

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

Кафедра патологической анатомии

# Научная работа

на тему:

«Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта»

Выполнили:

студенты 3 курса ПФ 2 «Б» группы

Гебеков Ш.К.

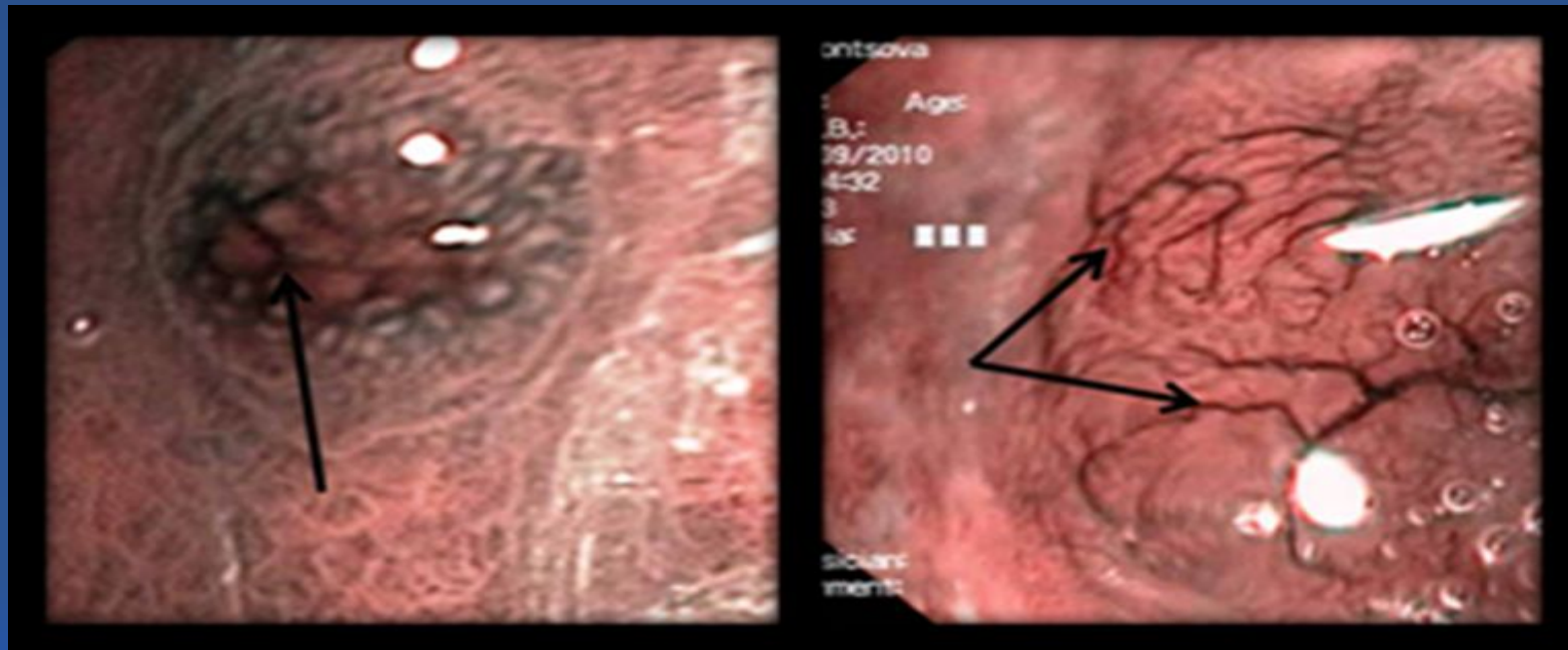
Костенко И.О.

Преподаватель: Соловьёва Н.А.

НЭО- это новообразования, развивающиеся из энтерохромаффинных клеток APUD-системы ЖКТ и др. органов. Встречаются одинаково часто у мужчин и женщин.



# Современные представления о происхождении НЭО пищеварительного тракта



## Классификация

- по локализации

- 1) Верхние (2-9%): – опухоли дыхательных путей, желудка, 12-типерстной кишки, поджелудочной железы.
- 2) Средние (75-87%): – опухоли тонкой кишки, аппендикса, слепой кишки, восходящего отдела ободочной кишки.
- 3) Нижние (1-8%): – опухоли поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки.

Классификация по морфологии:

1) Типичные –высокодифференцированные опухоли с четкими гистологическими признаками карциноида.

- Клетки полигональные
- Зернистой эозинофильной цитоплазма
- Овальными ядра
- Митозы и некрозы редко.
- Строма скудная, васкуляризованная.

2) Атипичные –атипия ядра, фокус некроза и высоким митотическим индексом.

- Полиморфизм клеток и их ядер,
- Митоз
- Увеличенный объем ядер
- Увеличено ядерно-цитоплазматического соотношения.
- Инвазивный рост.
- Строма скудная, васкуляризованная

# Старая и новая классификации нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы

WHO 2000	WHO 2010
<b>Высокодифференцированная эндокринная опухоль</b> а) доброкачественная б) с неопределенным потенциалом злокачественности	<b>Нейроэндокринная опухоль</b> Grade 1 (карциноид)
<b>Высокодифференцированный эндокринный рак</b> низкой степени злокачественности	<b>Нейроэндокринная опухоль</b> Grade 2
<b>Низкодифференцированный эндокринный рак</b> высокой степени злокачественности	<b>Нейроэндокринный рак</b> Grade 3 мелкоклеточный тип крупноклеточный тип

# Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ – WHO 2010

Grade	Морфология НЭО	Пролиферация
G1	Высокодифференцированная Опухоль - НЭО G1	Митотический Индекс < 2 и Индекс Ki67 ≤2%
G2	Высокодифференцированная Опухоль - НЭО G2	Митотический индекс 2-20 и/или Индекс Ki67 3-20%
G3	Низкодифференцированный Рак НЭР G3 <ul style="list-style-type: none"><li>• мелкоклеточный тип</li><li>• крупноклеточный тип</li></ul>	Митотический индекс >20 и/или индекс Ki67 >20%

Гистологическая градация НЭО пищеварительной системы проводится на основе критериев классификации ВОЗ 2010 с учетом морфологии (дифференцировки) и пролиферирующей фракции



## Старая и новая классификации НЭО пищеварительной системы

НЭО ЖКТ и поджелудочной железы различаются по функциональной активности и спектру продуцируемых гормонов

НЭО ЖКТ и поджелудочной железы могут быть проявлением наследственного синдрома МЭН-1

**Функционирующие НЭО:** инсулинома, гастринома, реже ВИП-ома, глюкагонома, соматостатинома, которые сопровождаются развитием гормонального синдрома, что облегчает их диагностику

**Нефункционирующие НЭО:** чаще выявляют на поздних стадиях при отсутствии клинических симптомов гормональной секреции эти опухоли демонстрируют ИГХ-позитивность к различным гормонам



# Морфология

Макроскопически карциноид представляет собой плотное округлое опухолевое образование, редко превышающее 2 сантиметров в диаметре, на разрезе желтоватого цвета. Опухоль бывает одиночной или множественной.



## Микроскопически:

- 1) Мелкие однородные клетки округлой формы
- 2) Центральное расположенное ядро
- 3) Обильная цитоплазма
- 4) Редко фигуры митоза или amitotического деления
- 5) Клетки-розетки и тяжи
- 6) Чередование с островками солидного вида
- 7) На периферии-розетки с полостью и кутикулярной каемкой
- 8) Строма обильно васкуляризованная
- 9) Имеются аргирофильные волокна

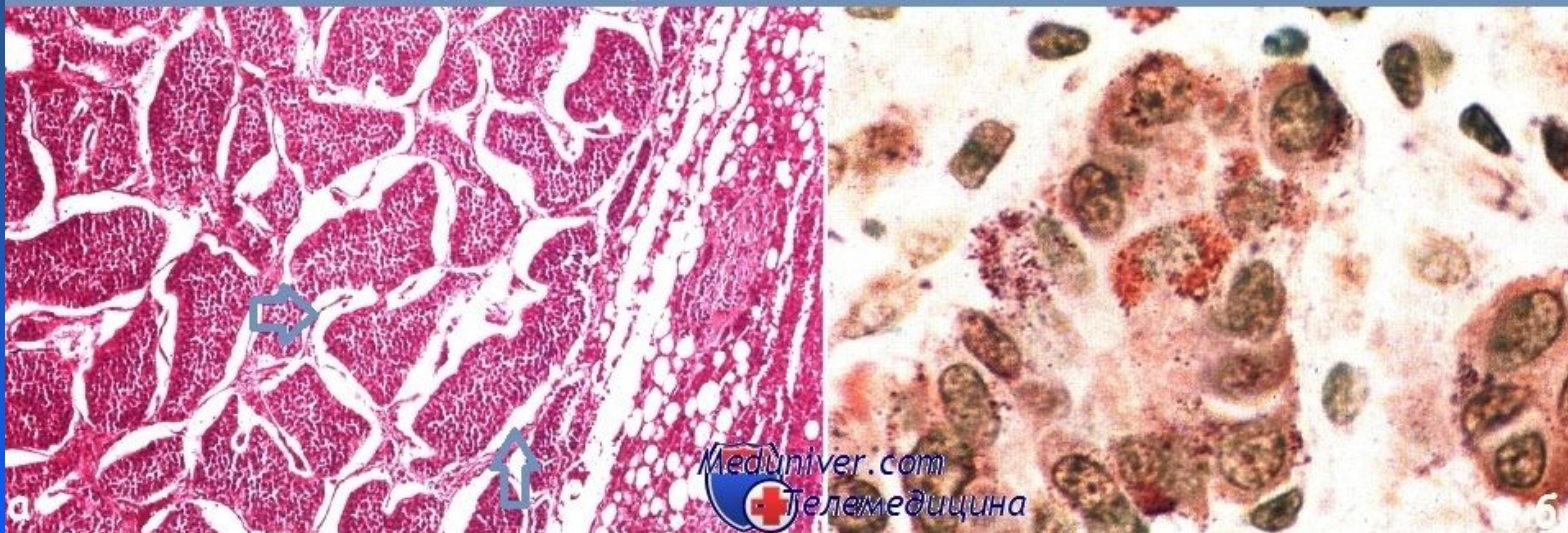
## Диагностика:

Для диагностики карциноидных опухолей печени рекомендуются компьютерная томография, эхография и ангиография, при которой отмечается интенсивное прокрашивание новообразования в капиллярную фазу за счет обильной васкуляризации опухоли.

## Лечение:

Оперативное (тотальное удаление). При злокачественных новообразованиях проводится химиотерапия циклофосфаном, винкристином, адриамицином.

### Карциноид печени



# Клиническая картина НЭО

- Встречаются поражения сердечных клапанов, расстройства дыхания и телеангиэктазии.
- Развития приступов рассматривают выброс в кровь большого количества серотонина, простагландинов и тахикининов.
- Гиперемия лица или верхней половины туловища в сочетании с гипотонией (редко – гипертонией), тахикардией и головокружением.
- Фиброз сердца, возникающим в результате длительного воздействия серотонина
- Пеллагра, проявляющаяся слабостью, нарушениями сна, повышенной агрессивностью, невритом, дерматитом, глосситом, фотодерматозом, кардиомиопатией и когнитивными расстройствами.
- Атипичное течение проявляется головной болью, приливами, бронхоспазмом и слезотечением, сопровождающаяся жаром, потливостью и кожным зудом.

# Гастрономы

- Опухоли, выделяющие в избыточном количестве гастрин
- Развивается из островковых клеток Лангерганса.
- Макроскопия-солитарный узел или множественные образования серовато-бурого либо желтовато-серого цвета без четкой капсулы. Размер от 1-3 мм до 1-3 см в диаметре
- Вызывает повышенную секрецию HCl в желудке
- Течет злокачественно, чаще встречаются у мужчин.
- Основные проявления-одиночные или множественные пептические язвы, тяжелая диарея.
- Подозрения -при нетипичной язве, при отрицательных анализах на *Helicobacter pylori* у пациентов с язвой.
- Выявляется множественная эндокринная неоплазия (МЭН) I типа.

- Клинически проявляется синдромом Золлингера-Эддисона: рецидивирующими пептическими язвами, диареей и стеатореей
- Способствует гиперплазии париетальных клеток желудка и стимуляции секреции HCl, что приводит к формированию пептических язв, инактивации ферментов панкреатического сока и изменению желчных кислот.
- Диагностика- определение концентрации гастрина в сыворотке крови, провокационные тесты, ФГДС
- Лечение -полное удаление опухоли, антипролиферативная и симптоматическая терапия.
- Летальный исход - кровотечение, перфорация или нарушения функций органов, пораженных отдаленными метастазами.

# Соматостатинома

- Редкая опухоль, вырабатывающая в избыточных количествах соматостатин.
- Развивается из дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, реже – из гормонально активных клеток 12-перстной кишки.
- Источник опухоли-стволовая клетка.
- Женщины болеют чаще мужчин в соотношении 2:1.
- Причина-генетические мутации, МЭН типа 1, нейрофиброматоз, феохромоцитома.
- Симптомы-болевогой синдром, эндокринные нарушения, желчекаменная болезнь, стеаторея, анемия, снижение массы тела.
- Диагностика-определение уровня соматостатина, КТ, динамические тесты.

# Карциноидный синдром

- Комплекс симптомов, возникающий из-за выделения опухолями гормонов и их попадания в кровеносное русло.

- Возникает у 15-20% пациентов.

- Клиническая картина –

А)внезапная гиперемия кожи лица, шеи и груди

Б)сосудистые звездочки или сетки на коже

В)диарея и боли в животе

Г) хрипы; одышка; слезотечение; отеки вокруг глаз.

Диагностика





# ИГХ исследование.

## Высокодифференцированные НЭО

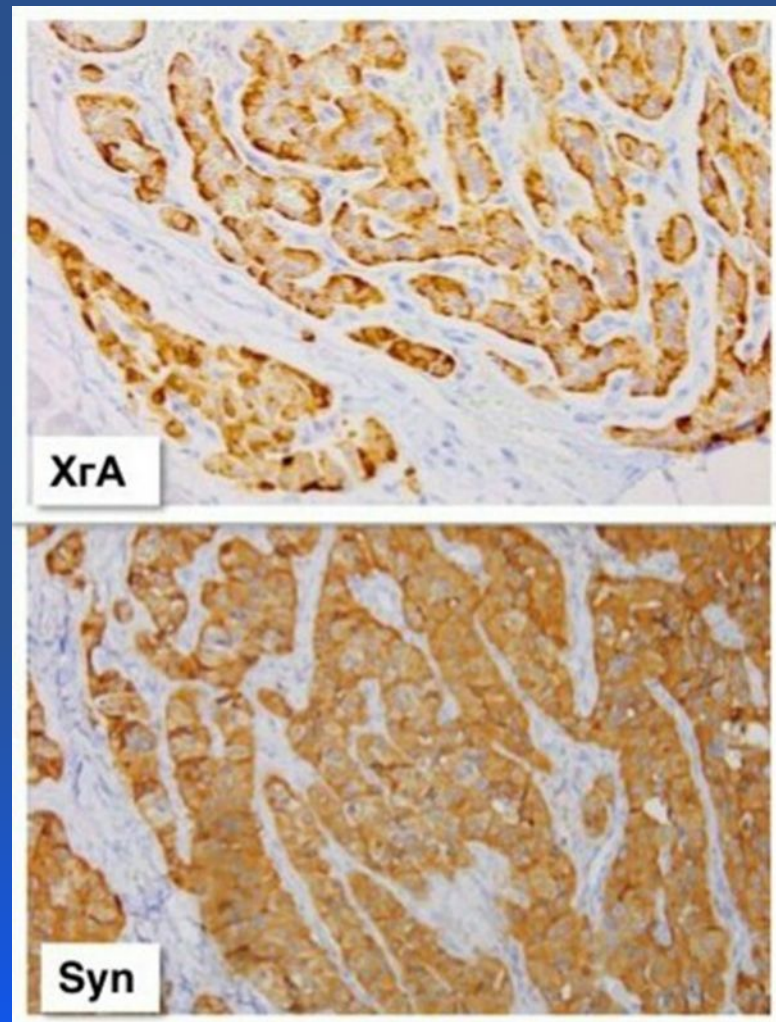
### Хромогранин А (ХгА)

- Определяется в гранулах большинства НЭО, как функционирующих, так и нефункционирующих. ХгА может не определяться в некоторых НЭО толстой кишки и аппендикса, которые исходно секретируют ХгВ, и в низкодифференцированных опухолях.

### Синаптофизин (Syn)

- Экспрессируется независимо от наличия секреторных гранул. Помогает в идентификации низкодифференцированных и содержащих мало гранул НЭО, при которых может отсутствовать экспрессия ХгА. Экспрессия не ограничивается нейроэндокринными клетками

Нейроэндокринная природа высокодифференцированных эпителиальных опухолей определяется с использованием двух основных ИГХ маркеров (ХгА и синаптофизина)



# ИГХ исследование.

## Низкодифференцированный НЭР

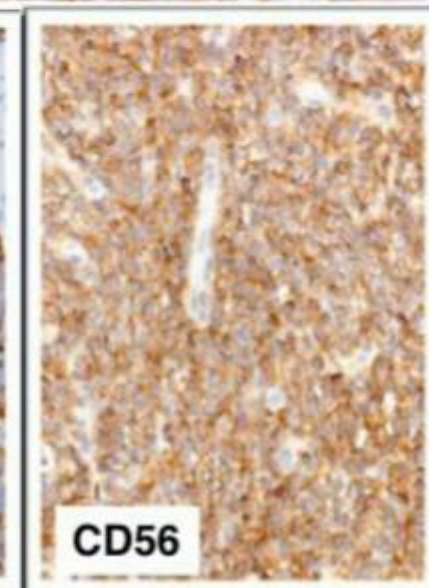
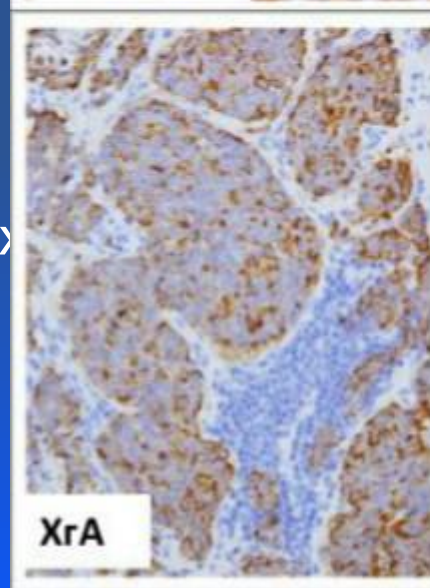
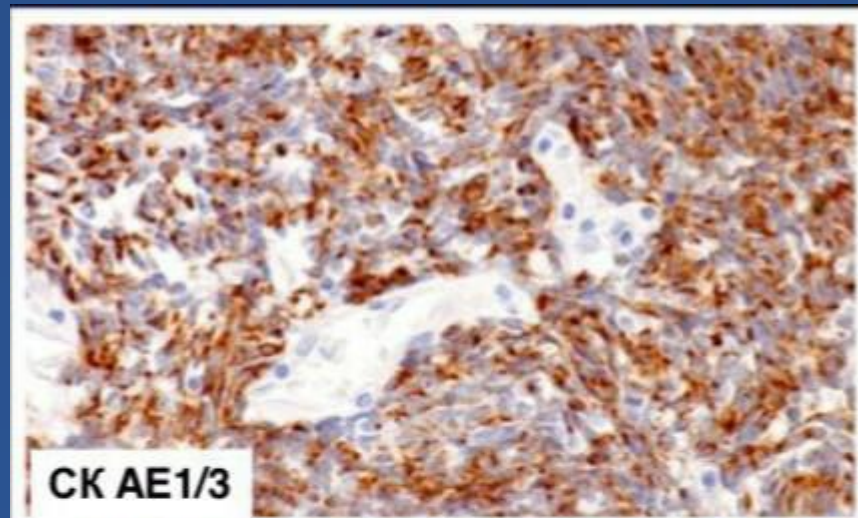
### Эпителиальные маркеры

- Общие цитокератины (АЕ1/3)
- Низкомолекулярные цитокератины (САМ 5.2, СК8, СК18)

### Нейроэндокринные маркеры

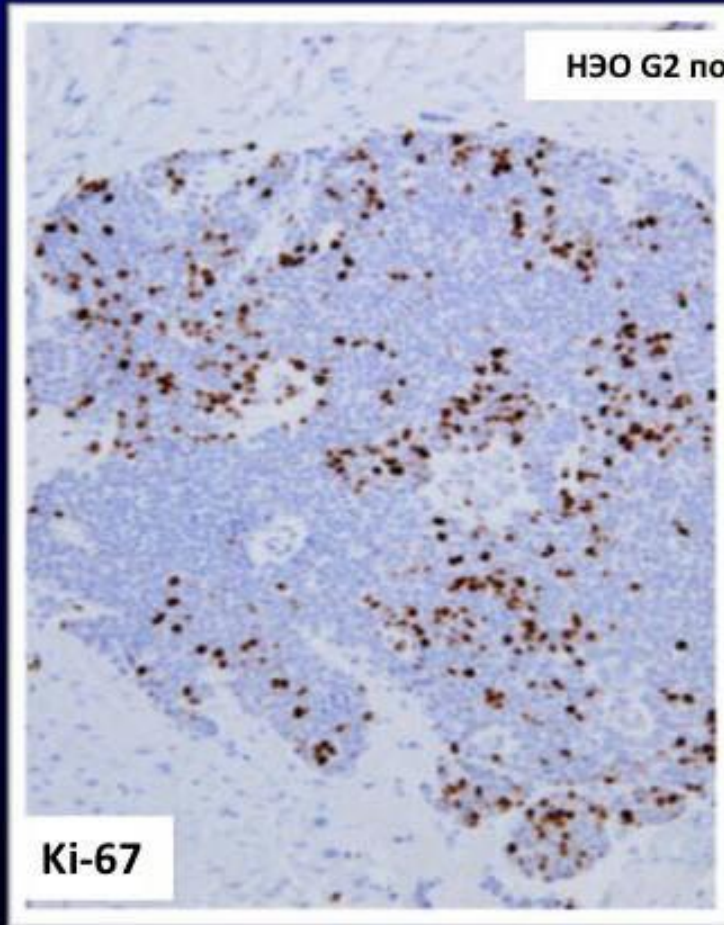
- CD 56 (NCAM)
- Синаптофизин
- Хромогранин А

В случаях низкодифференцированного НЭО необходимо определение эпителиальной и нейроэндокринной природы опухолевых клеток



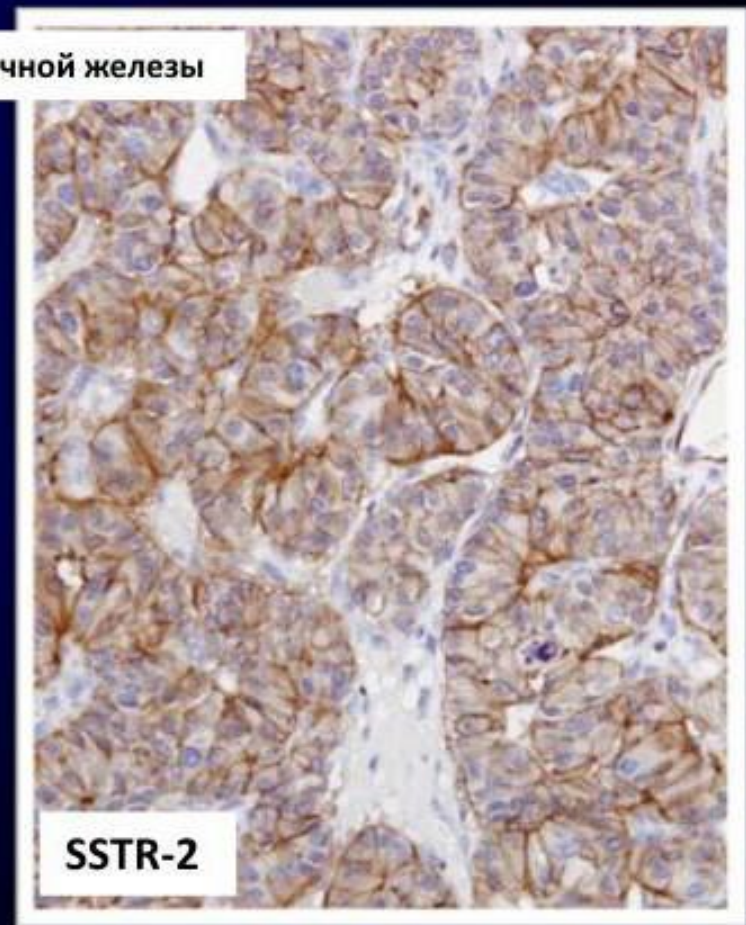
## Прогностические маркеры

Индекс Ki-67  
(% окрашенных ядер)



## Предсказательные маркеры

Рецепторы соматостатина 2  
типа (мембранное окрашивание)



ИГХ исследование имеет важное диагностическое значение, помогает определить прогноз течения НЭО (индекс пролиферации / Grade) и эффективность лечения заболевания (таргетная терапия / аналоги соматостатина).

# Лечение

1)Основной метод - хирургическое вмешательство

2)Химиотерапия (малоэффективна)

Назначают фторурацил с стрептозоцином, но применение ограничено из-за тошноты, рвоты, негативного влияния на почки и систему кроветворения.


3)Медикаментозная терапия обычно заключается в использовании аналогов соматостатина (октреотида, ланреотида), возможно – в сочетании с интерфероном.

Комбинация препаратов позволяет устранить проявления болезни и уменьшить скорость опухолевого роста.

4)Таргетная терапия.

# Новая концепция лечения НЭО

- Два основных типа таргетной терапии – это моноклональные антитела и малые молекулы (низкомолекулярные биологически активные вещества)
  - Моноклональные антитела - препараты, блокирующие специфическую мишень, расположенную на поверхности раковых клеток.
- Малые молекулы – это лекарства, которые подавляют процесс, поддерживающий размножение и распространение онкологических клеток.



Спасибо за  
внимание!!!