

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН,
СПОРТЫН ЯАМ,
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

ЛХАГВАСҮРЭНГИЙН МАРАЛМАА

**ХОДООДНЫ НЕЙРОЭНДОКРИНЫ ХАВДРЫН ОНОШИЛГООНЫ
АСУУДАЛД**

Е 09120102 Эмгэг судлал

Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2017 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН,
СПОРТЫН ЯАМ,
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

ЛХАГВАСҮРЭНГИЙН МАРАЛМАА

**ХОДООДНЫ НЕЙРОЭНДОКРИНЫ ХАВДРЫН ОНОШИЛГООНЫ
АСУУДАЛД**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

Анагаах Ухааны доктор Д.Адилзаяа

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

Анагаах Ухааны доктор Д.Эрдэнэцогт

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

Анагаах Ухааны доктор, дэд профессор Б.Сувдаа

Улаанбаатар хот

2017 он

ТОВЧ АГУУЛГА

Түлхүүр үг: Ходоодны нейроэндокрины хавдар, Дарханхистохими, Ki67, CD56

Сэдвийн нэр: Ходоодны нейроэндокрины хавдрын оношилгооны асуудалд

Үндэслэл: Ходоодны нейроэндокрины хавдар нь ходоодны хавдруудаас тохиолдлын тоогоор цөөн ч, маш хурдан явцтай, эмнэлзүйн эмгэг судлалын шинж чанар нь тодорхой бус байдаг. Түүний эмгэг бүтэц зүйн өөрчлөлтийг судалсан судалгаа одоо хэр хийгдээгүй байгаа нь бидний судалгааны ажлын үндэслэл болж байна.

Зорилго: Ходоодны хавдрын урьтал эмгэг болон өмөнгийн улмаас авагдсан эдийг хистологийн аргаар ялган оношилж, Ki67, CD56 маркеруудаар нейроэндокрины хавдрыг илрүүлэх

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: Эргэмж судалгааны аргаар 2013-2016 онд ЭСҮТ-д ходоодны хорт хавдар түүний урьтал эмгэгээр оношлогдсон 70 тохиолдлыг хамруулсан. Судалгааг АШУҮИС-ийн Цөм лабораторид хийж гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан 70 тохиолдлыг ДЭМБ-ын эмгэг эд эс судлалын арга болон дарханхистохимийн аргаар ялган оношлоход 44 (62.9%) тохиолдол ходоодны булчирхайн эст өмөн, 11 (15.7%) тохиолдол ходоодны нейроэндокрины хавдар (gastric neuroendocrine carcinoma), 15 (21.4%) тохиолдолд бусад төрлийн хавдар тус тус оношлогдсон. Нийт 70 тохиолдлоос Ki67, CD56 маркеруудыг тодорхойлоход 11 тохиолдолд хүчтэй, дунд илрэлтэй будагдалттай буюу ходоодны нейроэндокрины хавдар илэрсэн байна.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамрагдсан нийт 3022 тохиолдлыг ДЭМБ-ын хистологийн ангиллаар ангилахад 2029 буюу 67.1% нь ходоодны өмөн хавдар, 8 буюу 0.26% нейроэндокрины өмөн оношлогдов.
2. Дарханхистохимийн Ki67, CD56 маркеруудаар ялган оношлоход нейроэндокрины хавдрын онош тохирсон 8, шинээр 3 тохиолдолд илэрч, нейроэндокрины хавдрын 11 (n=3022) тохиолдол буюу 0.36% илэрч байгаа бөгөөд бөөмийн өөрчлөлтийг "ImageJ" программд Ki67-н тоон үзүүлэлтийг үнэлэхэд 2-оос дээш хувиар тодорхойлогдов.

ABSTRACT

Keywords: Gastric neuroendocrine tumor, immunohistochemistry, Ki67, CD56

Subject: Diagnosing issue of the gastric neuroendocrine tumor

Background: Gastric neuroendocrine tumor can be characterized by a small number of cases of gastric cancer, with quick progress, and clinical signs and pathologic features are unclear. The research on its pathogenesis has not been done yet. Therefore we are forwarding to make a research on histopathology and gastric neuroendocrine tumor.

Objective: To identify the histological features of pathology and cancer, and diagnose neuroendocrine tumor by Ki67 and CD56 markers.

Material and Methods: We used retrospective method, 70 cases of gastric cancer were diagnostic for NCCM in 2013-2016. The study was conducted at the core laboratory of the MNUMS.

Results: We determined 70 patients with gastric cancer and of the 70 patients which diagnosed by diagnosis of WHO and immunohistochemistry 44 cases were 62.9% (adenocarcinoma), 11 cases were 15.7% (gastric neuroendocrine carcinoma) and 15 cases were 21.4% (other tumors and dysplasia). A total of 70 cases of Ki67 and CD56 markers were detected in 11 cases, with strong evidence of gastric or gastric neuroendocrine tumor.

Conclusion: 1. In all, 3022 cases were classified according to WHO histological classification, 2029 (67.1%) of adenocarcinoma, 8 (0.26%) cases of gastric neuroendocrine tumor.

2. We diagnosed and determined the gastric neuroendocrine tumor by Ki67 and CD56 markers of immunohistochemistry and figured out 11 (n=3022) (0.36%) cases which showed a strong positive reaction. Then we evaluated the nucleus change by "ImageJ" software Ki67 labeling index neuroendocrine tumor was more than 2%.

ГАРЧИГ

ТОВЧ АГУУЛГА	1
ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
УДИРТГАЛ	8
Судалгааны ажлын үндэслэл	8
Судалгааны ажлын зорилго	9
Судалгааны зорилт	9
Судалгааны ажлын шинэлэг тал	9
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	10
А. Хэвлэн нийтлүүлсэн илтгэлүүд	10
Б. Судалгааны ажлаар хэвлэн нийтлүүлсэн өгүүлэл	11
Судалгааны ажлын ёс зүйн асуудал	11
Судалгааны ажлын бүтэц, хэмжээ	11
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	12
1.1. Ходоодны бичил бүтэц зүй, түүний онцлог	12
1.2. Ходоодны эмгэг өөрчлөлтүүд	13
1.3. Ki67 (MiB-1) маркер түүний оношилгооны ач холбогдол	20
1.4. CD56 (1B6; 123C3) маркер түүний оношилгооны ач холбогдол	20
1.5. Ходоодны нейрозэндокрины хавдрын тухай	21
1.6. Ходоодны хорт хавдрын ангилал	23
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	26
2.1. Судалгааны загвар	26
2.2. Судалгааны ажлын хүрээ ба түүвэр	26
2.3. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	26
2.4. Судалгааны материал цуглуулсан аргууд	27

2.5. Судалгааны ажлын арга зүй	27
2.5.1. Эдийн шинжилгээний аргууд: Дурангийн биопси	27
2.5.2. Эдийн шинжилгээний арга зүй	27
2.5.3. Ходоодны өмөнг судлах эд судлалын арга аргачлал	29
2.5.4. Дарханхистохимийн шинжилгээ	29
2.5.5. "ImageJ" программын тухай	33
2.6. Үр дүнгийн статистик боловсруулалт	34
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	35
3.1. Судалгаанд хамрагдагсдын нас, хүйсний байдлыг судалсан дүн	35
3.1.1. Судалгаанд хамрагдагсдыг насны бүлгээр харуулсан дүн	35
3.1.2. Судалгаанд хамрагдагсдын хүйсээр харуулсан дүн	37
3.2. ДЭМБ-ын эмгэг эд эс судлалын аргаар ангилсан дүн	38
3.3. Дарханхистохимийн аргаар ходоодны нейроэндокрины хавдар оношлогдсон дүн	39
3.4. Ходоодны нейроэндокрины хавдрын бичил зураглалын дүн	42
3.4.1. Ходоодны хорт хавдрын хистологи болон дарханхистохимийн бичил зураглал.....	42
3.4.2. "ImageJ" программын дүн	44
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭЛЦЭМЖ	46
4.1. Ходоодны салстын эмгэг бүтэц зүйн илрэл	46
4.2. Дарханхистохимийн аргаар илрүүлсэн дүн	48
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	
НОМЗҮЙ	
ТАЛАРХАЛ	
ХАВСРАЛТ	

НОМ ЗҮЙ

1. Curado M P, Edwards B, Shin H R , Strom H, Ferlay J, Heanue M, Boule P. Cancer Incidence in Five Continents Vol IX. IARC Scientific Publication No.160
2. Parkin, Donald Maxwell. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. International Journal of Cancer 2006;118(12):3030-3044
3. Loona P, Franzen L, Sipponen P, Domellof L. Helicobacter pylori, N-methyl-N'-nitrosoguanidine, and bile modulate gastric cell kinetics in experimental cancer. Virchows Arch 2001; 439: 653-660.
4. Хавдар Судлалын Статистикийн тайлан Мэдээ: 1995-2007. Хорт хавдрын өвчлөл, нас баралт. <http://www.cancer-center.gov.mn/index.php?cid=41>.
5. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Ранний рак верхних отделов пищеварительного тракта. Consilium medicum. 2002. Прил. "Диспепсия". С.13-18(5).
6. Bode C. Vergani G. Helicobacter pylori stimulates proliferation of Morris hepatoma (MH 1 Cl 7795) cells. Acta Gastroenterol. Belg. 1993.Vol.56.P.69
7. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bigham S, Palli D, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Journal of the National Cancer Institute. 2006 Mar 1;98(5):345-54. PMID:16507831
8. Амгаланбаатар Д. Хүний биеийн эрүүл анатоми
9. Цолмон Д, Тунгалаг Ц. Гистологийн сурах бичиг-2.
10. Kondo K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma6 Gastric cancer: officinal journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association6 2002;5(1):16-22. PMID:12021855
11. Tan B, Luo H-Q, Xu H, Lv N-H, Shi R-H, Luo H-S, et al. (2017) Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori-associated gastritis: A prospective, multicenter, randomized clinical trial. PLoS ONE 12 (4): e0175625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175625>
- 12.Цолмон Д. Хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцоо. Гистологийн сурах бичиг. 2007:135-6.
13. Kloppel G, Couverlard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilson O, Scarpa A, Scooazec JY, Wiedenmann B8 Papotti M, Rindi G (2009) ENETS Consensus Guidelines for the standards of Care in Neuroendocrine Tumors: toward a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. neuroendocrinology 90:162-166.
- 14.Энхдолгор Г, Долгор Л, Бира Н, Баярмаа Н..Хоол боловсруулах эрхтний эмгэг. 2003.p.142-199
15. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Ранний рак верхних отделов пищеварительного тракта. Consilium medicum. 2002. -Прил. "Диспепсия". С. 13-18.
16. Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической нистохимии. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004; 1 (внеочередной вып.): 114-125.

17. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. Proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:364-371.
18. Галцог Л, Адилзаяа Д, Туул Б, Батбаяр Х, Эрдэнэцогт Д, Сүрэн О, Цэнгэлмаа Ж, Одбаяр Г. Ерөнхий эмгэг судлал. 2 дахь хэвлэл. Улаанбаатар: АШУҮИС-ийн Эрхэс;2014. х. 79-86, 112-147.
19. Lauwers GY, Grant LD, Sott GV, Carr NJ, Sobin LH. Spindle cell squamous carcinoma of the esophagus: analysis of ploidy and tumor proliferative activity in a series of 13 cases. *Human pathology*. 1998 Aug;29(8):863-8. PMID: 9712430
20. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 4: 38-50.
21. Koppel G, Perren A, Heitz Pu (2004) The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 1014:14-28).
22. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH (2000) Histological typing of endocrine tumours, 2nd edn. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin.
23. Bosman F, Caeneiro F, Hruban R, Theise N (2010) WHO Classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon.
24. Гэрэлээ Х, Самбуунүрэв Д, Туул М. Лимфомийн эд судлалын орчин үеийн оношилгоо. 2015: p48.
25. Japanese Gastric Cancer Association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edn. *Gastric Cancer* 1:10-34.
26. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley, New York.
27. Wittekind C, Greene F, Hutter RVP, Sobin LH, Henson DE (2003) TNM supplement: a commentary on uniform use, 3rd edn. Wiley, New.
28. Эрүүл мэндийн хөгжлийн үндэсний төв."Эрүүл Мэндийн Үндэсний Статистик мэдээлэл" 2007-2010.
29. Хавдар Судлалын Үндэсний Төвийн Эрдэм Шинжилгээ, Сургалт Мэдээлэлийн Алба (Тайлан мэдээ 2012-2016он).
30. Morson, B.C., Jass, J.R Precancerous lesions of the Gastrointestinal tract. A Histological classification. 1985.
31. Parkin DM, Bray E, Felay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74.
32. Батбаатар Г, Цогтсайхан С, Чимидцэрэн С, Баттогтох Ч. Дархлаа судлал. Улаанбаатар. 2011:561-582.
33. Цогтсайхан С, Түвшинжаргал Ц, Дулмаа Н,,, нар. Хавдрын маркеруудын клиник хэрэглээ. Улаанбаатар: Улсын Хавдар Судлалын Үндэсний Төв; 2001.
34. Отгон Б. Физиологийн үндэс. Улаанбаатар. 2009; Мөнхийн үсэг:89-91.
35. Nadji M, Nassiri M, Morales A: Efficient Tumor Immunohistochemistry. A Differential Diagnosis-Driven Approach. ASCP Press 2006.
36. Нацагдорж Б, Туяа Х. Эмгэг эд, эсийн шинжилгээний зарим арга 1998он: х19-47
37. Hoppe P. Mittermayer A. Anforderungen fuer Immunhistochemie Institute fuer Pathologie; 01/09; 2009.
38. Нарантуяа.Д Галцог.Л. Эмгэг эд эс судлалын лабораторийн технологи ба гистохимийн будгийн аргууд. Мөнхийн үсэг. 2012:89-101.

39. Corporate D. immunohistochemical(IHC) staining methods. Education guide fifth edition.
40. Самбуупүрэв.Д , Уранчимэг.Д. Иммуногистохимийн аргаар эд будаж шинжлэх нь Улаанбаатар. 2010; х1-15, 56-78
41. Баярмаа Э. “Төвөнхийн эрт өмөнгийн эмгэг судлалын оношзүйн асуудалд”. АУ-ны докторын зэрэг горилж бичсэн тезис 2006.
42. National cancer institute. Cancer Statistics 2017.
43. Самбуупүрэв Д. “Монголд зонхилон тохиолддог хорт хавдрын эрт үеийн онош зүй” 2002: х23-31, 45-46-53.
44. Нямдаваа П. Ийлдсэнд илрэх хавдрын маркерууд, тэдгээрийн эмнэлзүй, тархварзүйн ач холбогдол. Монголын Анагаах Ухаан. 1999;2(2):17-22.
45. Галцог Л. “Үзүүлбэрт эмгэг судлал” 2002 дэд дэвтэр: х458-576, 613-625.
46. Юрин А.Г, Ковальский Г.Б. Исследование пролиферативной активности по экспрессии антигена Ki67 в одиночных и множественных синхронных эпителиальных опухолях толстой кишки. Архив патологии, 2005, том 32, №4 стр 38-43.
47. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H (1984) Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 J Immunol 113:1710-1715.
48. Boo YJ, Park SS, Kim JH, Mok YJ, Kim SJ, Kim CS (2007) Gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. J Surg Oncol 95:110-117.
49. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, Namaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Taniguchi H, Shirao K (2011) Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. Gastric Cancer 14:161-165
50. Kim KM, Kim MJ, Cho BK, Choi SW, Rhyu MG (2002) Genetic evidence for the multi-step progression of mixed glandular-neuroendocrine gastric carcinomas. Virchows Arch 440:85-93.
51. Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim KC, Kim MG, Jeong JW, Kim BS (2010) Typical carcinoids and neuroendocrine carcinomas of stomach: differing clinical courses and prognoses. Am J Surg 200:328-333.
52. Brinke LF BN, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, Liu-Ambrose T. Neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinomas: correlation with tumor stage and expression of CD56. Pathol oncol Res 10:47-51.