

Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта

Н.И.Волкова, М.И.Поркшеян[✉]

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

В статье представлены современные данные о нейроэндокринных опухолях (НЭО), адресованные в первую очередь врачам терапевтического профиля. Подробно описаны основные клинические синдромы и их особенности в рамках НЭО, широко распространенные в общей популяции.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, приливы, диарея, аналоги соматостатина, терапевт.

✉maria.i.antonenko@gmail.com

Для цитирования: Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 44–48.

Diagnostics of neuroendocrine tumours: role of the therapist

N.I.Volkova, M.I.Porksheyen[✉]

Rostov State Medical University. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29

In the article there are presented the modern data on neuroendocrine tumors (NET) addressed, first of all, to doctors of a therapeutic profile. There are in detail described main clinical syndromes, which are also widespread in the general population, and their features within NET.

Key words: neuroendocrine tumors, hot flashes, diarrhea, analogs of a somatostatin, therapist.

✉maria.i.antonenko@gmail.com

For citation: Volkova N.I., Porksheyen M.I. Diagnostics of neuroendocrine tumours: role of the therapist. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 44–48.

Современные представления о нейроэндокринных опухолях, или Почему врач терапевтического профиля должен помнить о нейроэндокринных опухолях

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. НЭО могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), легкие, тимус, молочная железа, почки, предстательная железа, кожа, щитовидная железа (ЩЖ), надпочечники, яичники и др. (рис. 1) [1].

Таким образом, учитывая столь широкий спектр НЭО, врач потенциально любой специальности может встретить НЭО в своей практике (справедливости ради следует отметить, что в большинстве случаев врачи даже не подозревают об этом).

Безусловно, встает вопрос о встречаемости и заболеваемости НЭО, иными словами, актуальности этой темы. Еще совсем недавно считалось, и более того у большинства врачей продолжает существовать устойчивое представление, что НЭО – это редко встречаемая патология. Однако данные крупных популяционных исследований говорят о противоположном. Примерная заболеваемость НЭО составляет 5 на 100 тыс. человек в год. Учитывая, что для большинства НЭО характерен относительно медленный рост, истинная заболеваемость значительно выше и составляет примерно 35 на 100 тыс. человек в год [2].

Кроме того, встречаемость НЭО растет существенно быстрее по сравнению с другими видами неоплазий (рис. 2).

Большой интерес вызывает тот факт, что НЭО ЖКТ встречаются чаще, чем рак желудка и поджелудочной железы (ПЖ) в совокупности (рис. 3) [3].

Такое существенное увеличение частоты встречаемости, вероятно, можно объяснить, во-первых, улучшением методов диагностики, в частности, эндоскопических, во-вторых, доступностью высокоточных методов визуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (т.е. в рамках инциденталом – случайных находок при проведении визуализирующих методов исследований по другим причинам). Учитывая, что в дальнейшем будут происходить совершенствование диагностических методов, а также их повсеместное внедрение, можно ожидать, что НЭО будут выявлять еще чаще.

Для НЭО характерно совершенно разное клиническое течение, в частности, скорость прогрессии и ответ на терапию [2]. Однако не вызывает сомнения, что, чем раньше будет выставлен диагноз, тем эффективнее будет лечение. Этот факт доказывают сведения о выживаемости пациентов с НЭО в зависимости от распространенности заболевания (рис. 4) [2].

Рис. 1. Встречаемость НЭО в зависимости от локализации (адаптировано из G.Mamukian и соавт. [3]).

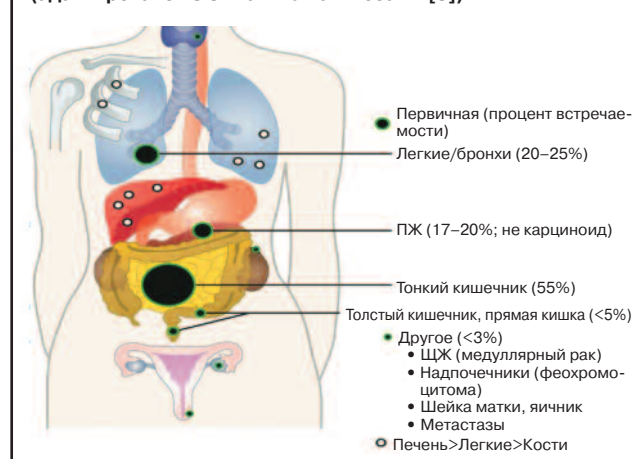


Рис. 2. Встречаемость НЭО.

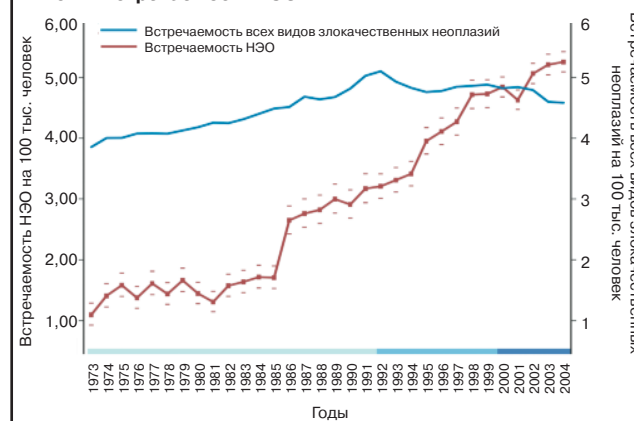


Рис. 3. Встречаемость НЭО ЖКТ среди всех онкологических заболеваний ЖКТ.

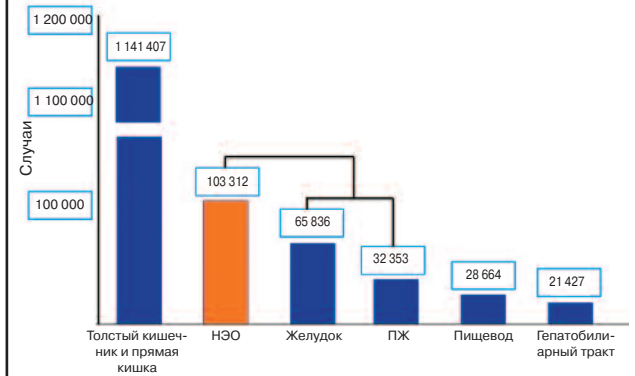


Рис. 4. Выживаемость пациентов с НЭО в зависимости от распространенности заболевания.

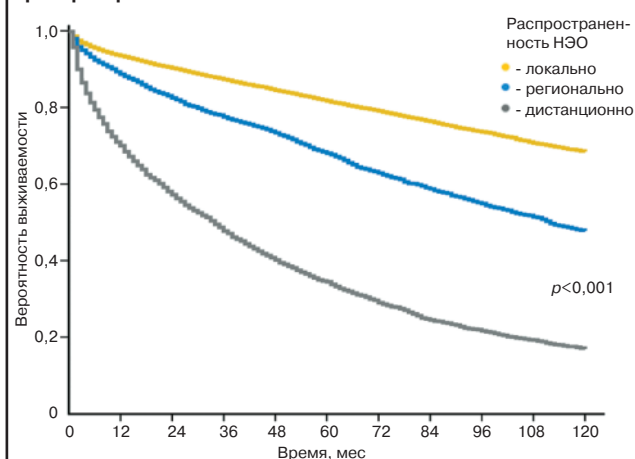
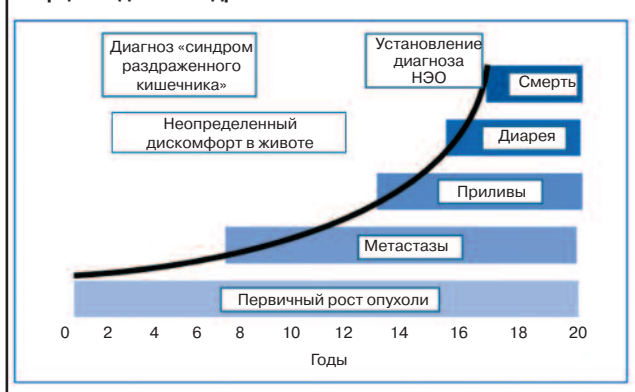


Рис. 5. Естественное развитие НЭО, сопровождающееся карциноидным синдромом.



Так, вероятность того, что пациент с НЭО проживет 3 года, составляет больше 90% при локальном распространении опухоли и около 50% – при наличии метастазов.

Принимая во внимание, что на сегодняшний день разработано эффективное медикаментозное лечение, которое крайне важно, доступно в Российской Федерации (аналоги соматостатина, в частности, препарат Соматулин® Аутожел®), ранняя постановка диагноза – это потенциальный залог увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭО при сохранении хорошего качества жизни [4].

Казалось бы, какое отношение врач первичного звена, в частности терапевтического профиля, имеет к НЭО – патологии, которая, как когда-то было принято считать, лежит исключительно в сфере онкологии. В данной статье авторы попытаются ответить на этот вопрос.

Итак, обязательное участие врача-терапевта в диагностике НЭО обусловлено в первую очередь тем, что клиническая

картина НЭО соответствует заболеваниям из совершенно разных дисциплин. Помимо специфических клинических синдромов, например, синдром Кушинга или акромегалия, обусловленных гиперсекрецией кортизола и соматотропного гормона, соответственно, в большинстве случаев встречаются неспецифические, широко распространенные в общей популяции, симптомы и признаки. Так, наиболее часто встречаются следующие клинические проявления [3]:

- приливы – 84%;
 - диарея – 79%;
 - поражение клапанов сердца – 37%;
 - синдром бронхоконстрикции – 17%.
- Редко обсуждаемые [3] синдромы при НЭО это:
- сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени – 37%;
 - артериальная гипертензия – 50%;
 - нейромиопатия – 7%;
 - пигментация, артропатия – 5%;
 - гипогликемия – менее 1%;
 - язвенное поражение, сыпь – менее 1%;
 - нарушения психики – менее 1%.

Таким образом, манифестация симптомов НЭО зачастую мимикрирует под большое количество разных заболеваний, распространенных в общей популяции, диагностикой и лечением которых занимаются врачи первичного звена терапевтического профиля.

Еще более наглядно роль терапевта демонстрирует рис. 5, где представлено естественное развитие НЭО, сопровождающейся так называемым карциноидным синдромом [3].

Порядка 10–12 лет больные с этим видом НЭО имеют диагноз «синдром раздраженного кишечника», и на момент установления точного диагноза НЭО уже имеет место дистанционное распространение заболевания, при этом мы помним, что выживаемость больного зависит от распространенности процесса [3].

Таким образом, принимая во внимание, во-первых, высокую распространенность НЭО, которая, наиболее вероятно, и дальше будет увеличиваться; во-вторых, полиморфную клиническую картину НЭО, для которой характерны неспецифические и широко распространенные в общей популяции симптомы и синдромы; в-третьих, более оптимистичный прогноз при раннем установлении диагноза НЭО и назначении аналогов соматостатина, врачи первичного звена терапевтического профиля играют иницилирующую роль в оказании помощи пациентам с НЭО, важность которой невозможно переоценить.

Когда врач должен помнить о НЭО, или Ключи к диагнозу

В силу того что НЭО могут быть как функционирующие, так и нефункционирующие, клиническая картина принципиально определяется гормональной активностью и/или локальным/метастатическим распространением опухоли. Логично, что нефункционирующие НЭО длительно протекают бессимптомно, а обнаружение их происходит в рамках инциденталом. В свою очередь, функционирующие НЭО приводят к появлению клинической картины, обусловленной действием секретируемого биологически активного вещества.

Основные клинические синдромы, тип и локализация опухолей перечислены в таблице.

Видится необходимым более подробно разобрать такие часто встречающиеся клинические проявления, как приливы, диарея, поражение сердца, а также рассмотреть их отличительные особенности, когда они обусловлены НЭО.

Приливы

Приливы являются кардинальным симптомом карциноидных опухолей. Различают влажные (сопровожающиеся обильным потоотделением) и сухие приливы. Именно по-

Основные клинические синдромы, тип и локализация НЭО		
Клинический синдром	Тип опухоли	Локализация
Приливы	Карциноид	Верхний и средний отдел передней кишки, мозговой слой надпочечника
Диарея	Карциноид, вилома, гастринома, РРомы, медуллярный рак ЩЖ	Верхний и средний отдел передней кишки, мозговой слой надпочечника, ПЖ, ЩЖ, тучные клетки
Диарея/стеаторея	Соматостатинома, нейрофиброматоз	ПЖ, ДПК
Бронхоконстрикция	Карциноид	Кишечник/ПЖ/легкие
Язва/диспепсия	Гастронома	ПЖ, ДПК
Гипогликемия	Инсулинома, саркома, гепатома	ПЖ, ретроперитонеум, печень
Дерматит	Глюкагонома, карциноид	ПЖ, средний отдел передней кишки
Деменция	Глюкагонома	ПЖ
Диабет	Глюкагонома, соматостатинома	ПЖ/ПЖ
Акромегалия/Гигантизм	НЭО	ПЖ
Синдром Кушинга	НЭО	ПЖ
Пигментация	НЭО	ПЖ
Анорексия, тошнота, рвота, боль в животе	НЭО	ПЖ
Тромбозы, стеаторея, холелитиаз, нейрофиброматоз	Соматостатинома	ПЖ, ДПК

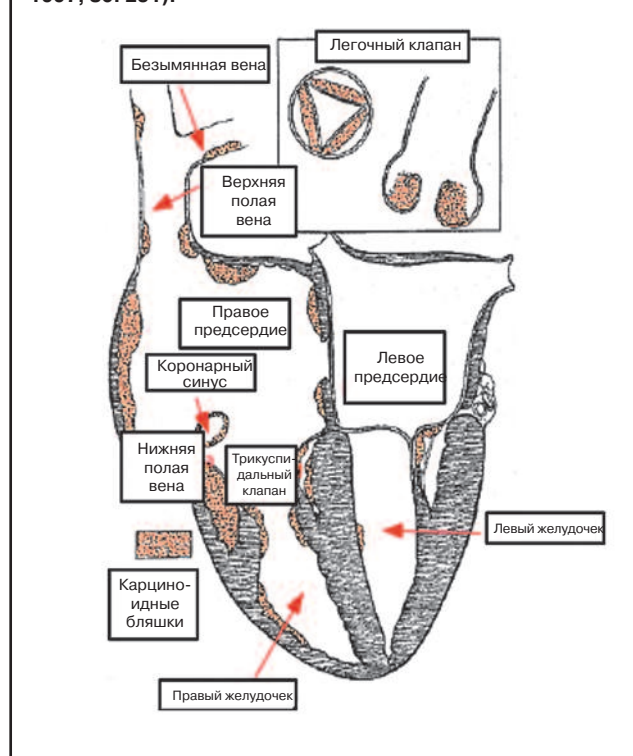
Рис. 6. Патогенез эндокринной диареи
(адаптировано из G. Mamikunian и соавт. [3]).



следние характерны для НЭО. Помимо этого можно выделить еще ряд особенностей в зависимости от локализации НЭО [3]:

- Тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток: прилив обычно имеет окрас от светло-розового до красного цвета, распространяется на область лица, шеи, грудной клетки (до линии сосков); чаще всего провокацией его возникновения служит прием алкоголя и еды, содержащей тирамин (сыр с плесенью, шоколад, копченая колбаса, красное вино); со временем прилив может происходить и без провокации; обычно длится несколько минут и может возникать несколько раз в день; во внеприступный период окраска кожи нормальная.
- Бронхи, желудок, ПЖ, двенадцатиперстная кишка (ДПК): прилив крови очень часто характеризуется интенсивным багряно-красным оттенком, более длительной продолжительностью и развитием телеангиоэктазий, что приводит к перманентному нарушению окраски кожных покровов; область распространения – не только голова, шея, верхняя половина грудной клетки, но и конечности, которые могут стать акроцианотичными; кожа лица зачастую утолщается («львиное лицо»), меняется форма носа по типу ринофимы.

Рис. 7. Локализация фиброзных бляшек при поражении сердца при НЭО
(адаптировано из: Roberts WC. Am J Cardiol 1997; 80: 251).



Поскольку приливы встречаются не только в рамках карциноидного синдрома, важно проводить дифференциальную диагностику с другими состояниями, сопровождающимися приливами, а именно:

- медуллярный рак ЩЖ (ассоциированный симптом/признак – образование в области шеи и отягощенный по данной патологии наследственный анамнез);
- феохромоцитома (ассоциированный симптом/признак – артериальная гипертензия);
- сахарный диабет (ассоциированный симптом/признак – наличие автономной нейропатии);
- менопауза (ассоциированный симптом/признак – отсутствие или прекращение менструаций);
- эпилепсия (ассоциированный симптом/признак – судороги);

- панические атаки (ассоциированный симптом/признак – фобии, тревожность);
- мастоцитоз (ассоциированный симптом/признак – диспепсия, пептические язвы, дерматографическая крапивница);
- полицитемия (ассоциированный симптом/признак – плетора лица);
- сердечные причины (ассоциированный симптом/признак – стенокардия у женщин, пролапс митрального клапана);
- прием некоторых лекарственных средств (ниацин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа).

Диарея

Характер диареи в рамках НЭО носит секреторный характер, она сохраняется при голодании, в то время как не-секреторная диарея, в основе которой лежат гастроэнтерологические причины, исчезает при голодании. Подробный патогенез эндокринной диареи представлен на рис. 6.

Основными причинами длительной секреторной диареи являются:

- вилома;
- синдром Золлингера–Эллисона;
- карциноидный синдром;
- медулярный рак ЩЖ;
- ворсинчатая аденома прямой кишки;
- прием слабительных препаратов.

Таким образом, большинство причин длительной секреторной диареи – это НЭО.

Помимо секреторного характера диареи в рамках НЭО важно оценивать следующие симптомы и признаки, которые помогут заподозрить эндокринные причины диареи:

- профузный характер диареи;
- выраженная гипокалиемия и гиперхлоремический ацидоз;

- нарастающая во времени диарея;
- секреторная диарея (не исчезает после 48 ч голодания);
- наличие атрофического гастрита или пернициозной анемии;
- гипохлоргидрия;
- гиперкальциемия;
- нарушения углеводного обмена;
- расширение желчного пузыря;
- приливы;
- потеря массы тела;
- колики.

Поражение сердца при НЭО

Поражение сердца является самой главной причиной заболеваемости и смерти больных с карциноидным синдромом. Причем, если диагноз выставляется при хронической сердечной недостаточности III или IV класса, то прогноз крайне плохой (средняя выживаемость составляет 11 мес) [5]. Из особенностей поражения сердца при НЭО нужно подчеркнуть следующие [6]:

- определенная локализация фиброзных бляшек (рис. 7);
- частота поражения клапанов:
 - правая половина сердца – 40%;
 - левая половина сердца – менее 10%.

Клиническая симптоматика чаще всего не ярко выражена, беспокоят слабость и одышка при физических нагрузках. Поскольку чаще поражается правая половина сердца, то из объективных признаков можно выделить повышение давления в югулярных венах, шум регургитации в области трикуспидального и легочного клапанов.

Важно, что всем пациентам с НЭО, сопровождающимся карциноидным синдромом, показано выполнение эхокар-

диографии. А единственное эффективное лечение (не включая этиологическое) – это хирургическое [6].

Таким образом, крайне важно помнить о поражении сердца при НЭО не только с целью того, чтобы заподозрить НЭО, но и чтобы улучшить прогноз больных.

Заключение, или «У семи нянек дитя без присмотра»

На сегодняшний день проделан колоссальный прогресс в изучении НЭО. В частности, разработаны четкие клинические рекомендации по диагностике и лечению НЭО большинства локализаций [1], ежегодно проходят крупные конференции, посвященные исключительно теме НЭО, в крупных странах существуют регистры больных с данной патологией, и Россия не является исключением в данном случае [7]. Активно изучаются более точные методы топической диагностики, и главное – доступно эффективное медикаментозное лечение. Однако, несмотря на наличие, казалось бы, решения основных проблем, более 1/2 НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии [8].

Ведение пациентов с НЭО, как ни одной другой патологии, требует мультидисциплинарной команды специалистов. В нее должны входить:

- терапевт;
- эндокринолог;
- гастроэнтеролог;
- хирург общего профиля;
- онколог;
- рентгенолог;
- специалист по радионуклидным методам диагностики и лечения;
- патолог;
- хирург-трансплантолог;
- генетик.

Однако в реальной клинической практике ведение пациентов с НЭО соответствует хорошо известному психологическому феномену «чем больше людей наблюдает за человеком, которому нужна помощь, тем меньше вероятность, что человек ее получит». Помимо объективных трудностей, связанных с особенностями и широким спектром НЭО, существует и ряд субъективных, которые, надо сказать, стоят первыми в списке причин ошибок и поздней диагностики НЭО. К ним, как нам кажется, относятся:

- недостаточная информированность специалистов всех профилей о НЭО;
- неумение распознать комплекс клинических симптомов, характерных для НЭО;
- неверная трактовка результатов исследования и жалоб больных.

В результате от начала заболевания до постановки диагноза НЭО в среднем проходит 5–7 лет [8].

Для того чтобы изменить ситуацию, на взгляд авторов, в первую очередь важно, чтобы каждый из перечисленных специалистов понимал, что НЭО – это не что-то редкое и далекое, не имеющее к его клинической практике никакого отношения. А наоборот, что диагностика НЭО – это его сфера профессиональной деятельности и ответственности. Кроме того, необходимо тесное взаимодействие специалистов друг с другом с целью постановки точного диагноза, принятия консенсусного решения по лечению и, собственно, разработки индивидуального плана терапии. И, что не менее важно, междисциплинарного обучения.

Авторы сознательно не описывали варианты манифестации НЭО, связанные с эндокринными нарушениями, поскольку это требует отдельного большого описания, что невозможно сделать в рамках одной статьи. Именно поэтому авторы предполагают, что эта первая обзорная статья откроет целую серию публикаций по НЭО, ориентированных на широкие врачебные круги.

Литература/References

1. Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. М., 2014. / Bokhian V.Iu., Bel'tseвич D.G., Vashakmadze L.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu neuroendokrinnykh opukholei. M., 2014. [in Russian]
2. Yao JC et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
3. Mamikunian G, Vinik AI, O'Dorisio TM et al. Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. Fourth Edition. Inter Science Institute. 2012.
4. Chan JA. Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion [Electronic Resource]. Uptodate [official website]. http://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth-and-symptoms-of-hormone-hypersecretion?source=search_result&search=somatostatin+analogues&selectedTitle=2%7E150 May 2016
5. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (2): 410.
6. Connolly HM. Carcinoid heart disease. [Electronic Resource]. Uptodate [official website]. http://www.uptodate.com/contents/carcinoid-heart-disease?source=search_result&search=Carcinoid+heart+disease&selectedTitle=1%7E26 May 2016
7. Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей. www.molneo.com / Meditsinskoe obshchestvo po lecheniiu neuroendokrinnykh opukholei. www.molneo.com [in Russian]
8. Eberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics (San Paulo)* 2012; 67 (Suppl. 1): 109–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волкова Наталья Ивановна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней №3, проректор по науч. работе ГБОУ ВПО РостГМУ

Поркшеян Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №3 ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com