

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

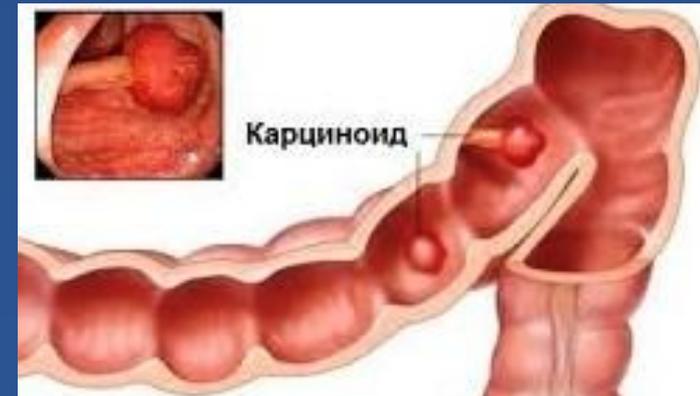
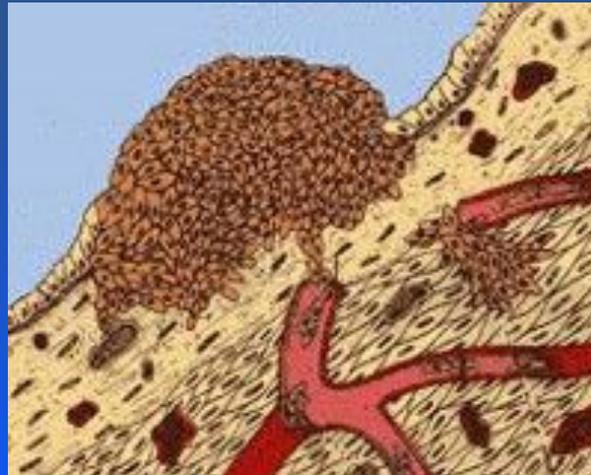
Гебеков Ш.К.

Костенко И.О.

Преподаватель: Соловьёва Н.А.

Теории возникновения

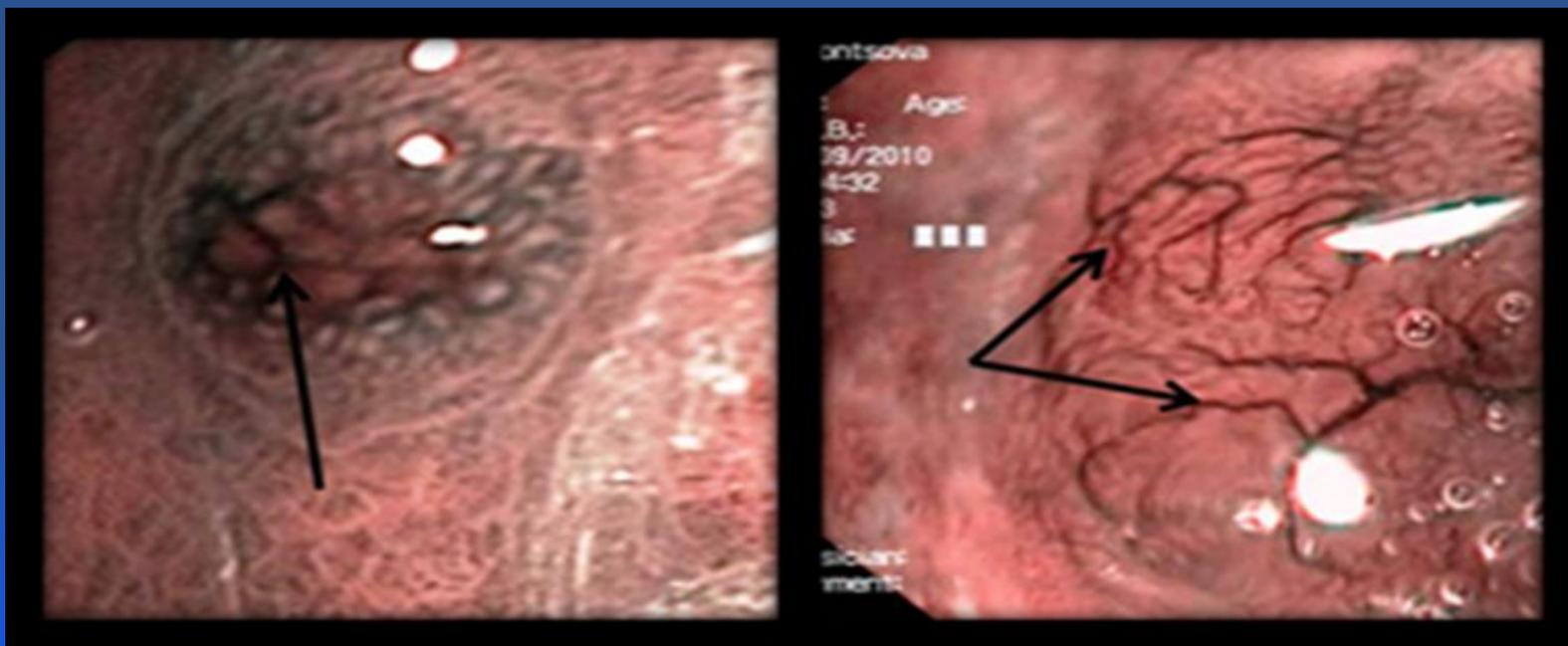
- Воспалительная теория
- Нейрогенная теория (С. Л. Эрлих в 1914г)
- Эмбриональная теория (А. И. Абрикосов)



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



- Термин «карциноид» предложен Оберндорфером (S. Oberndorfer) в 1907 год для обозначения опухоли кишечника, имеющей сходство с карциномой, но обладающей меньшей злокачественностью, чем рак этой же локализации. Он полагал, что эти опухоли являются доброкачественными, несмотря на гистологическое строение, сходное с раком.



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

▪ 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.

■ Частота возникновения и свойства карциноидов в зависимости от локализации (в %)

	Локализация	Частота метастазирования	Карциноидный синдром
Пищевод	<1	-	-
Желудок	2	22	9,5
12-перстная кишка	2,6	20	3,4
Поджелудочная железа	<1	20	20
Желчный пузырь	<1	33	5
Глотка	<1	50	-
Бронхи	11,5	20	13
Тимус	2	25	-
Тощая кишка	1,3	35	9
Подвздошная кишка	23	35	9
Дивертикул Мекеля	1	18	13
Аппендикс	38	2	<1
Ободочная кишка	2	60	5
Печень	<1	-	-
Яичники	<1	6	50
Яички	<1	-	50
Шейка матки	<1	24	3
Прямая кишка	13	3	-

Классификация нейроэндокринных опухолей ЖКТ ВОЗ 2000 г.

- Инсулинома.
- Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона).
- Карциноид (карциноидный синдром).
- ВИПома (синдром Вернера-Моррисона) — панкреатическая холера.
- Глюкагонома.
- Соматостатинома.
- GHRH-ома (акромегалия).
- CRH-ома (синдром Кушинга).

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 amitotic 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

Гормонально-активная НЭО выделяет в кровь вещества, вызывающие фиброз соединительной ткани в близости от места локализации опухоли.

Основной признак - наличие в протоплазме его клеток двоякопреломляющих липидов.



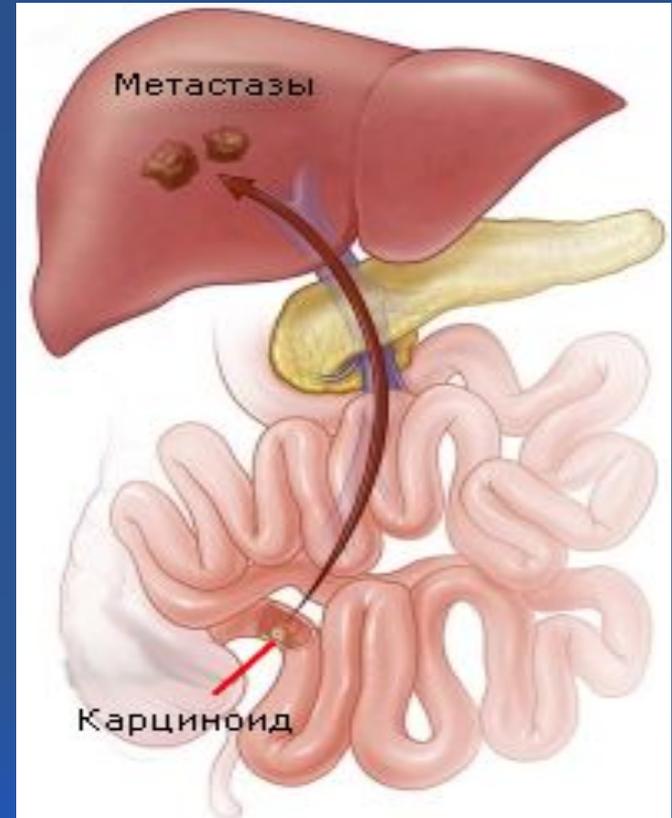
Микропрепарат слизистой оболочки тонкой кишки: стрелками указаны островки опухоли, состоящей из однородных округлых клеток.

Распространение:

- по кровеносным путям
- лимфатическим путям

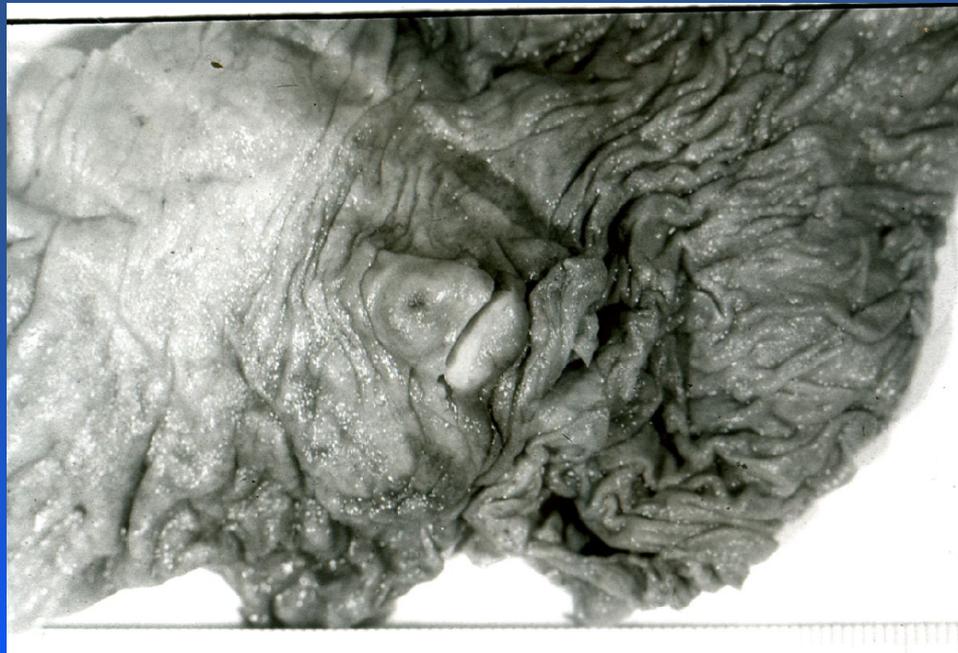
Метастазируют в :

- А) Регионарные лимфатические узлы
- Б) Печень
- В) Кости
- Г) Головной мозг
- Д) Плевра
- Е) Лёгкие
- Ж) Селезёнка.

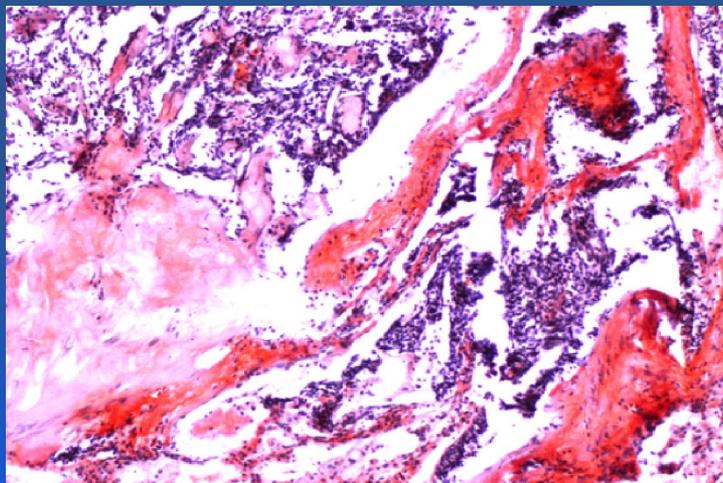


НЭО 12-перстной кишки:

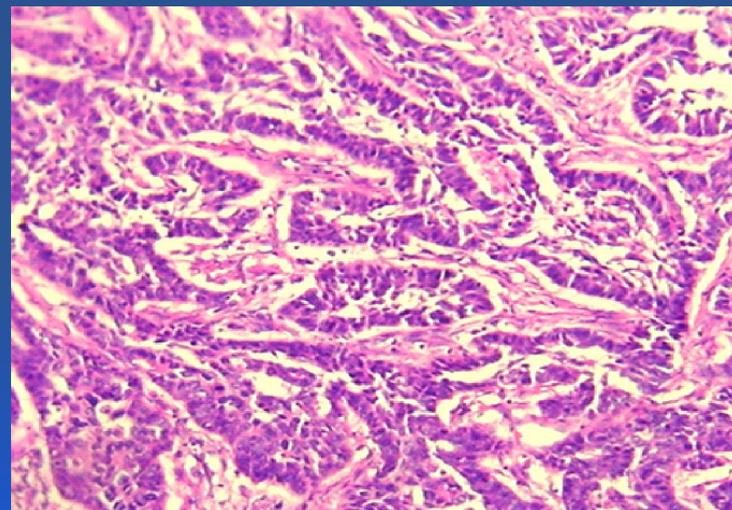
- 0,9-2% опухолей ЖКТ, не диагностируются при жизни, поражает мужчин от 26 до 67 лет.
- Локализуются: в различных частях 12-перстной кишки в виде узла, бляшки, полипа или язвы диаметром до 2 см
- 3 формы течения: стенозирующая, желтушная, геморрагическая
- Характерен синдром Золлингера-Эллисона



- Трабекулярный тип, в строме отложение амилоида, клетки мноморфны, содержат эндокринные гранулы, выявляется серотонин.
- Формируются ангиоматозные структуры в виде резко расширенных полостей, выстланных эндотелием и заполненные кровью.
- Аденоматозная гиперплазия бруннеровских желез 12-перстной кишки, поражение желчевыводящих путей.
- Множественная эндокринная неоплазия 1 типа.
- Метастазы в 20% в перипортальные и брыжеечные лимфатические узлы, печень.



Отложение амилоида



Трабекулярный тип

НЭО тощей и подвздошной КИШКИ

- 1-8% всех опухолей ЖКТ, диагностируются при жизни, успешно лечатся.
- Возраст больных старше 40 лет, выявляются чаще в 70-80 лет, чаще в мужчин, но встречаются и у детей 8-14 лет.
- Локализуются в различных участках, в области баугиниевой заслонки, далее в тощей диаметром до 1 см, максимальный размер опухоли 6х5х3 см.
- Злокачественное течение, инфильтрация стенки кишки, метастазы в лимфатические узлы, печень, кости.



множественные опухоли



Макроскопически:

- Вид узлов плотной консистенции желтого цвета
- Слизистая неподвижна, лишена складок, нередко изъязвлена, мышечные слои гипертрофированы, серозная оболочка склеротирована
- 3 вида изменений брыжейки: склерозирующий мезентерит; метастазы в брыжеечные лимфатические узлы; поражение сосудов брыжейки.
- Развиваются «карциноидная энтеропатия» и инфаркты кишечника



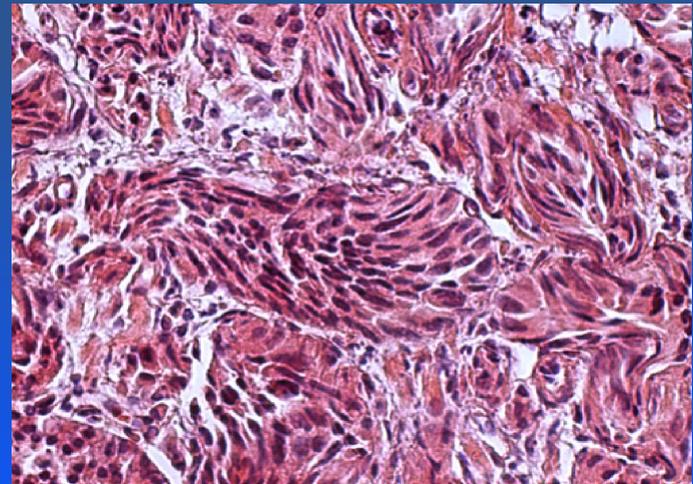
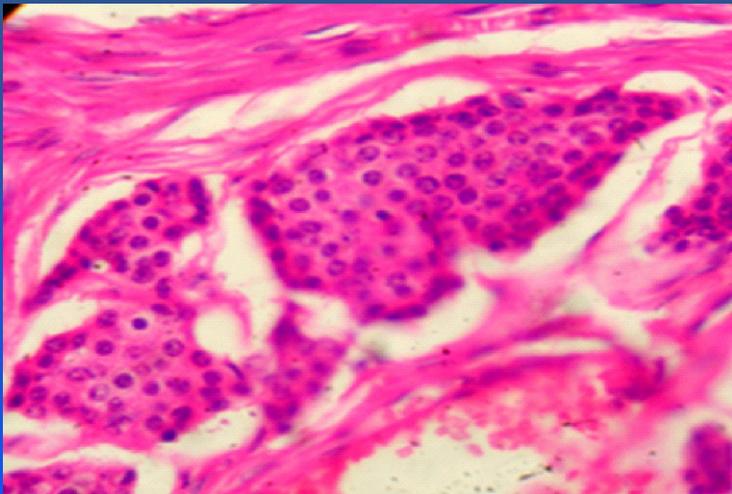
Инфильтративная опухоль баугиниевой засло (переход тонкой в толстую кишку)

- Клинические проявления: протекают бессимптомно и являются случайной находкой при вскрытии.
- Сопровождаются ишемической болезнью сердца и гипертоническим синдромом.
- Кишечной непроходимостью, карциноидная энтеропатия, распад опухоли с кровотечением и перфорацией с развитием перитонита.



Микроскопия

- Альвеолярная светлоклеточная НЭО
- Ячейки из светлых клеток, окруженных цилиндрическими элементами, крупными полями, формируя розеточные структуры
- Железистые ячейки, содержащие ШИК+ материал в просветах и кутикулярной кайме.
- Выявляются гликозаминогликаны, липиды и аргентаффиновые гранулы, серотониновые гранулы, гранулы полипептидных гормонов, особенность- активные амины.
- Метастазирование в печень, брюшину, лимфатические узлы (брыжеечные, шейные), яичники, молочную железу, головной мозг



Лечение:

- Основной метод лечения - удаление опухолей, с участками здоровых тканей и резекцией брыжейки и лимфатических узлами.

- 3 группы лекарств:

- 1) Антисеротониновые препараты- антагонисты серотонина; изменяющие метаболизм серотонина; блокирующие периферический эффект серотонина

- 2) Противоопухолевые агенты: циклофосфамид, эмбихин, 5-фторурацил , митомицин

- 3) Симптоматические средства: аминазин, кортикостероиды

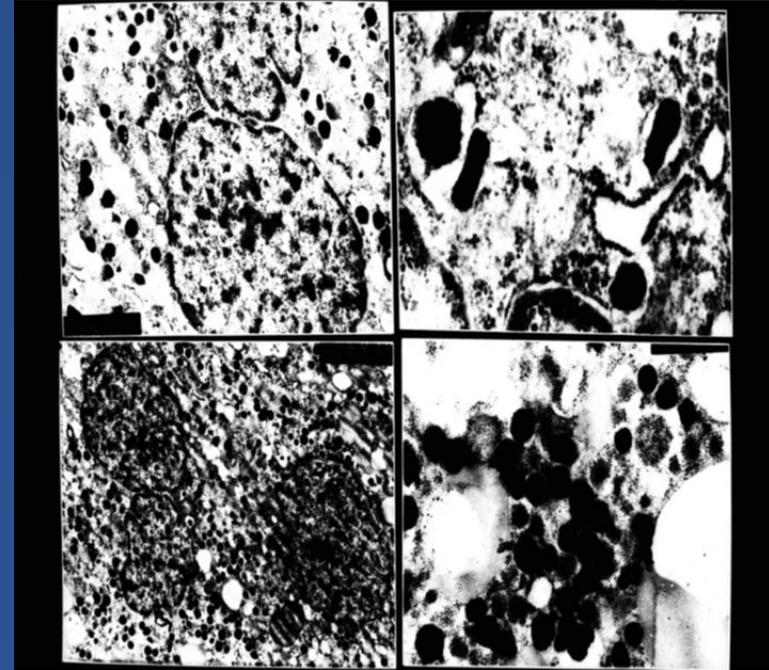
При метастазах в печень производят дезартериализацию печени перевязкой ветвей левой и правой печеночной артерии и ли эмболизацию ее ветвей с сохранением магистрального кровотока

НЭО червеобразного отростка

- 70-90% опухолей ЖКТ, различные возрастные группы, но чаще появляются в 20-40 лет, преобладают женщины, наблюдаются у членов одной семьи.
- Локализация: в 85% в области верхушки отростка, 8%-в средней трети, у 3%- у основания , у 4%-поражен весь отросток.
- Обтурация просвета, проявляется болевой синдром, сопровождаются картиной острого или хронического аппендицита.
- Жалобы на боли различной интенсивности, локализующиеся в правой подвздошной области, раздражения брюшины, изменения в крови-лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево

Макроскопическая и микроскопическая картина

- Плотные, желтоватые массы с гладкой поверхностью разреза
- Диаметр от 0,2-1,5 см
- Распространяется опухоль за пределы брыжейку, периневральное пространство
- Альвеолярный ЕС-клеточный вариант
- В клетках их содержатся липиды, аргентаффинная и диазоположительная зернистость
- Полиморфные, округлые, гантелевидные гранулы серотонина.



- Опухолевый рост
- Флегмонозное воспаление
- Атрофия или очаговая гиперплазия слизистой оболочки
- Гипертрофией гладкомышечных клеток и склерозом стенки
- Обтурация просвета соединительной тканью
- Гиперплазия нервных стволов и нервных волокон
- 3 типов клеток: клетки Кульчицкого; аргентаффинные клетки в шванновской нейроглии; аргентаффинные клетки ганглионарного типа
- Гиперплазия гладкомышечных и нервных клеток и нервных волокон
- Облитерация просветов отростков
- Особенность- амфикринные новообразования , в клетках которых содержатся слизь и эндокринные гранулы

2 пути происхождения нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка:

1) из недифференцированных стволовых клеток эпителия слизистой оболочки путем пролиферации и прорастания в строму

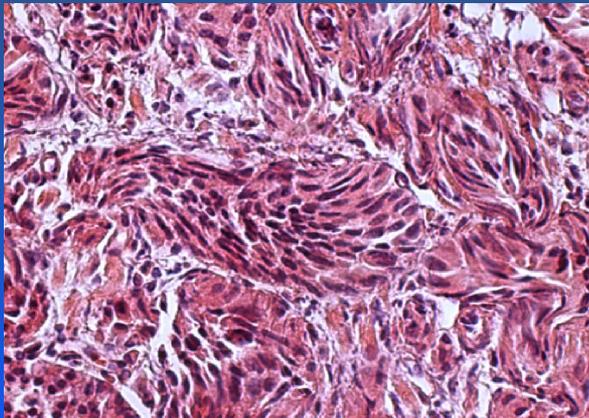
2) из эндокринных клеток собственной пластинки слизистой оболочки

НЭО ободочной кишки

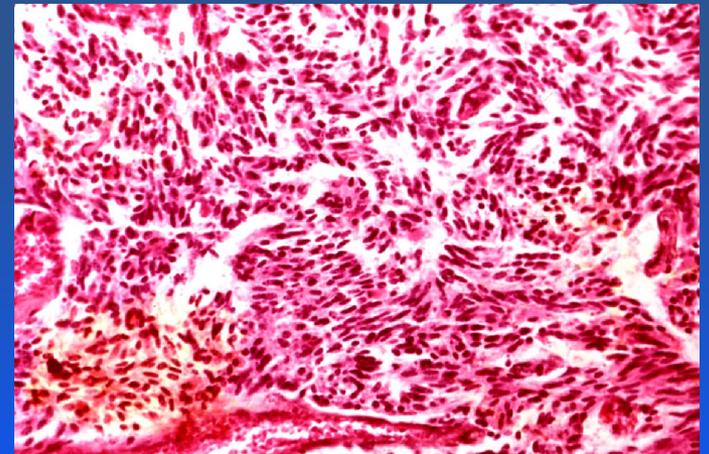
- 2,8% НЭО ЖКТ, болеют чаще женщины в сравнении с мужчинами 2:1 средний возраст 60-65 лет
- 67% локализируются в правой половине ободочной кишки - слепой, восходящий отдел, печеночный угол
- Клинических проявлений нет, пока опухоль не достигнет больших размеров
- Наблюдается- общее недомогание, боль, анорексия
- Кишечные кровотечения и признаки острой или хронической толстокишечной непроходимости.
- Внешняя форма узла с экспансивно-инфильтративным ростом
- Кольцевидно суживают просвет
- В слизистой оболочке обширные изъязвления, нагноения
- Поражены все слои стенки кишки, брыжейка, лимфатические узлы

Микроскопически:

- Альвеолярный светлоклеточный, реже темноклеточный
- Преобладает железисто-трабекулярные структуры
- Клеточный и ядерный полиморфизм
- Множественные типичные и патологические митозы
- Амитотические перешнуровки ядер
- ЕС-клеточные опухоли
- В клетках-липиды, аргентаффинная, диазо-положительная, аргирофильная зернистость
- Особенности клинической картины: нарушение углеводного и липидного обмена, гиперкоагуляция, бронхоспастический синдром в послеоперационном периоде



Альвеолярный тип



Низкодифференцированный вариант

НЭО прямой кишки

- 18% НЭО, больные 40-60 лет, встречается у мужчин, протекает бессимптомно и выявляется случайно при ректоскопии
- Преобладают кровотечения, запоры, юли в области прямой кишки, диаррея, тенезмы.
- РР- и энтероглюкагон (глицентин)-продуцирующие опухоли
- Случаи эктопической продукции гормонов, в норме отсутствующих в прямой кишке(АДГ, хорионического гонадотропина, паратгормона, АКТГ с развитием синдрома Кушинга)
- Локализация: в области ампулы прямой кишки на передней или боковой стенке.
- Мелкие полипы, чаще одиночные, без ножки, некоторые на широком основании
- На разрезе - рыжевато-коричневый или желтоватый цвет, структура гомогенная
- Узловатая или язвенная форма

* Микроскопически: трабекулярные, альвеолярные и железистые структуры

- Мелкие или полигональные клетки с базофильным ядром
- Пеннистая или мелкозернистая эозинофильная цитоплазма
- Классификация:

Доброкачественные

Тип 1: солидные гнезда, с трабекулярными структурами по периферии..

Тип 2: лентовидные структуры, часто анастомозирующие

Тип 3: смешанные

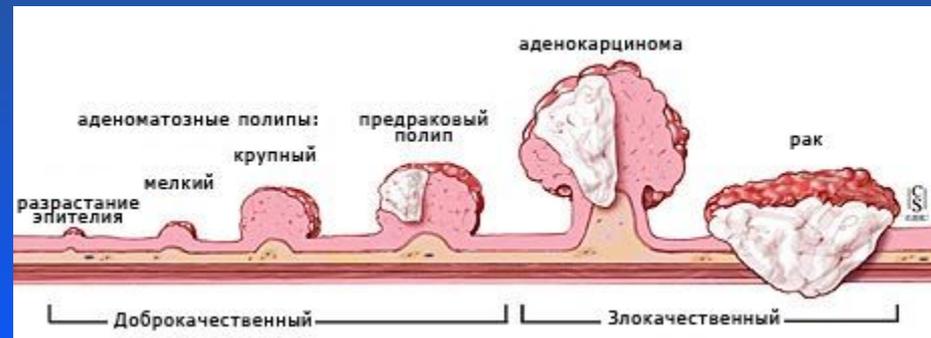
Злокачественные

Полиморфизм, сочетаются с розеточными и трабекулярными структурами, трабекулярно-железистый вариант.

- Отношение к реакции серебрения:
- 1) Истинные карциноиды- типичные интрацитоплазматические гранулы.
- 2) Атипичные карциноиды- имеется типичное гистологическое строение
- 3) Сложные варианты- имеют характеристики обоих типов, но клетки, содержащие цитоплазматические гранулы, составляют меньшинство.
- Кроме ЕС-клеток, описаны клетки, содержащие энтероглюкагон, глицетин, РР, пептид УУ, ВИП, вещество Р, соматостатин, энкефалин, инсулин, гастрин

2 гипотезы образования и развития новообразований прямой кишки:

- из эпителиальных элементов слизистой путем
- гиперплазия аргирофильных клеток слизистой оболочки, вырабатывающих трофные гормоны



НЭО редкой локализации- НЭО печени

- Эти опухоли имеют различные размеры, иногда достигают значительных. В некоторых случаях они имеют вид кистозных новообразований, часто инкапсулированы. Точный диагноз устанавливается только при биопсии и гистологическом исследовании, когда выявляется картина карциноидной опухоли.
- Опухолевые клетки формируют альвеолярные и трабекулярные структуры, строма нередко гиалинизирована. Клетки опухоли полигональные, округлые или цилиндрические, с однотипными ядрами и бледной эозинофильной и аргирофильной цитоплазмой. Митозы и очаги некроза редки. Слизь в клетках опухоли отсутствует. Электронно-микроскопически выявляют гранулы АКТГ, гастрин, панкреатического полипептида. В 15% карциноидные опухоли печени не имеют выраженной клинической картины, иногда проявляются синдромами Кушинга и карциноидными.

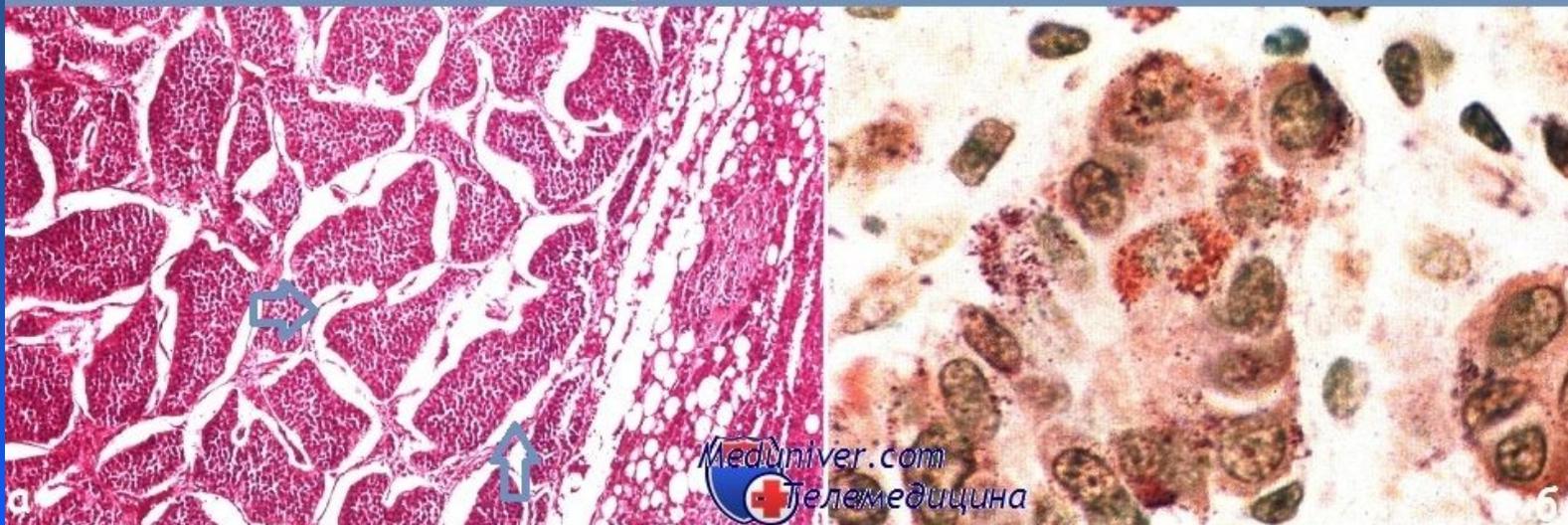
Диагностика:

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



Иммуногистохимия

Кардиноидная опухоль - мало изученный с точки зрения молекулярно-генетического профиля тип опухоли.

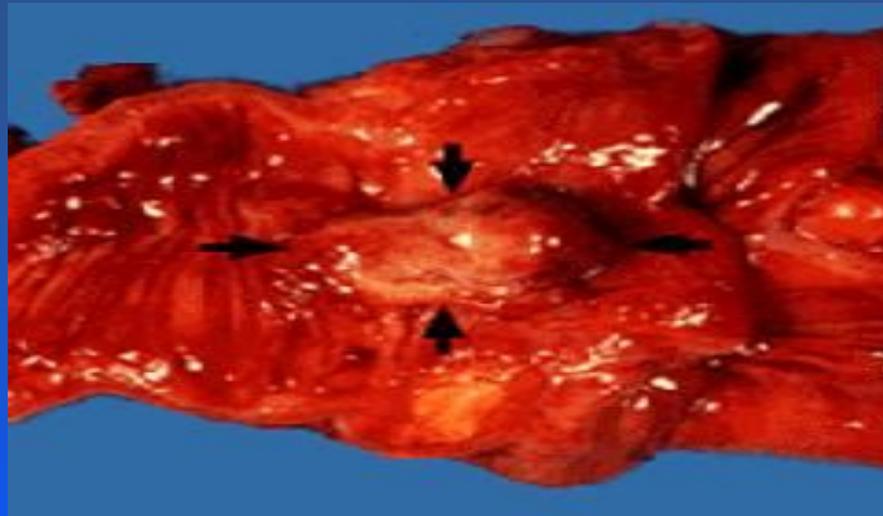
Существует ограниченное число зарубежных публикаций об анализе мутаций BRAF в этом типе опухолей, где частота этих мутаций исследована на небольшом числе опухолей (от 6 до 48) и составляет 0-17%. И только одно исследование посвящено изучению мутаций KRAS, проведенное в США на 74 образцах, среди которых частота мутаций составила 2,7% (2/74). Отсутствуют российские исследования молекулярно-генетических изменений при карциноидных опухолях ЖКТ.

Лечение

Основным методом лечения НЭО является хирургическое вмешательство. При неоплазиях аппендикса выполняют аппендэктомию, при опухолях тощей и подвздошной кишки-резекцию зоны поражения в сочетании с удалением участка брыжейки и регионарных лимфоузлов. При карциноидных опухолях толстого кишечника-гемиколэктомию. При одиночных метастазах в печени возможна сегментарная резекция органа. При множественных метастазах иногда используют эмболизацию печеночных артерий, криодеструкцию или радиочастотную деструкцию, но эффективность этих методов лечения, а также вероятность развития осложнений недостаточно изучены из-за небольшого количества наблюдений.

Химиотерапия при карциноидных опухолях малоэффективна. Некоторое увеличение продолжительности жизни отмечено при назначении фторурацила с стрептозоцином, однако применение этих лекарственных средств ограничено из-за тошноты, рвоты, негативного влияния на почки и систему кроветворения. Медикаментозная терапия обычно заключается в использовании аналогов соматостатина (октреотида, ланреотида), возможно – в сочетании с интерфероном. Использование данной комбинации препаратов позволяет устранить проявления болезни и уменьшить скорость опухолевого роста.

■



Прогноз

- Прогноз при карциноидных опухолях органов ЖКТ тесно взаимосвязан с распространённостью процесса. При наличии только первичной опухоли 5-летняя выживаемость составляет в среднем 94% (от 75% для карциноидов тонкой кишки, до 99% при поражении аппендикса). При вовлечении в процесс регионарных лимфоузлов 5-летняя выживаемость составляет 64%, наихудший результат — для опухолей желудка (23%). У пациентов с отдалёнными метастазами выживаемость в среднем не превышает 18%.
- 5-летняя выживаемость больных с карциноидом лёгкого составляет 81%, при типичном карциноиде - 100%, атипичном (умеренно дифференцированном) - 90%, а при низкодифференцированном (анаплазированном) карциноиде - всего 37%, причём этот срок переживают только пациенты без регионарных метастазов.

Спасибо за внимание!!!

