

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.34-006.6

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-92-97

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТУБУЛЯРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ КОМПОНЕНТОМ

*С.С. Тодоров, С.С. Тодоров (мл.), В.Ю. Дерibas,
А.С. Казьмин, Ю.М. Фомченкова*

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сергей Сергеевич Тодоров, sertodorov@gmail.com

Аннотация. Неоплазии тонкого кишечника встречаются крайне редко. Особое место занимают тубулярные аденокарциномы тонкого кишечника с нейроэндокринным компонентом, прижизненная диагностика которых сложна.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациента 61 лет, у которого после резекции тонкого кишечника была обнаружена тубулярная аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом.

Результаты. Морфоиммуногистохимическое исследование опухоли выявило тубулярную аденокарциному с нейроэндокринным компонентом (хромогранин А+, NSE+, альциан+) с инвазией в субсерозную основу.

Выводы. Тубулярная аденокарцинома тонкого кишечника с нейроэндокринным компонентом представляет редкое новообразование желудочно-кишечного тракта. Прижизненная патологоанатомическая диагностика опухоли кишечника должна включать морфологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое исследования с выявлением нейроэндокринных клеток опухоли и оценки злокачественного потенциала.

Ключевые слова: тонкий кишечник, аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом, морфология, гистохимия, иммуногистохимия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

A RARE OBSERVATION OF SMALL INTESTINAL TUBULAR ADENOCARCINOMA WITH A NEUROENDOCRINE COMPONENT

S.S. Todorov, S.S. Todorov (Jr.), V. Yu. Deribas, A.S. Kazmin, Y.M. Fomchencova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Sergey S. Todorov, sertodorov@gmail.com

Abstract. Neoplasia of the small intestine are extremely rare. A special place is occupied by tubular adenocarcinomas of the small intestine with a neuroendocrine component, the intravital diagnosis of which is difficult.

Materials and methods. The paper presents a clinical observation of a 61-year-old patient who after resection of the small intestine was found to have tubular adenocarcinoma with a neuroendocrine component.

Results. Morphoimmunohistochemical examination of the tumor revealed tubular adenocarcinoma with a neuroendocrine component (chromogranin A+, NSE+, alcian+) with invasion into the subserous base.

Conclusions. Tubular adenocarcinoma of the small intestine with a neuroendocrine component is a rare neoplasm of the gastrointestinal tract. *In vivo* pathoanatomical diagnosis of an intestinal tumor should include morphological, histochemical, immunohistochemical studies with the detection of tumor neuroendocrine cells and assessment of malignant potential.

Keywords: small intestine, adenocarcinoma with neuroendocrine component, morphology, histochemistry, immunohistochemistry

Неоплазии тонкого кишечника встречаются крайне редко и составляют не более 1,2 случая на 100 тыс. населения. Карциномы данной локализации могут быть представлены тубулярной аденокарциномой, нейроэндокринной опухолью и ненейроэндокринной опухолью. Тубулярные аденокарциномы

с нейроэндокринным компонентом тонкого кишечника занимают особое место в связи с особенностями клинического течения и прогноза заболевания [1, 2, 3, 4].

До настоящего времени оценка инвазивного потенциала, метастазирования, структурных особенностей тубулярных аденокарцином с нейроэндокринным компонентом тонкого кишечника остается малоизученной. Представляет большой научный интерес оценка роли эндокринных клеток вокруг опухоли, возможность возникновения карцином тонкой кишки на фоне желудочной метаплазии, дивертикула Меккеля, гиперплазии клеток Панета тонкого кишечника, болезни Крона [5, 6, 7, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести клинико-морфологический анализ редкого наблюдения тубулярной аденокарциномы тонкой кишки с нейроэндокринным компонентом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для работы была изучена история болезни и операционный материал больного с опухолью тонкого кишечника.

Из истории болезни установлено, что мужчина, 61 год, обратился с жалобами на частые спазмообразные боли в левых отделах живота, усиливающиеся после приема пищи, иногда изжогу, нарушение стула в виде чередования запоров с диареей, вздутие и урчание в животе, выраженную общую слабость, потерю массы тела на 7 кг за последние 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что заболевание началось 4 года назад, когда появилась тяжесть в животе, сопровождающаяся тошнотой, нарушением стула. За медицинской помощью пациент не обращался, самостоятельно принимал спазмолитики, ферментные, антисекреторные препараты. В декабре 2020 года в связи с усилением абдоминального болевого синдрома, частым возникновением запоров и диареи, больной обратился за помощью к гастроэнтерологу в клинику РостГМУ.

Больному в клинике было выполнено диагностическое рентгенологическое обследование органов брюшной полости, которое выявило признаки частичной тонкокишечной непроходимости, дивертикула Меккеля. В этой связи после врачебного консилиума хирургами было принято решение о выполнении операции в объеме лапаротомии, висцеролиза, резекции тощей кишки с анастомозом бок в бок, дренированием брюшной полости, удалением дивертикула Меккеля.

Операционный материал был отправлен в морфологический отдел клиники РостГМУ. Доставленный материал был представлен резецированным участком тонкой кишки длиной 14 см, периметром 6 см. На расстоянии 8 см от одного из краев резекции имелся язвенный дефект диаметром 0,6 см с утолщением стенки кишки в области язвы до 1 см, белесовато-желтоватого цвета, хрящевидной консистенции. Просвет кишки в области опухоли был резко сужен до 1 см в диаметре по типу «песочных часов». Отдельно был представлен дивертикул Меккеля размерами 1 × 1 см, серовато-розового цвета, слизистая оболочка тонкого кишечника была отечная розовая, стенка истончена до 0,2 см. На всем протяжении слизистая оболочка тонкого кишечника была умеренно складчатой, розового цвета.

Морфологическое исследование операционного материала тонкой кишки было выполнено в два этапа. На первом этапе было проведено рутинное патогистологическое исследование с окрашиванием микропрепаратов гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Хочкиссу с докраской альциановым синим, метенамином серебра.

Второй этап работы с биоматериалом представлял иммуногистохимическое исследование, которое выполнялось на иммуностейнере Link48 (Dako, Дания), с выявлением антител в опухоли к виментину, панцитокератину, CK7, хромогранину А, NSE (нейрон-специфической енолазе), индексу пролиферативной активности клеток Ki-67 (табл.).

Антитела, выявленные в опухоли

Название антитела	Производитель (фирма)	Клон	Происхождение антитела	Разведение
Ki-67	Cell Marque США	SP6	Rabbit monoclonal	1:100
Панцитокератин	Cell Marque США	AE1/AE3	Mouse monoclonal	rtu
Виментин	Cell Marque США	V9	Mouse monoclonal	rtu
CK7	Cell Marque США	OV-TL 12/30	Mouse monoclonal	1:200
Хромогранин А	Cell Marque США	LK2H10	Mouse monoclonal	1:300
NSE	Cell Marque США	MRQ-55	Mouse monoclonal	rtu

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование опухоли тонкого кишечника выявило особенности строения. В слизистой оболочке тонкого кишечника в области язвенного дефекта имелись комплексы аденокарциномы тубулярного строения с инвазивным ростом в подслизистую и мышечную оболочки с окружающей десмопластической реакцией стромы (рис. 1).

В отдельных местах отмечался инфильтративный рост неоплазмы в субсерозную основу тонкой кишки.

Тубулярные структуры были расположены отдельно друг от друга, отдельные из них были кистозно расширены, с развитием фиброзной ткани вокруг них.

В окраске по Хочкиссу с докраской альциановым синим в области опухоли имелись фокусы желудочной эктопии с ШИК + реакцией слизи, с участками кишечной метаплазии (альциан + слизь).

Опухолевые комплексы имели смешанный характер окрашивания слизи (ШИК + альциановый синий) (рис. 2).

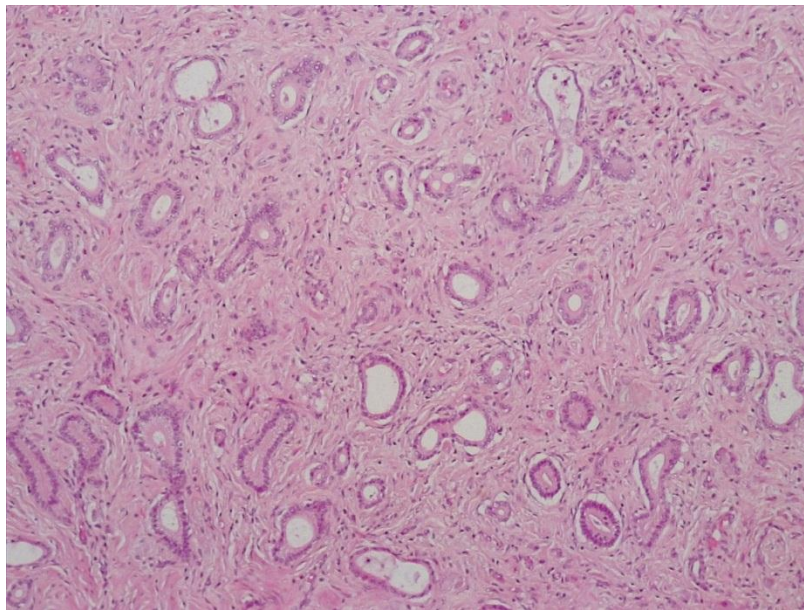


Рис. 1. Тубулярные структуры аденокарциномы прорастают мышечную оболочку тонкой кишки с выраженной десмопластической реакцией стромы. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 100$

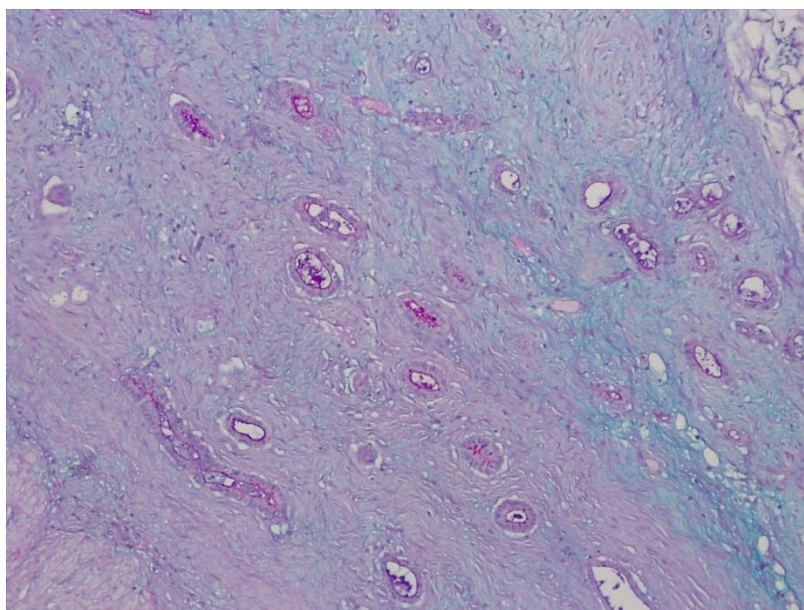


Рис. 2. В просветах тубулярных структур аденокарциномы хорошо видны скопления ШИК + местами альциан + слизи. ШИК-реакция с докраской альциановым синим. Увеличение $\times 100$

Иммуногистохимическое исследование опухоли выявило яркую экспрессию панцитокератина, негативную реакцию CK7 в опухолевых железах.

Среди клеток тубулярной аденокарциномы встречались группы клеток с резко выраженной цитоплазматической экспрессией нейрон-специфической эналазы, что наряду с экспрессией хромогранина А

указывало на наличие эндокринных клеток в структуре новообразования (рис. 3, 4).

Индекс пролиферативной активности Ki-67 в опухоли составил не более 2–3 %. В стенке дивертикула Меккеля имелись признаки неравномерной атрофии слизистой и мышечной оболочек, отек стромы.

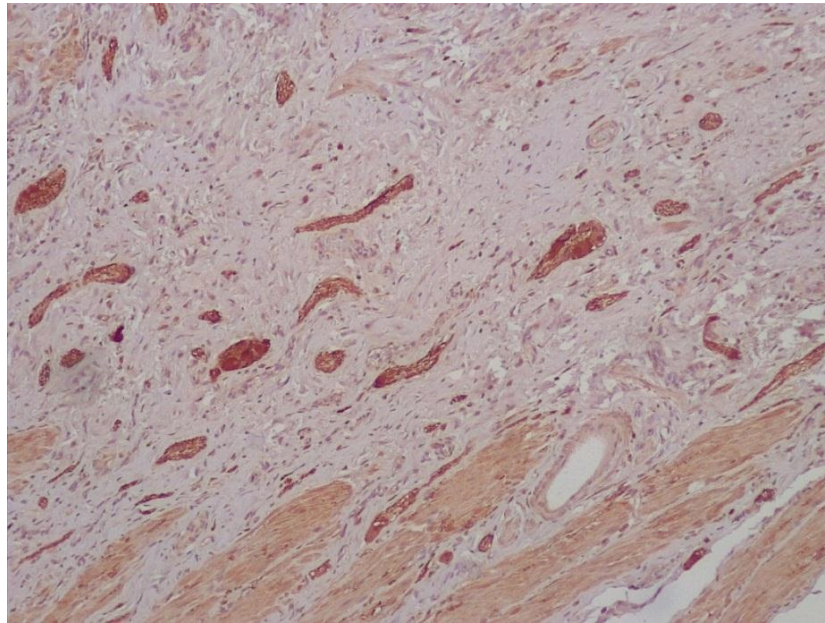


Рис. 3. Яркая экспрессия нейрон-специфической эналазы в цитоплазме опухолевых клеток тубулярной аденокарциномы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к NSE. Увеличение $\times 200$

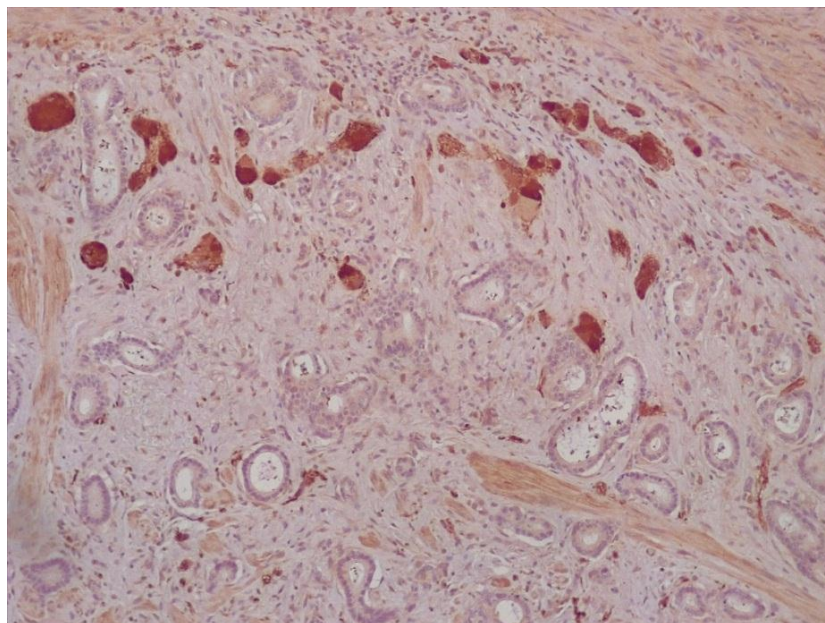


Рис. 4. Яркая экспрессия хромогранина А в цитоплазме опухолевых клеток тубулярной аденокарциномы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А. Увеличение $\times 200$

Приведенный клинический случай тубулярной аденокарциномы тонкого кишечника с нейроэндокринным компонентом у мужчины 61 года представляет собой редкую патологию и имеет клинические и морфо-иммуногистохимические особенности.

В клиническом течении заболевания у больного обращает внимание прогрессирующее нарушение стула в виде чередования запоров и диареи, астенизация, потеря массы тела, развитие частичной тонкокишечной непроходимости. Морфологическое исследование опухоли выявило наличие тубулярных железистых структур с окружающей десмопластической реакцией стромы, инвазией всех слоев, включая субсерозную основу тонкого кишечника.

Важно отметить, что вокруг опухоли имелись участки желудочной эктопии с наличием ШИК + слизи в просветах желез. В то же время железистые структуры аденокарциномы с нейроэндокринным компонентом содержали ШИК +, альциан + слизь, что указывало на нарушение секреторной активности клеток опухоли.

Иммуногистохимическое исследование тубулярных структур аденокарциномы тонкой кишки выявило наличие эндокринных клеток, экспрессирующих хромогранин А, нейрон-специфическую энолазу. Индекс пролиферативной активности Ki-67 не превышал 2–3 % ядер клеток, что свидетельствовало о низком злокачественном потенциале роста новообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разбор клинического наблюдения пациента 61 года, оперированного по поводу частичной тонкокишечной непроходимости, демонстрирует редкую и сложную для прижизненной клинической и патологоанатомической диагностики – тубулярную аденокарциному с нейроэндокринным компонентом.

Для патологоанатомической диагностики таких опухолей крайне важно использовать весь спектр морфологических, иммуногистохимических методов окрашивания, использование маркеров эндокринной дифференцировки клеток опухоли (нейрон-специфическая энолаза, хромогранин А), индекса пролиферативной активности Ki-67, а также состава слизи в опухолевых железах (ШИК-реакция с докраской альциановым синим).

Вероятно, в генезе аденокарциномы с нейроэндокринным компонентом тонкого кишечника имеют значение такие фоновые патологические процессы, как желудочная эктопия, нейроэндокринноклеточная гиперплазия, дивертикул Меккеля, однако эти вопросы требуют своего дальнейшего изучения с использованием молекулярно-генетических методов исследования [9, 10].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 4) нейроэндокринные опухоли тонкой кишки // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 133 (2). С. 10–16.
2. Shan B., Zhang Q., Li Y., Han F. Synchronous multiple carcinoma with small intestine and pulmonary neuroendocrine involvement: A case report. // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96 (45). P. e8623. doi: 10.1097/MD.00000000000008623.
3. Programmed cell death ligand-1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / E. Oktay, G.D. Yalcin, S. Ekmekci [et al.] // *J BUON*. 2019. Vol. 24 (2). P. 779–790.
4. PCSK2 expression in neuroendocrine tumors points to a midgut, pulmonary, or pheochromocytoma-paraganglioma origin / S.M. Remes, H. Leijon, T. Vesterinen [et al.] // *APMIS*. 2020. Vol. 128 (11). P. 563–572. doi: 10.1111/apm.13071.
5. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports / Z. Huang, W.D. Xiao, Y. Li [et al.] // *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21 (7). P. 2254–2259. doi: 10.3748/wjg.v21.i7.2254.
6. Ginori A., Lo Bello G., Vassallo L., Tripodi S.A. Amphicrine carcinoma of the ampullary region // *Tumori*. 2015. Vol. 101 (2). e70–2. doi: 10.5301/tj.5000254.
7. Microcarcinoid arising in patients with long-standing ulcerative colitis: histological analysis / S. Kanada, A. Sugita, T. Mikami [et al.] // *Hum Pathol*. 2017. P. 6428–6436. doi: 10.1016/j.humpath.2017.04.001.
8. Ampullary carcinosarcoma with osteosarcomatous, small cell neuroendocrine carcinoma and conventional adenocarcinoma components First report / P. Rao, S.S. Sikora, S. Narayanaswamy [et al.] // *Pathol Res Pract*. 2016. Vol. 212 (11). P. 1071–1075. doi: 10.1016/j.prp.2016.08.007.
9. Expression of CD133 in neuroendocrine neoplasms of the digestive tract: a detailed immunohistochemical analysis. Tohoku / K. Mia-Jan, J. Munkhdelger, M.R. Lee [et al.] // *J. Exp. Med*. 2013. Vol. 229(4). P. 301–309. doi: 10.1620/tjem.229.301.
10. Тодоров С.С. Микросателлитная нестабильность колоректального рака в детском возрасте (клиническое наблюдение) // *Онкологическая колопроктология*. 2017. Т. 7, № 1. С. 69–71. doi: 10.17650/2220-3478-2017-7-1-69-71.

REFERENCES

1. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev Yu.K., Dvornichenko V.V. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (message 4) neuroendocrine tumors of the small intestine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2015;133(2):10–16. (In Russ.).
2. Shan B., Zhang Q., Li Y., Han F. Synchronous multiple carcinoma with small intestine and pulmonary neuroendocrine involvement: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45):e8623. doi: 10.1097/MD.00000000000008623.
3. Oktay E., Yalcin G.D., Ekmekci S. et al. Programmed cell death ligand-1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J BUON*. 2019;24(2):779–790.
4. Remes S.M., Leijon H., Vesterinen T. et al. PCSK2 expression in neuroendocrine tumors points to a midgut, pulmonary, or pheochromocytoma-paraganglioma origin. *APMIS*. 2020;128(11):563–572. doi: 10.1111/apm.13071.
5. Huang Z., Xiao W.D., Li Y., Huang S., Cai J., Ao J. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case

reports. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(7):2254–2259. doi: 10.3748/wjg.

6. Ginori A., Lo Bello G., Vassallo L., Tripodi S.A. Amphicrine carcinoma of the ampullary region. *Tumori.* 2015;101(2):e70–2. doi: 10.5301/tj.5000254.

7. Kanada S., Sugita A., Mikami T., Ohashi K., Hayashi H. Microcarcinoid arising in patients with long-standing ulcerative colitis: histological analysis. *Hum Pathol.* 2017;6428–6436. doi: 10.1016/j.humpath.2017.04.001.

8. Rao P., Sikora S.S., Narayanaswamy S., Ghosal N., Kini D. Ampullarycarcinosarcoma with osteosarcomatous, small cell

neuroendocrine carcinoma and conventional adenocarcinoma components; First report. *Pathol Res Pract.* 2016;212(11):1071–1075. doi: 10.1016/j.prp.2016.08.007.

9. Mia-Jan K., Munkhdelger J., Lee M.R. et al. Expression of CD133 in neuroendocrine neoplasms of the digestive tract: a detailed immunohistochemical analysis. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2013;229(4):301–309. doi: 10.1620/tjem.229.301.

10. Todorov S.S. Microsatellite instability of colorectal cancer in childhood (clinical observation). *Onkologicheskaya koloproktologiya = Oncological coloproctology.* 2017;7(1):69–71. doi: 10.17650/2220-3478-2017-7-1-69-71. (In Russ.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Тодоров – доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Сергей Сергеевич Тодоров (мл.) – студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; todorov-00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4787-4031>

Виктория Юрьевна Дерibas – заведующая отделением патологической анатомии, ассистент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Pathology@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>

Андрей Сергеевич Казьмин – ассистент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; kazmin_as@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0934-3416>

Юлия Михайловна Фомченкова – ассистент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом второй квалификационной категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; juliahkravts@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2351-4931>

Статья поступила в редакцию 16.03.2022; одобрена после рецензирования 25.03.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Sergey S. Todorov – Doctor of Medical Sciences, Acting Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Morphological Department, pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Sergey S. Todorov (Jr.) – 4th year student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; todorov-00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4787-4031>

Victoria Yu. Deribas – Head of the Department of Pathological Anatomy, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Pathology@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>

Andrey S. Kazmin – Assistant of the Department of Pathological Anatomy, pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kazmin_as@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0934-3416>

Yulia M. Fomchenkova – Assistant of the Department of Pathological Anatomy, pathologist of the second qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; juliahkravts@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2351-4931>

The article was submitted 16.03.2022; approved after reviewing 25.03.2022; accepted for publication 30.05.2022.