

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Славнова Е.Н.¹, Водолеев А.С.¹, Степанов С.О.¹, Пестин И.С.², Размахаев Г.С.¹, Власов М.П.³

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 125284, г. Москва, Россия;

²ГБУ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва» Департамент здравоохранения г. Москвы. 105077, г. Москва, Россия;

³МБОУ городского округа Королев Московской области «Лицей № 4», 141090, Московская область, Россия

Представлены клинические наблюдения цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Авторами описаны типичные цитологические, гистологические и иммуногистохимические признаки нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, позволившие диагностировать новообразования на дооперационном этапе и подтвердить гистологическим и иммуногистохимическим исследованием операционного материала.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; цитологическое исследование; гистологическое исследование; иммуногистохимия.

Для цитирования: Славнова Е.Н., Водолеев А.С., Степанов С.О., Пестин И.С., Размахаев Г.С., Власов М.П. Цитологическая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (клинические наблюдения). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (7): 401–406. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-401-406>.

Для корреспонденции: Славнова Елена Николаевна, д-р мед. наук, цитолог, вед. науч. сотр. отделения онкоцитологии; e-mail: slavnov@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.03.2023

Принята к печати 06.04.2023

Опубликовано 03.07.2023

Slavnova E.N.¹, Vodoleev A.S.¹, Stepanov S.O.¹, Pestin I.S.², Razmakhaev G.S.¹, Vlasov M.P.³

CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREAS NEUROENDOCRINE TUMORS (CLINICAL REPORTS)

¹P.Hertsen's Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Public Health of Russian Federation 125284, Moscow, Russia;

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Department of Health. 105077, Moscow, Russia;

³MBOU of the urban district of Korolev, Moscow Region "Lyceum No. 4", 141090, Moscow Region, Korolev, Russia

Clinical observations of cytological diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors are presented. The authors describe typical cytological, histological and immunohistochemical signs of neuroendocrine tumors of the pancreas, which made it possible to diagnose neoplasms at the preoperative stage and confirm them by histological and immunohistochemical examination of the surgical material.

Key words: neuroendocrine tumors of the pancreas; cytological examination; histological examination; immunohistochemistry.

For citation: Slavnova E.N., Vodoleev A.S., Stepanov S.O., Pestin I.S., Razmakhaev G.S., Vlasov M.P. Cytological diagnosis of pancreas neuroendocrine tumors (clinical reports). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (7): 401–406 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-401-406>.

For correspondence: Slavnova E.N., Doctor of Medical Sciences, lead researcher of the Department of Cytology; e-mail: slavnov@rambler.ru

Information about authors:

Slavnova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>;
Vodoleev A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5151-7718>;
Stepanov S.O., <https://orcid.org/0000-0001-8804-2237>;
Pestин I.S., <https://orcid.org/0000-0001-5137-3315>;
Razmakhaev G.S., <https://orcid.org/0000-0002-3979-8940>;
Vlasov M.P., <https://orcid.org/0009-0009-1454-2939>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 27.03.2023
Accepted 06.04.2023
Published 03.07.2023

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) поджелудочной железы представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований с различным биологическим поведением, которые составляют 2-5% среди опухолей поджелудочной железы [1,2]. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы экспрессируют синаптофизин и

обычно хромогранин А. Они включают злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования, называемые нейроэндокринными опухолями, и низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования, называемые нейроэндокринными карциномами (см. таблицу) [3].

Классификация и критерии градации нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы, ВОЗ, 2020 г.

Терминология	Степень дифференцировки	Градация	Количество митозов/2мм ²	Ki-67 индекс
Нейроэндокринная опухоль G1	Высокодифференцированная	Низкая	<2	<3%
Нейроэндокринная опухоль G2	Высокодифференцированная	Средняя	2-20	3-20%
Нейроэндокринная опухоль G3	Высокодифференцированная	Высокая	>20	>20%
Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточного типа	Низкодифференцированная	Высокая	>20	>20%
Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточного типа	Низкодифференцированная	Высокая	>20	>20%
Смешанная нейроэндокринная нейроэндокринное новообразование	Высокодифференцированная или низкодифференцированная	Вариабельная	Вариабельное	Вариабельный

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы подразделяют на функционирующие и нефункционирующие новообразования.

Описание клинических наблюдений

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Р., 73 лет, обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на боли в животе, непереносимость глюкозы, умеренный диабет, желчнокаменную болезнь, стеатоз, диарею, анемию, потерю веса и желудочную гипохлоргидрию из-за снижения желудочной секреции. В плазме крови повышены уровни соматостатина и кальцитонина. В мае 2019 года при компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости у больной выявлена солидная опухоль поджелудочной железы 2 см в диаметре, находящаяся в хвосте поджелудочной железы, вероятно нейроэндокринной природы. При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией обнаружена картина объемного образования поджелудочной железы с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. КТ и клинические данные свидетельствовали о наличии у больной соматостатиномы. Соматостатиннома является редкой нейроэндокринной опухолью из дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Больной проведена тонкоигльная аспирационная биопсия опухоли при проведении эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) (рис.1). Форма опухоли округлая, контуры четкие, ровные, структура образования неоднородная.

Цитологическая картина в пунктате была характерна для нейроэндокринной опухоли. Цитограмма высококлеточная с чистым фоном, представлена мелкими мноморфными плазмцитомидными клетками, расположенными разрозненно или в виде псев-

допапиллярных структур; ядра клеток округлой или овальной формы, некоторые с продольной бороздкой; хроматин крупнозернистый («соль-перец»); цитоплазма прозрачная или слабоэозинофильная (рис.2, а). Благодаря тому, что цитологический материал был набран в Эппендорф с транспортной средой, приготовлены жидкостные цитологические препараты для проведения иммуноцитохимического исследования. При иммуноцитохимии опухолевые клетки характеризовались выраженной экспрессией синаптофизина, апикальной экспрессией хромогранина А, белок пролиферативной активности Ki-67 экспрессировал 1% опухолевых клеток (рис.2, б - з).

Больной проведена резекция поджелудочной железы. После удаления макроскопически опухоль была представлена одиночным, хорошо очерченным узлом диаметром 2 см. На поперечном срезе опухоль четко отграничена, но не инкапсулирована и состояла из паренхимы желто-коричневого цвета. Микроскопически опухоль характеризовалась трабекулярной, солидной и ацинарной архитектурой (рис.3, а). Опухолевые клетки имели кубическую или округлую форму с эозинофильной цитоплазмой и однородными ядрами. Иммуногистохимически в опухолевых клетках выраженная диффузная экспрессия синаптофизина более слабо выраженная экспрессия хромогранина А. Белок пролиферативной активности Ki-67 выявлен в 1% опухолевых клеток (рис.3, б). Таким образом, подтверждена функционирующая нейроэндокринная опухоль G1, соматостатиннома.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка, 56 лет, обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2019 г. с жалобами на боли в верхних отделах живота, потерю массы тела, механическую желтуху.

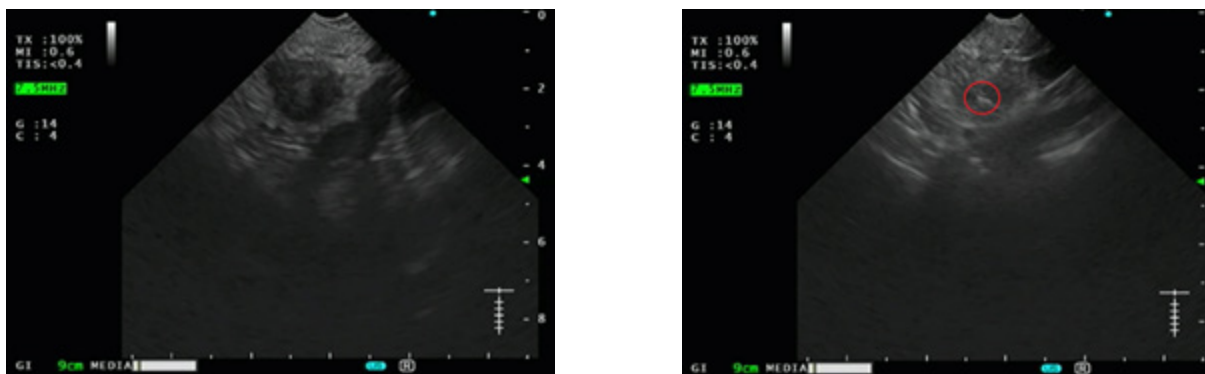


Рис.1. ЭУС. Нейроэндокринная опухоль в хвосте поджелудочной железы.

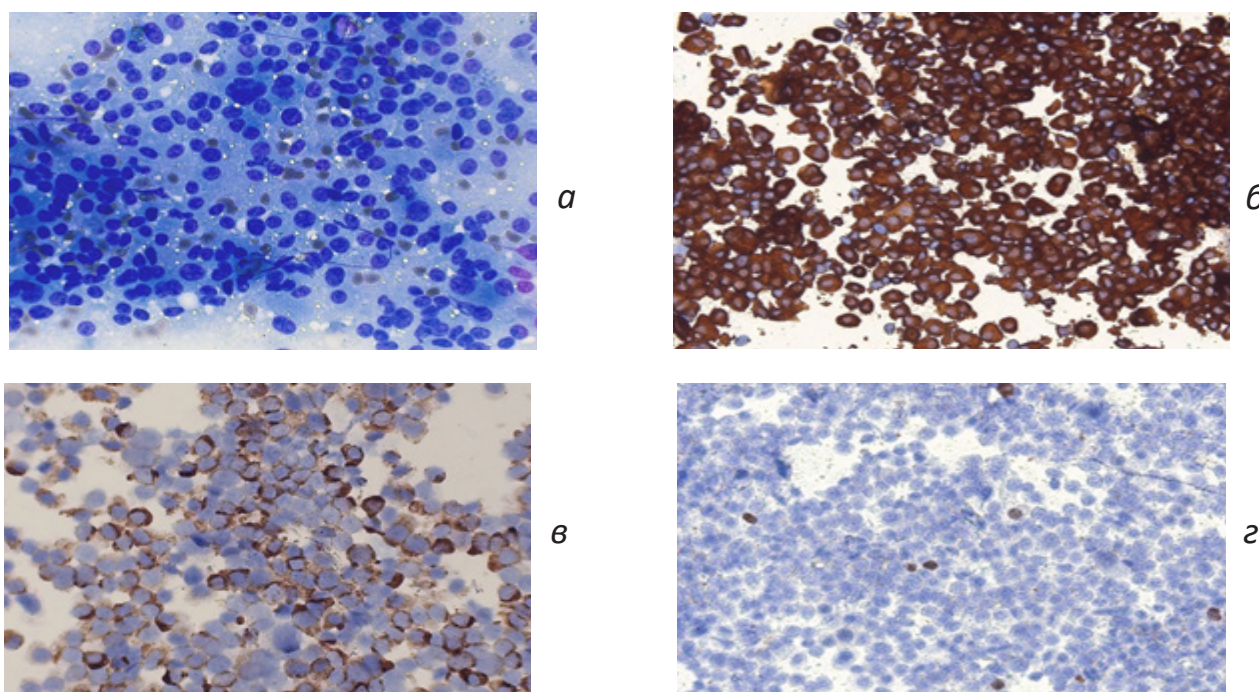


Рис.2. Цитологическая и иммуноцитохимическая картина нейроэндокринной опухоли G1.

а - цитогарма нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы G1. Ув. х400. Окраска по Лейшману; б - положительная экспрессия синаптофизина клетками нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. х400; в - положительная экспрессия хромогранина А клетками нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. х400; г - положительная экспрессия Ki-67 1% клеток нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. х400.

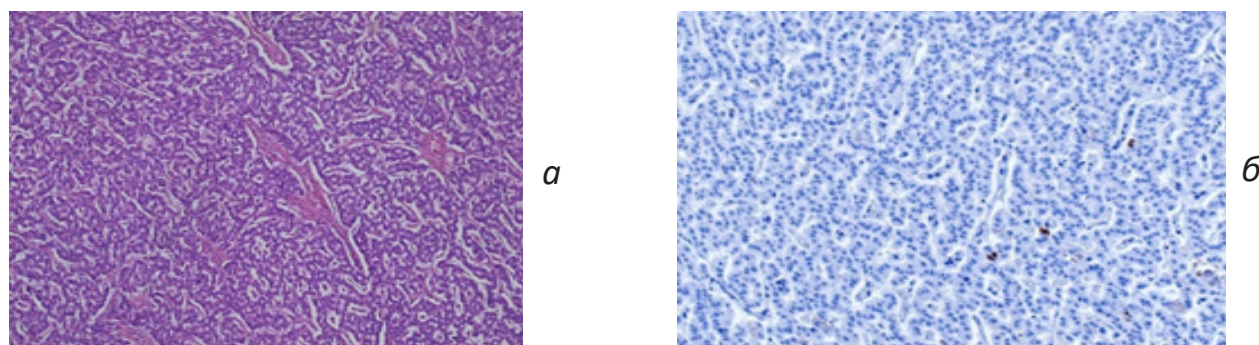


Рис.3. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы G1.

а - гистологическая картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы G1. Ув. х100, Окраска гематоксилин эозином; б - положительная экспрессия Ki-67 в 1% клеток нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуногистохимия. Ув. х100.

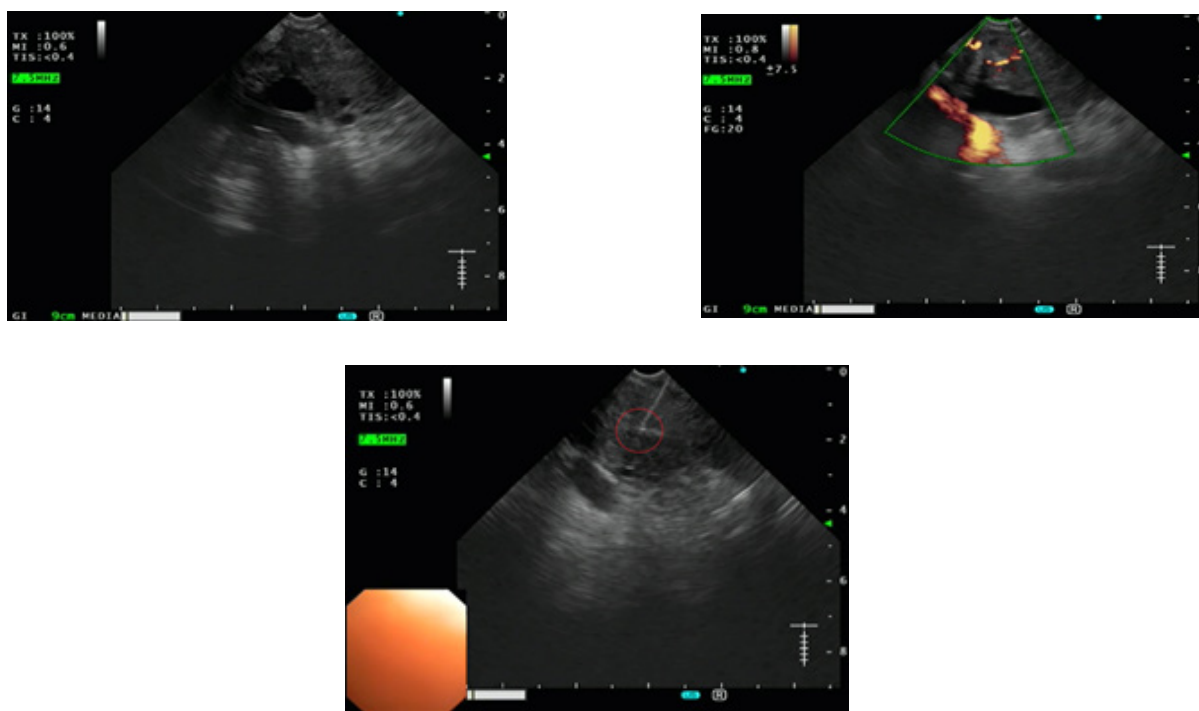


Рис.4. ЭУС. Нейроэндокринная опухоль в головке поджелудочной железы.

При проведении эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) ЭХО эндоскопическую картину следует дифференцировать между Ст и нейроэндокринной опухолью тела поджелудочной железы с признаками местной распространенности (рис. 4). Форма опухоли округлая, контуры четкие, структура образования неоднородная.

При проведении ЭУС выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли. Цитологически опухоль высококлеточная с чистым фоном, представлена мелкими слабополиморфными плазмодитоидными клетками, расположенными в основном разрозненно; ядра клеток округлой или овальной формы; хроматин крупнозернистый («соль-перец»); цитоплазма прозрачная или слабоэозинофильная содержит красные цитоплазматические гранулы (рис. 5, а). Из цитологического материала, набранного в Эппендорфс транспортной средой, приготовлены жидкостные цитологические препараты для проведения иммуноцитохимического исследования. Опухолевые клетки характеризовались выраженной экспрессией синаптофизина, апикальной слабой экспрессией хромогранина А, белок пролиферативной активности Ki-67 экспрессировали 5% опухолевых клеток (рис. 5, а - з).

При проведении УЗИ брюшной полости обнаружено метастатическое поражение печени. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия метастаза в печени. Цитологическая картина соответствовала первичной опухоли поджелудочной железы (рис. 6, а, б).

Поскольку у больной имелась распространенная форма нейроэндокринной опухоли ей назначено комбинированное лечение.

Обсуждение. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы относятся к числу относительно редких опухолей. Факторы риска развития нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы включают семейный анамнез, курение, употребление алкоголя, ожирение и диабет [4]. За последние 10 лет частота нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы неуклонно возрастала как для низкодифференцированных, так и для высокодифференцированных новообразований [5], вероятно, в результате достижений в области визуализации.

Алгоритм диагностики нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы основан на тщательном анализе клинических проявлений, подтверждении нейроэндокринного генеза опухоли и определении ее функциональной активности, топической визуализации опухоли и ее морфологической верификации. Для точной морфологической диагностики нейроэндокринных новообразований необходимо проведение иммуноморфологического исследования. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы экспрессируют синаптофизин (обычно диффузная и выраженная экспрессия) и хромогранин А (обычно очагово и апикально). Они также экспрессируют нейрон-специфическую энolahу, CD56 и CD57 [6]. Для функционирующих нейроэндокринных опухолей определяется экспрессия специфических для них гормонов (инсулина, глюкагона, соматостатина, гастрин, серотонина, АКТГ, панкреатического полипептида).

Заключение. Представленные клинические

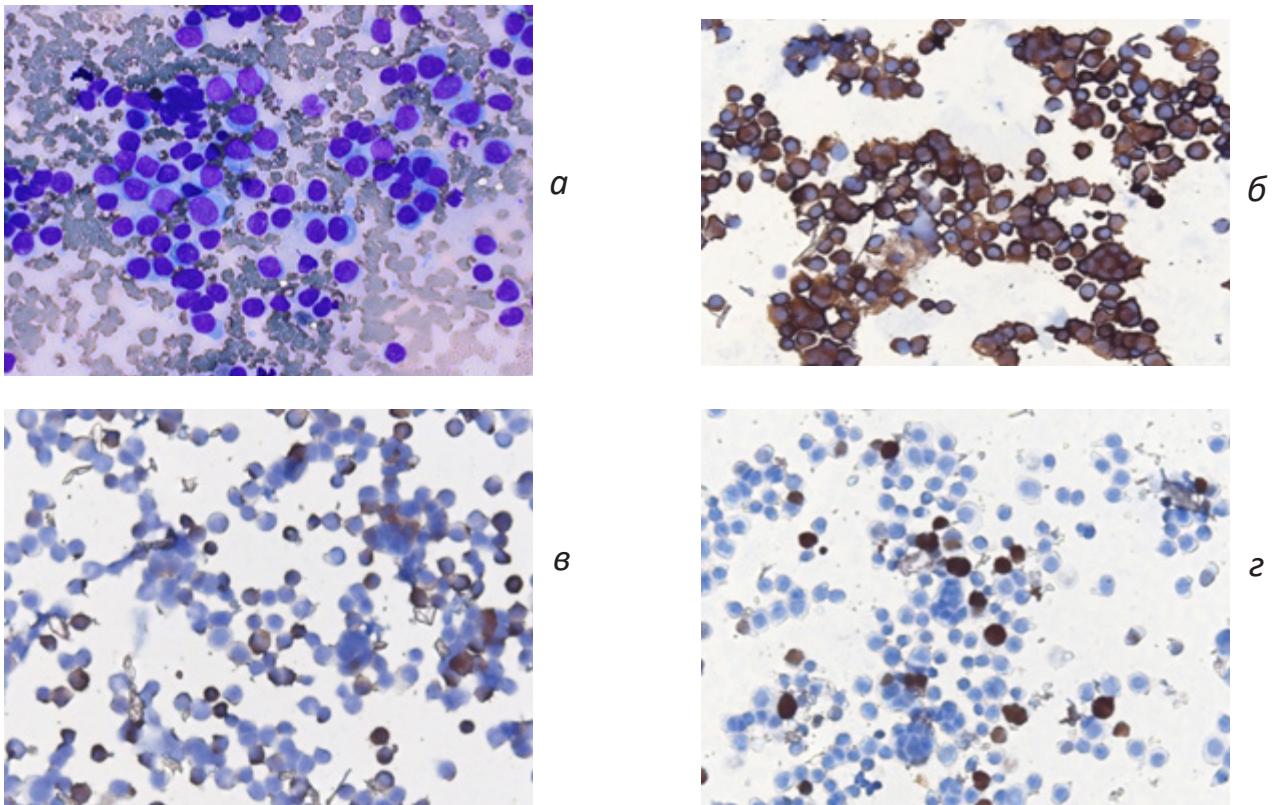


Рис.5. Цитологическая и иммуноцитохимическая картина нефункционирующей нейроэндокринной опухоли G2.

а - цитогарма нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы G2. Ув. x400, Окраска по Лейшману; б - положительная экспрессия синаптофизина клетками нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. x400; в - положительная экспрессия хромогранина А клетками нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. x400; г - положительная экспрессия Ki-67 5% клеток нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Иммуноцитохимия. Ув. x400.

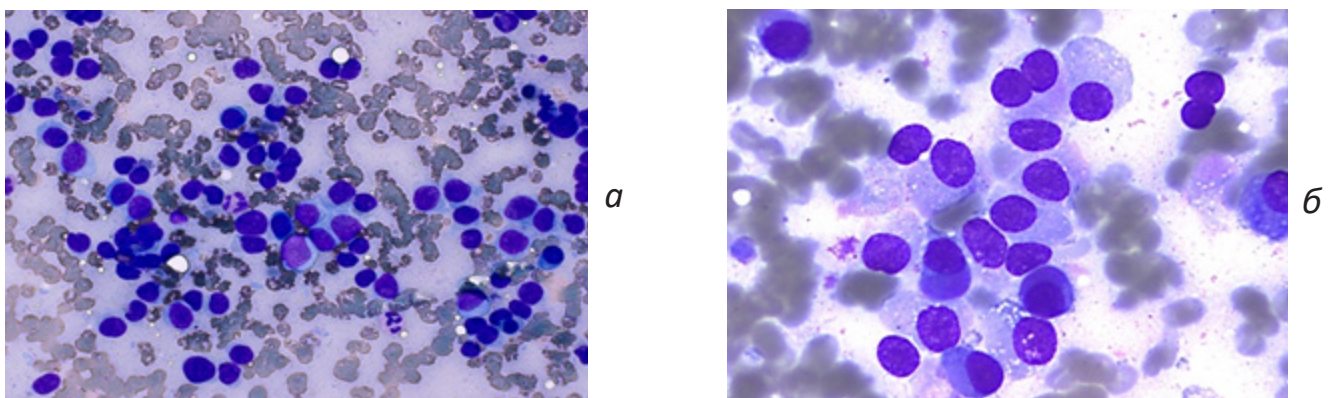


Рис.6. Метастатическое поражение печени.

а - цитогарма метастаза нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы в печень G2. Ув. x400. Окраска по Лейшману; б - цитогарма метастаза нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы в печени G2. Ув. x1000. Окраска по Лейшману.

случаи демонстрируют сложности диагностики нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы. В последние годы все больше нейроэндокринных новообразований диагностируют цитологически, при проведении тонкоигольных аспирационных биопсий при проведении эндоскопической ультразвукографии (ЭУС), либо через кожу под контролем

УЗИ [7,8]. Применение комплексной цитологической и иммуноцитохимической диагностики позволяет не только установить нейроэндокринную природу новообразования поджелудочной железы, но и установить индекс

пролиферативной активности (Ki-67), без определения которого невозможна полноценная диагности-

ка НЭН для выбора адекватной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Franco J., Feng W., Yip L., Genovese E., Moser A. J. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14(3):541-8.
2. Halfdanarson T.R., Bamlet W.R., McWilliams R.R., Hobday T.J., Burch P.A., Rabe K.G., Petersen G.M. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. *Pancreas.* 2014; 43(8):1219-22.
3. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th ed. Lyon France; 2019.
4. Leoncini E., Carioli G., Vecchia C L., Boccia S., Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2016; 27(1):68-81.
5. Raziye Boyar Cetinkaya I, Bjarte Aagnes, Espen Thiis-Evensen, Steinar Tretli, Deidi S Bergestuen, Svein Hansen. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology.* 2017; 104(1):1-10.
6. Uccella S., La Rosa S., Volante M., Papotti M. Immunohistochemical biomarkers of gastrointestinal, pancreatic, pulmonary, and thymic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2018; 29(2):150-68.
7. Vinaek R., Capurso G., Larghi A. Grading of EUS-FNA cytologic specimens from patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms: it is time move to tissue core biopsy? *Gland Surg.* 2014; 3(4):222-5.
8. Sigel C.S., Krauss Silva V.W., Reid M.D., Chhieng D., Basturk O., Sigel K.M., Daniel T.D., Klimstra D.S., Tang L.H. Assessment of cytologic differentiation in high-grade pancreatic neuroendocrine neoplasms: A multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2018; 126(1):44-53.