лечение пациентов с АНЭО рождает следующую конфликтную ситуацию: с одной стороны, риск рецидива заболевания в отдаленной перспективе достаточно низкий, но если он возникает, то значительно ухудшает прогноз и, следовательно, значимо влияет на общую выживаемость. Мы подчеркиваем необходимость дальнейшего изучения биологических свойств АНЭО, важность обобщения всех имеющихся данных, что

возможно лишь при тесном интернациональном контакте ученых всего мира. Главной целью всех последующих исследований в этой области является определение универсальных предикторов агрессивного роста опухоли и четких критериев для расширения объема аппендэктомии, что позволит переосмыслить и пересмотреть современные клинические рекомендации по ведению пациентов.

Литература | References

1. Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н. и соавт. Клинико-иммуногистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2019, № 3. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28865>
Trifanov V.S., Kit O.I., Kolesnikov E.N. i soavt. Kliniko-immunogistokhimicheskij analiz nejroendokrinny'x opuxolej podzheleduchoj zhelezy' [Clinical and immunohistochemical analysis of neuroendocrine pancreatic tumors]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education, 2019, no. 3. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28865>
2. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка, Новочеркасск: Издательство «Лик», 2014, 224 с.
Kit O. I. Nejroe'ndokrinny'e, klinicheskie i morfoloicheskie aspekty' raka zheludka [Neuroendocrine, clinical and morphological aspects of gastric cancer]. Novocherkassk, «Lik» Publ., 2014. 224 p.
3. Тимошкина Н.Н., Водолажский Д.И., Ефимова И.Ю. и соавт. Исследование CpG-метилирования промоторных участков генов APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16, RASSF1A при метастазирующем раке толстой кишки // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, 2017, № 3–2 (195–2), С. 111–117.
Timoshkina N. N., Vodolazhskij D. I., Efimova I. Yu. i soavt. Issledovanie CpG-metilirovaniya promotorny'x uchastkov genov APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16, RASSF1A pri metastaziruyushhem rake tolstoj kishki [Investigation of CpG-methylation of promoter sites of APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16, and RASSF1A genes in metastatic colon cancer]. Izvestiya vy'sshix uchebny'x zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Estestvenny'e nauki – News of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural science, 2017, no. 3–2(195–2), pp. 111–117.
4. Кит О.И., Водолажский Д.И., Двадненко К.В. и соавт. Абerrантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком // Сибирский онкологический журнал, 2016, Т. 15, № 2, С. 48–55.
Kit O. I., Vodolazhskij D. I., Dvadnenko K. V. i soavt. Aberrantnoe metilirovanie promotorny'x uchastkov genov APC, CDH13 i MGMT u bol'ny'x kolorektal'ny'm rakom [Aberrant methylation of promoter sites of APC, CDH13 and MGMT genes in colorectal cancer patients]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal – Siberian journal of Oncology, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 48–55.
5. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка // Сибирский медицинский журнал, 2014, № 8, С. 10–14.
Beloborodov V. A., Pinskiy S. B., Batoroev Yu. K., Dvornichenko V. V. Nejroe'ndokrinny'e opuxoli zheludchno-kishechnogo trakta. Nejroe'ndokrinny'e opuxoli cherveobraznogo otrostka [Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Neuroendocrine tumors of the Appendix]. Sibirskij medicinskij zhurnal – Siberian journal of Oncology, 2014, no. 8, pp. 10–14.
6. Pawa N., Clift A., Osmali H. et al. Surgical management of patients with neuroendocrine neoplasms of the appendix: appendectomy or more? *Neuroendocrinology*, 2018, vol. 106, no. 3, pp.242–251. doi: 10.1159/000478742
7. Davenport E., Courtney E., Benson-Cooper S. et al. Appendiceal neuroendocrine neoplasms in the era of laparoscopic appendectomy. *ANZ J Surg*, 2014, vol. 84, no. 5, pp. 337–340. doi: 10.1111/ans.12495
8. Moris D., Tsilimigras D. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature. *Anticancer research*, 2018, vol. 38, no.3, pp. 601–612. doi: 10.21873/anticancer.12264
9. Boudreaux P., Klimstra D., Hassan M. et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*, 2010, vol. 39, no. 6, pp. 753–766. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5
10. Wu H., Chintagumpala M., Hicks J. et al. Neuroendocrine Tumor of the Appendix in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, vol. 39, no. 2, pp. 97–102.
11. Egin S., Kamali G., Kamali S. et al. Neuroendocrine tumor of the appendix: Twelve years of results from a single institution. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 118–122. doi: 10.14744/tjtes.2019.38283

12. *Pape U., Niederle B., Costa F. et al.* ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) *Neuroendocrinology*, 2016, vol. 103, no. 2, pp. 144–152. doi: 10.1159/000443165
13. *Morais C., Silva E., Brandão P. et al.* Neuroendocrine tumor of the appendix – a case report and review of the literature. *Journal of Surgical Case Reports*, 2019, vol. 1, no. 3, pp. 1–4. doi: 10.1093/jscr/rjz086
14. *Henderson L., Fehily C., Folaranmi S. et al.* Management and outcome of neuroendocrine tumours of the appendix – a two centre UK experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 2014, vol. 49, no. 10, pp. 1513–1517. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.019
15. *Lambert G., Lardy H., Martelli H. et al.* Surgical Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents: A Retrospective French Multicenter Study of 114 Cases. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, vol. 63, № 1, pp. 598–603. doi: 10.1002/pbc.25823
16. *Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. et al.* Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix, management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*, 2017, vol. 68, no. 2, pp. 223–236. doi: 10.5603/EP.2017.0018
17. *Carr N., Sobin L.* Neuroendocrine tumors of the appendix. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 108–119. doi: 10.1053/j.semdp.2004.11.004
18. *Dasari A., Shen C., Halperin D. et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the united states. *JAMA Oncol*, 2017, vol. 3, no. 10, pp. 1335–1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
19. *Hsu C., Rashid A., Xing Y. et al.* Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: importance of histologic subtype. *J Surg Oncol*, 2013, vol. 107, no. 2, pp. 136–143. doi: 10.1002/jso.23205
20. *Kim J.Y., Hong S.M.* Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, vol. 140, no. 5, pp. 437–448. doi: 10.5858/arpa.2015–0314-RA
21. *Clift A.K., Frilling A.* Neuroendocrine, goblet cell and mixed adeno-neuroendocrine tumours of the appendix: updates, clinical applications and the future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 237–247. doi: 10.1080/17474124.2017.1282314
22. *Shaib W., Krishna K., Kim S. et al.* Appendiceal neuroendocrine, goblet and signet-ring cell tumors: a spectrum of diseases with different patterns of presentation and outcome. *Cancer Res Treat*, 2016, vol. 48, no. 2, pp. 596–604. doi: 10.4143/crt.2015.029
23. *Koumariou A., Kaltsas G., Kulke M. et al.* Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects. *Neuroendocrinology*, 2015, vol. 101, no. 4, pp. 274–288. doi: 10.1159/000430816
24. *Nussbaum D., Speicher P., Gulack B. et al.* Management of 1- to 2-cm carcinoid tumors of the appendix: Using the National Cancer Data Base to address controversies in general surgery. *J Am Coll Surg*, 2015, vol. 220, no. 5, pp. 894–903. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.005