

Борис БЛИНСЬКИЙ

ПУХЛИНИ З РОЗСІЯНИХ НЕЙРОЕНДЕКРИНАЛЬНИХ КЛІТИН (ПРОБЛЕМА АПУДОМ В ОНКОЛОГІЇ)

Представляється огляд літератури з вкрапленнями власного клінічного досвіду щодо особливої групи пухлин — апудом. Ці пухлини, хоч рідко зустрічаються, мають особливу клінічну картину і впливають на життєдіяльність всього організму хворого шляхом порушення продукції ряду гормонів. За характером ураження окремих ендокринних органів і відповідної клініки ці пухлини об'єднуються в ряд синдромів, які розглядаються в роботі.

Пухлинний ріст притаманний усім органам і тканинам організму людини. В залежності від морфологічних і функціональних особливостей вихідних клітин, з яких розвиваються пухлини, останні проявляються різною клінічною картиною і мають відмінний прогноз. Так плоскоклітинні раки відрізняються від низькодиференційованих аденокарцином чи дрібноклітинних раків. Ракові пухлини мають особливий метаболізм і впливають на життєдіяльність усього організму [4].

Разом з нервовою системою ендокринна система бере участь в нейроендокринній регуляції життєдіяльності організму. Регуляція здійснюється через гормони, для яких характерна висока біологічна активність і дистантність дії. Гормональній регуляції підлягають такі сторони життєдіяльності як ріст, розвиток, розмноження, адаптація, поведінка, тобто процеси, що мають пряме відношення до онкології [12].

Рядом особливостей характеризуються пухлини, що походять із гормонорезистентних пухлин. З точки зору залежності між біологічними властивостями пухлини і гормональною активністю, усі пухлини можна поділити на гормонорезистентні (рак грудної залози чи простати) і гормонорезистентні (рак шлунка, остеосаркоми), на гормонорезистентні (рак

яєчника) і негормоноактивні (рак матки), гормоночутливі (рак щитоподібної залози) і негормоночутливі (рак товстої кишки) [4, 5].

Одна конкретна пухлина може бути одночасно гормонозумовленою і гормоноактивною (дрібноклітинний рак легені) чи гормононеактивною але гормоночутливою (рак простати) [15].

Онкологічна ендокринологія є перспективним напрямком науки, що швидко розвивається. Ендокринна система складається з спеціалізованих структур, що розташовані в центральній нервовій системі, різних органах і тканинах, а також в залозах внутрішньої секреції. Про дисеміновану ендокринну систему наукова громадськість заговорила тільки після 60-х років минулого століття, коли британський патолог Пірс (Pearse, 1968) опублікував фундаментальну працю про розсіяну систему ендокринних клітин, яка потім отримала назву APUD системи (amine precursor uptake and decarboxylation) [20].

Нейроендокринні клітини походять із нервового гребінця, тобто ембріонального утворення ектомезенхімальної природи, що складається з клітин, здатних до міграції та інтенсивної дифузії. Вони продукують ектопічні та ентопічні гормони. Ці клітини поглинають з крові DOPA або 5-OH-триптофан і синтезують адреналін, нор-адреналін, гістамін, дофамін, серотонін, а також АКТГ, гастрин, холецистокінін, соматостатин, кальцитонін, глюкагон, інсулін, калекреїн, брадикінін, бомбезин, енкефалін, ендорфін. А. Пірс розглядав APUD-систему як дисеміновану ендокринну систему. Функціональні клітини APUD-системи назвали апудоцитами [13, 18]. Вони дисеміновані в ендокринних і не ендокринних органах, і відрізняються за морфологічними ознаками (специфічні гранули). За формою, розміром і внутрішньою будовою гранул можна відрізнити тип гормону, що синтезується, проте точно визначити функціональний профіль клітин можна тільки за результатами імунофлюоресцентної мікроскопії та імуно-гістохімічного аналізу із застосуванням специфічних сироваток. Сьогодні відомо понад 40 типів апудоцитів, що розташовані в різних органах. Вони синтезують понад 60 типів пептидних гормонів і біогенних амінів. Незважаючи на численні дослідження, ряд деталей функції APUD-системи залишається не ясним [17]. Ясно, що частина згаданих клітин синтезує пептиди, які транспортуються до віддалених органів і тканин кров'яним руслом, виконуючи тим самим функцію класичних гормонів (кальцитонін, глюкагон, інсулін, гормони гіпофізу), або виділяють нейропептиди, що діють місцево на сусідні клітини і тканини, тобто паракринним способом. До гормонів з місцевою дією причисляємо соматотропний, субстанцію Р. Частина APUD-клітин входить в склад нейронів травного тракту, мозку і проявляють нейрокринну

активність. Пептиди виділяються з них лише внаслідок аксональної деполяризації (як норадреналін і допамін) та грають роль первинних передавачів. Інший тип цих клітин крім ендокринної функції може виконувати і рецепторні функції, передаючи інформацію з довкілля до внутрішнього середовища організму — це так звані паранейрони [2]. Прийнято вважати, що нейроектодермальні клітини в процесі ембріонального розвитку мігрують до слизової оболонки первинної кишки, а звідти до різних залоз, що розвиваються. Саме тому APUD-клітини можна виявити як в залозистій часті гіпофізу, паратироїдних залозах, тироїдній залозі, стінці шлунка, стравоходу, кишок, підшлунковій залозі і протоках, трахеї, бронхах, слинних залозах, а також в епітелію сечостатевої системи. Таке ж ембріональне походження мають нейроендокринні елементи нервової системи, хеморецептори і наднирники [1]. Такий погляд пояснює, чому ряд гормонів можуть утворюватися як у мозку, так і в APUD-системі у травному тракті. Прикладом може бути гастрин, АКТГ, вазопресин, енкефалін. Пухлини, що походять з клітин APUD-системи, називаємо апудомами [3]. Найчастіше вони виділяють пептиди і аміни, що характерні для клітин, з яких виникають пухлини, і тому їх вважають ортоендокринними. Номенклатура окремих апудом зв'язана з назвою продуктів, що їх вони виділяють. Так, ті що синтезують соматостатин, називаємо соматостатиномами, VIP — віпомами, гастрин — гастриномами, глюкагон — глюкагономами. Рідше, особливо це стосується карцином і карциноїдів, окремі апудоми продукують нейропептиди, характерні для інших клітин APUD-системи, тобто параендокринні продукти [10].

Зупинимось на окремих пухлинах із групи апудом, що знайшли своє відображення в медичній літературі.

Нейрохромафінні парагангліоми виходять з яремного, барабанних, аортальних, каротидного, орбітальних та інших вузликів. Клінічно вони здебільшого проявляються місцевими неврологічними симптомами. Описані у хворих виникнення синдрому Кушінга, меланозу шкіри, що пов'язують з виділенням АКТГ і МСГ (меланостимулюючого гормону). Морфологічно пухлина подібна до парагангліїв, і для неї характерна добра васкуляризація. Паренхіма пухлини представлена клітинами декількох типів з перевагою великих світлих клітин з пінистою вакуолізованою цитоплазмою. Ядра клітин округлі, бобовидні, овальні середньої щільності. Хроматин розташований досить рівномірно. Переважання певних структур дозволяє виділити гістологічні варіанти парагангліом — найчастіше трапляються альвеолярні. Альвеоли вповнені світлими клітинами, часом досить великими. Елементи пухлини можуть вростати в просвіт кровоносних судин [6].

Трабекулярний варіант відрізняється структурою з одного або декількох рядів правильних і неправильних циліндричних і призматичних клітин, що нагадують залозистий епітелій. Трабекули анастомозують між собою і супроводжуються синусоїдними судинами [11].

Ангіомоподібний варіант парагангліом характерний великою кількістю судин, між якими розташовані пухлинні клітини [14].

Солідний варіант характеризується компактним розташуванням клітин зі слабким і невпорядкованим судинним руслом. Крім вказаних варіантів спостерігаються і різні типи змішаної будови [13].

Особливої уваги заслуговують хромафінні парагангліоми — феохромоцитоми. Найчастіше вони розташовані поблизу наднирників [15]. Для них характерна наявність гормональної активності (гіпертонія пароксизмального або постійного типу, інфаркт міокарду або інші міокардіопатії, ниркова недостатність). Мікроскопічно зріла феохромоцитома може зберігати архітекtonіку хромафінної тканини, або проявлятися одним із приведених морфологічних варіантів — альвеолярним, трабекулярним, дисконкомплексованим. Злоякісна феохромоцитома має інфільтративний ріст і дає метастази.

Пухлини підлягають хірургічному лікуванню [17].

Інсулома розвивається з В-клітин острівків Лангерганса підшлункової залози. Для клінічних проявів характерна тріада Віппля (Whipple), а саме: 1) приступи нейроглікопенії натще, 2) гіпоглікемії нижче 40мг% під час згаданих приступів, 3) швидка ліквідація проявів після доведеного введення глюкози [16, 21].

Найчастіше прояви гіпоглікемії з'являються вранці після „нічного голоду“ [7]. Ми спостерігали 2 випадки інсуломи, переведені в онкологічну клініку з психіатричної лікарні, де їх лікували від „епілепсії“. Ці психічні розлади пройшли після хірургічного втручання на підшлунковій залозі — резекції інсуломи. Для діагностики інсуломи має значення концентрація глюкози та інсуліну в сироватці крові. Локально пухлину визначають в підшлунковій залозі (можливі ектопічні локалізації) за допомогою УЗД, КТ, ангіографії гастродуоденальної артерії, катетеризації воротньої вени і печінкових судин з визначенням рівня інсуліну і С-пептиду в крові [12]. Успішним є хірургічне лікування, в чому ми переконалися на прикладі хворих, яких спостерігали.

Гастронома характеризується синдромом Еллісона-Цоллінгера (Ellison-Zollinger) [4, 7]. Цей синдром складається з появи виразок шлунка або 12-палої кишки, які рецидивують після хірургічної резекції, гіперсекреції шлункового соку, появи пухлин підшлункової залози, що не походять з В-клітин острівців Лангерганса. Нам доводилося зустрічатися з серією таких хворих, яких спостерігали в клініці загальної хірур-

гії і які повторно поступали в ургентному порядку з приводу шлункових кровотеч з рецидивуючих виразок [5]. Такі пухлини, що відповідальні за виникнення рецидивів виразок, розвиваються з клітин типу G і виділяють надмір гастрину. Часом причиною синдрому Еллісона-Цоллінгера може бути ортоендокринна гіперплазія клітин G. Гіперпродукція гастрину веде до гіперсекреції шлункового соку з відомими ульцерогенними наслідками. Біля 50% пухлин підшлункової залози, що виділяють гастрин, є злякисними [14, 15]. Джерелом підвищення рівня гастрину можуть бути і ектопічно розташовані апудоми, що значно ускладнює діагностику. З діагностичною метою визначають в динаміці кислотність шлункового соку, концентрацію гастрину в сироватці крові радіоімунологічним способом. Інформативними методиками діагностики є ендоскопія, контрастна рентгеноскопія шлунка і 12-палої кишки, селективна ангіографія підшлункової залози для виявлення пухлини. Лікувальний ефект дає не резекція шлунка, а видалення апудоми, відповідальної за рецидивуючу „виразкову хворобу“ [15].

Глюкагонома або α -клітинна інсулома [10]. Характерною ознакою цієї патології є некротична мігруюча еритема з супутнім болючим глоситом, запальними змінами слизової рота і „заїдами“. Крім цього спостерігають втрату маси тіла, діабет, анемію, депресію і тромбози судин. Це рідкісне захворювання — у світовій літературі описано біля сотні дійсно достовірних випадків глюкагономи. Більшість хворих — це жінки старшого віку (58%). Від звичайної інсуломи глюкагономи відрізняються більшим розміром і злякисністю. Лабораторні дані свідчать про підвищення рівня глюкагону в крові, зниження толерантності до глюкози і зниження концентрації вільних амінокислот в сироватці крові. Найкращим методом діагностики є селективна ангіографія. Методом вибору терапії є операція, яка є ефективною в 1/3 випадків. Застосовують також емболізацію печінкової вени [16].

Віпома — це пухлина, що продукує вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP). Клінічно проявляється впертими проносами з гіпокаліємією, гіповолемією, а також зниженням кислотності. Клініка подібна до проявів холери, і тому віпома має ще назву „pancreatic cholera“. Клініка залежить не тільки від надміру продукції VIP, але і таких гормонів як гастрин, секретин, поліпептид підшлункової залози і ще ряду кишкових гормонів. Віпоми є в своїй більшості злякисними, метастазують до печінки і лімфатичних вузлів. Крім віпом підшлункової залози подібна клінічна картина спостерігається при деяких типах раків щитоподібної залози, карциноїдів трахеї або гангліоневром. Як і в інших пухлинах підшлункової залози основну роль в діагностиці відіграє селективна ангіографія панкреатичних судин, ендоскопія, хо-

лангіографія, УЗД і КТ. При лабораторному дослідженні виявляють дисбаланс ряду кишкових гормонів. Як і в інших випадках основним методом лікування є операція [21].

Соматостатинома походить з Д-клітин підшлункових островців з підвищеною секрецією соматостатину. Пухлина маніфестується діабетом, який є результатом гальмування соматостатином синтезу інсуліну, а також холелітазом. Часом захворювання супроводжується проносами, анемією, втратою маси тіла. Усі з описаних до цього часу соматостатином є дуже злюкисними. Основним методом діагностики є виявлення підвищеного рівня соматостатину в сироватці крові і низький рівень гормону в стимуляційному тесті з аргініном. У деяких випадках констатували також підвищення рівня АКТГ і кальцитоніну. Операція, як правило, має паліативний характер. У випадку іноперабельності застосовують хіміотерапію (5-фторурацил або адриаміцин) [13].

Пухлина з клітин РР (polipeptidoma pancreaticum) є надзвичайно рідкісною пухлиною, виділяє панкреатичний поліпептид. Клініка не типова і не дає підстав для диференційної діагностики. Діагноз базується на виявленні високого рівня панкреатичного поліпептиду в сироватці крові. Треба зважати, що біля 50% інших гормонально активних пухлин підшлункової залози, а також карцином, виявляють високий рівень цього гормону в крові. Лікування і прогноз подібні до інших панкреатичних апудом [11, 13, 15].

Карциноїди (argentoffinoma). Пухлини розвиваються з ентерохромафільних клітин Кульчицького. Звичайно вони локалізуються по всьому шлунково-кишковому тракту, жовчевих і панкреатичних шляхах, а також у слизових бронхів. Ці клітини виділяють серотонін, мотилін і речовину Р. Біля 30% карциноїдів є доброякісними. У виключних випадках карциноїди можуть локалізуватися в гортані, яєчнику, простаті, щитоподібній і підшлунковій залозах. Можливі метастази до печінки і лімфатичних вузлів. У тканині карциноїдів виявляють низку біологічно активних субстанцій — серотонін, калікреїн, субстанція Р, які викликають своєрідну клінічну картину, коли виділяються в надмірній кількості. Клініка карциноїдного синдрому дуже різноманітна: приступоподібне почервоніння шкіри обличчя і тіла з відчуттям жару, болі голови і головокружіння, відчуття серцебиття. Нерідко появляються коліки і водянистий пронос, рідше бронхоспазм. Такі приступи можуть виникати декілька разів денно, провокуватися фізичним або психічним навантаженням. Виникають також типові зміни клапанів серця (карциноїдне серце), які можуть бути причиною смерті. Карциноїди бронхів мають параендокринний характер, продукують АКТГ, викликаючи синдром Кушинга, вазопресин, що є причиною синдрому

Шварца-Бартера (Schwartz-Bartter). Крім названих гормонів карциноїди виділяють гістамін, простагландин E, панкреатичний поліпептид, мотилін і кальцитонін. Діагностика карциноїдів не складна, але повинна підтверджуватись додатковими дослідженнями. До них належать: визначення кількості виділеної з сечею 5-гідроксиіндолоцтової кислоти, яка є кінцевим продуктом обміну серотоніну. Для локалізації процесу застосовують рентгенівське обстеження і ендоскопію. Методом вибору лікування карциноїдів є, зазвичай, хірургія. Застосовується також емболізація судин, як і хіміотерапії. З метою симптоматичної допомоги застосовують фармакологічні антагоністи або інгібітори серотоніну [20].

Синдром Вернера (Werner) — це захворювання, що поєднує проліферацію або метаплазію одночасно в двох або більше залозах внутрішньої секреції (adenomatosis multiglandularis). Ці зміни можуть мати доброякісний або злоякісний характер і пов'язані вони з генетичним дефектом, на який Вернер звернув увагу ще в 1954р., коли описав родинне ураження пухлинами епіфізу, прищитоподібної залози та ендокринної частини підшлункової залози [9, 15]. З п'яти описаних хворих чотири мали пухлини шишкоподібної залози, три — гіперпаратироїдизм і три — пухлини підшлункової залози. Спочатку синдром називали іменем Вернера, пізніше — множинним ендокринним аденоматозом. Відомі три варіанти вказаного синдрому.

MEN-1 — одночасне пухлинне ураження паратироїдних залоз (більше 80%), аденом гіпофізу (60%) і гормонально активних пухлин підшлункової залози (75%). Генетичні дослідження вказують на патологію (делецію) 11-ї хромосоми в ділянці 11q13, де розташовані гени-супресори, що регулюють ріст і диференціацію клітин.

MEN-2a відомий як синдром Сіппля (Sipple), що поєднує рак щитоподібної залози (90%), хромафільну пухлину наднирників (20%) і аденому паратироїдних залоз (50%). У випадку сімейного синдрому MEN-2a спостерігаються множинні гемангіоми (хвороба Ліндау), або гемангіоми сітківки ока чи мозку (хвороба Гіппеля-Ліндау (Hippel-Lindau)). Цей синдром залежить від пошкодження 10-ї хромосоми (10q11.2), що бере участь в регулюванні розвитку нейроендокринної системи. В цій же ділянці локалізується протоонкоген RET, що впливає на рецептор тирозинкінази, який вважається основним онкогеном-регулятором клітин APUD-системи.

MEN-2b об'єднує медулярний рак щитоподібної залози (80%), гангліоневроми шкіри і слизових (60%) та інші соматичні зміни.

В усіх підвидах синдрому Вернера звертає на себе увагу порушення функцій прищитоподібних залоз з надмірним виділенням паратгормону,

що веде до гіперкальціємії з супутніми кістковими і нирковими ураженнями [16].

Полігландулярний аденоматоз може проявлятися дуже різноманітною клінічною картиною. Біля 5% гіперфункцій прищитоподібних залоз є частиною синдрому MEN-1а, на другому за частотою місці зустрічаються аденоми підшлункових ostrivciv з гіперпродукцією гастрину (хвороба Цоллінгера-Еллісона), рідшими є інсуломи, що походять з ostrivciv Лангерганса чи глюкагонома [9].

Так як клітини APUD-системи розсіяні по всьому організму, пухлини що з них розвиваються можуть мати різні морфологічні функціональні і біологічні особливості. Вказані пухлини не є частим об'єктом лікарської практики. Їх радше треба віднести до рідкісних або атипових пухлин. Тому багато питань діагностики, класифікації і лікування цих патологій недостатньо вивчені. Відсутні міжнародні та національні стандарти щодо діяльності лікарів при зустрічі з такими пухлинами. Тому вважаємо доцільним поділитися з НТШ-івською медичною громадою тими відомостями, що знайдені нами в онкологічній спеціальній літературі, а також тими скромними за кількістю спостереженнями, які нам вдалося зібрати і якими ми традиційно ділимося з курсантами-онкологами з факультету післядипломної освіти. Діагностика патології ендокринних залоз є доволі трудною. У кожного пацієнта необхідно проводити комплексне обстеження з визначенням таких гормонів як гастрин, паратгормон, кальцитонін, інсулін, глюкагон, а також гормони гіпофізу. Важливим є виявлення родинного анамнезу щодо наявності ендокринної патології в родичів. Багато онкологів вважають апудоми рідкісною патологією, тому не надають їм належної уваги. Аналізуючи літературу і власні спостереження, з цим твердженням можна погодитись тільки частково. Якщо клініцисти будуть уважно ставитися до сімейного і особистого анамнезу хворого, застосовувати сучасні біохімічні і гістологічні технології і, основне, пам'ятати про існування APUD-системи і пухлини, що з неї виходять — рання діагностика апудом і їх радикальне лікування стане реальністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апудоми органів травлення / О.О. Абрагамович [та ін.] // Сучасна гастроентерологія.— 2007.— №7.— С. 87—94.
2. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функции / И.Г. Акмаев // Москва, 1979.
3. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 / Д.Г. Бальцерович [и др.] // Проблемы эндокринологии.— 2003.— №2.— С. 37—43.
4. Білінський Б.Т. Онкологія / Б. Т. Білінський, Ю.М. Стернюк, Я.В. Шпарик // Київ, 2007.— 528 с. .

5. Білінський Б.Т. Медичні помилки в онкології / Б. Т. Білінський // Львів, 2013.— 327 с.
6. Васюкова Е.А. Церебрально-гипофизарные заболевания / Е.А. Васюкова // Москва, 1952.
7. Губергриц Н.Б. Карциноидная опухоль поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— №3.— С. 4—7.
8. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология / В.М. Дильман // Ленинград. Медицина, 1983.— 408 с.
9. Множественная эндокринная неоплазия 1 типа (синдром Вернера) / Н.М. Кузин [и др.] // Клиническая медицина.— 2000.— №10.— С. 28—31.
10. Апудома-карциноїд з карциноїним синдромом: сучасні принципи діагностики та ефективності комплексного лікування з використанням соматоліну / М.П. Павловський [і ін.] // Acta medica Leopoliensia.— 2007.— №1—2.— С.138—144.
11. Уранова Е.В. Морфологическая характеристика опухолей диффузной эндокринной системы / Е.В. Уранова, Н.П. Лебкова // Москва. ЦОЛИЦВ, 1982.—28 с.
12. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / Под ред. Н.А. Юдаева // Москва, 1976.
13. Zarys onkologii / J. Berner, P.P. Liberski [et all.] // Lodz, 1998.
14. Felig P. Endocrinology and metabolism / P. Felig, J. Baxter // Frohman Health professions division.— 1981.— 1940 p.
15. Cancer: principles a practice of oncology / V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg.
16. Stepien H. Nowotwory gruczolow wydzielaniawewnetrznego / H. Stepien, B. Harezga // Zarys onkologii: Lodz, 1998.— S. 238—269.
17. Feyrter F. Uber diffuse endokrineepitheliale Organe / F. Feyrter // Zbl. Inn. Med.— 1938.— 545.— S.31—41.
18. Pearse A.G.E. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones. (The APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C-cells and calcitonin / A.G.E. Pearse // Proc. Roy. Soc.—1968.— 170.— P. 71—80.
19. Pearse A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells ofthe APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept / A.G.E. Pearse // J. Histochem, Cytochem.— 1969.— 17.— P. 303—313.
20. Pearse A.G.E. The diffuse endocrine system and the implications of the APUD concept. / A.G.E. Pearse // Int. Surg.— 1979.— 64.— P. 67.
21. Verr D.J. Tumors of the diffuse endocrine system / D.J. Verr, D.A. Burt, J.R. Anderson // Eur. J. Surg. Onc.— 1987.— 13.— P. 189—195.

Borys BILYNSKYJ

**TUMORS FROM DISSEMINATED NEUROEPITHELIAL CELLS
(THE PROBLEM OF APUDOM'S IN ONCOLOGY)**

The review of medical literature with some observations on the problem of apudoms presented. The apudoms — tumors of a special clinical behavior, which influence the functions of the whole human organism by hyper or hypofunction of some hormones. According to the clinic those tumors are divided to a row of syndroms, which are discussed in this paper.