



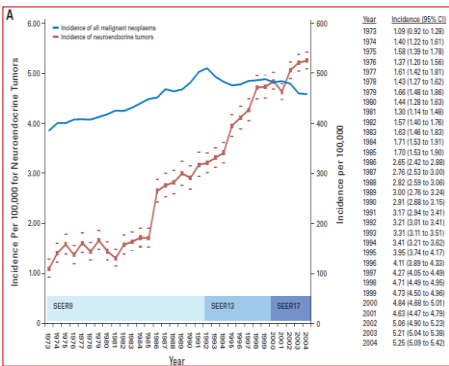
ГУРЕВИЧ Л.Е.

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ МОНИКИ
ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО, Д.Б.Н., ПРОФЕССОР

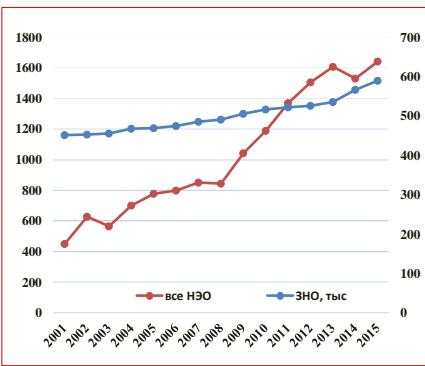
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21
апреля 2018 года, г. Казань

Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: проблемы и ошибки

**Рост заболеваемости ЗНО/НЭО в США
(данные 1973-2004 гг)***



**Рост заболеваемости ЗНО/НЭО
в РФ (данные 2001-2015 гг, абс.)****



*Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), US population
1974-2005 Modlin et al., Lancet Oncol. 2008

**Данные Гос. Ракового регистра предоставлены по запросу
МО.ЛНЭО в 2016 г.

! **Заболеваемость НЭО растет быстрее
общей заболеваемости других типов ЗНО**

Слайд предоставлен Ларичевой И.В. (Отделение создания и внедрения ИАК в систему специализированной медицинской помощи Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения (НИИ ОИЗ). www.madnet.ru

Драматический скачок в распространении НЭО за последние 4 десятилетия

(Roxanne Nelson. Dramatic Jump in Incidence of NETs Over Past 4 Decades. Roxanne Nelson, BSN, RN. JAMA Oncology, 27, 2017).

«Когда-то НЭО считались редкими опухолями и им уделяли мало внимания. Исследования, проведенные Dasari с коллегами оставляют эти представления в прошлом и служат призывом к действию» (Памела Л. Кунц, Стэнфордский университет, Калифорния) .

Dasari et al. (2017 г) проанализировали 64 971 случаев НЭО:

- * число НЭО всех локализаций постоянно увеличивается: от 15-кратного увеличения НЭО желудка до 2-кратного - НЭО слепой кишки.
- * в возрастной группе 50-64 лет заболеваемость увеличилась в 8 раз, в более молодых возрастных группах - в 3 раза

(Dasari et al. JAMA Oncol. April 27, 2017, E1-E8)

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

**Важнейшее условие успешного решения проблемы
поздней или неверной диагностики
нейроэндокринных опухолей – это
мультидисциплинарный подход и обследование
пациентов с нейроэндокринными опухолями у
специалистов и в специализированных центрах!!!**

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Доступ к специализированной помощи улучшает результаты лечения пациентов

- Лечение в мультидисциплинарных центрах связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО.
- Медиана выживаемости пациентов с метастатическими НЭО средней кишки, получавших лечение в специализированных центрах (**Uppsala Center, Швеция; Moffitt Cancer Center, США**) более чем **в 3 раза выше**, чем медиана выживаемости пациентов с НЭО в базе SEER(США)



* 1. Yao JC, et al. J. Clin/ Oncol/ 2008;26:3063-3072
 2. Oberg K. Oral presentations at ENETS, CCNETS and NANETS, 2008
 3. Strosberg J/ Poster presented at ASCO G1 2008

Соматулин® Аутожелъ® 120 мг достоверно увеличивает медиану ВВП у пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки по сравнению с плацебо: медиана 61,5 месяца



E. Wolin, M. Pavel et al. Final progression-free survival analyses for lanreotide autogel/depot 120 mg in metastatic, enteropancreatic neuroendocrine tumors: the CLARINET extension study ASCO Annual Meeting, Чикаго, США, 2-6 июня, 2017

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Ошибки, с которыми мы чаще всего сталкиваемся при диагностике НЭО:

- ❖ «Рак» вместо «нейроэндокринная опухоль» и наоборот
- ❖ Неправильное использование терминов «карциноид» и «НЭО»
- ❖ Неправильное определение Grade
- ❖ Неправильное сочетание в диагнозе Grade и степени дифференцировки, например «нейроэндокринный рак Grade I»
- ❖ Любой другой диагноз

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Нейроэндокринные опухоли

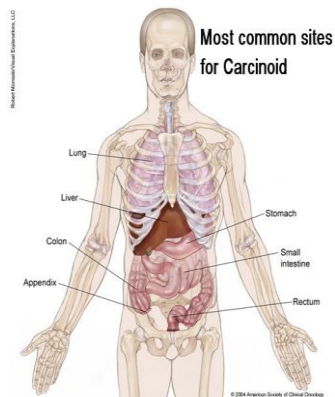
могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки:

- органах пищеварительного тракта (60,9%)
- легких (27,4%)

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, Modlin I.M. et al., 2007)

в сумме 88,3%

- тимусе
- молочной железе
- щитовидной и паращитовидной железах
- почках
- яичниках
- простате
- печени
- коже
- гортани
- трахее
- и других органах



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

K. Öberg. «Более половины НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии»

Основные причины ошибок или поздней диагностики нейроэндокринных опухолей

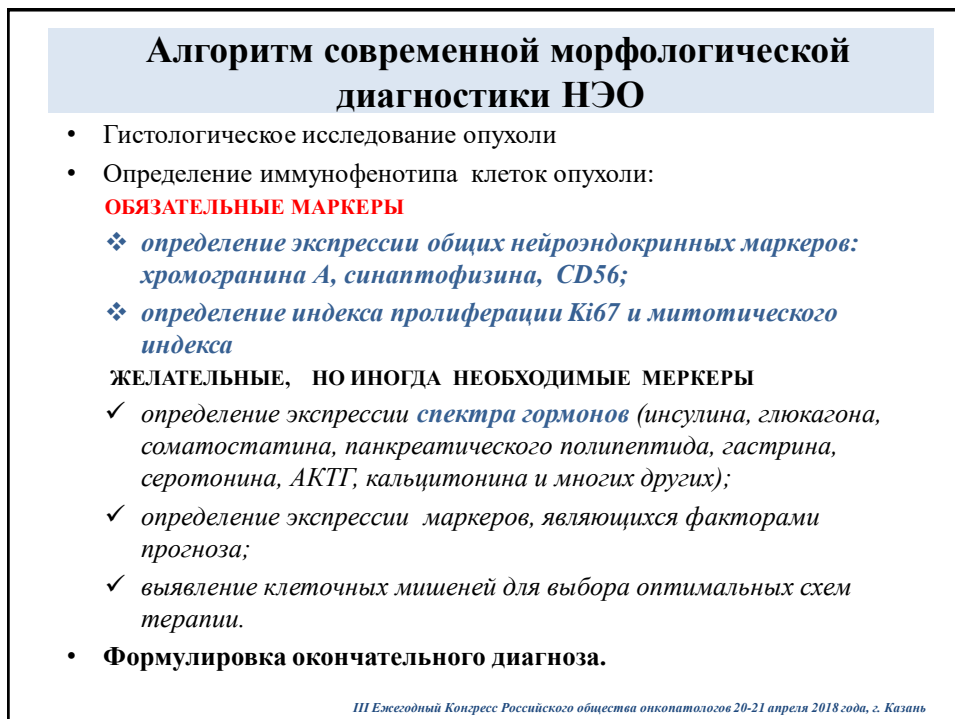
- ❖ Недостаточная информированность специалистов первичного звена, в результате чего от начала заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 5-7 лет.
- ❖ Неумение распознать комплекс клинических симптомов и во многих случаях скудная клиническая информация о пациенте
- ❖ Неправильная трактовка результатов исследований и жалоб пациентов
- ❖ Сложности при определении локализации НЭО
- ❖ Большое разнообразие и широкий спектр НЭО - по типу, строению, степени злокачественности
- ❖ В многих случаях недооценка злокачественного потенциала НЭО

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

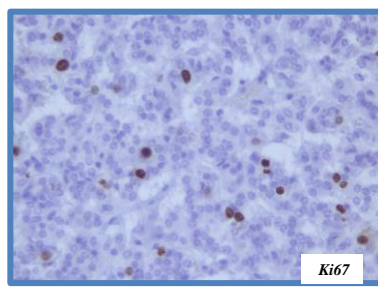
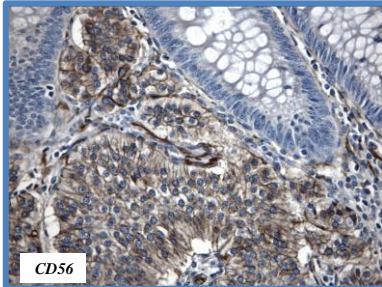
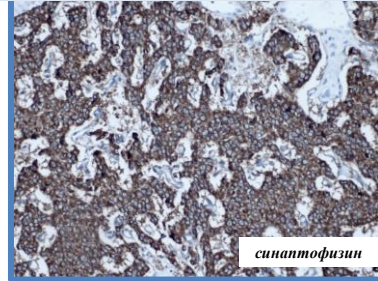
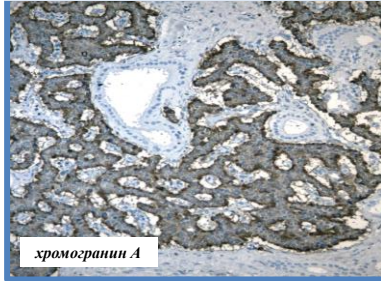
Основные гиперфункциональные синдромы при НЭО

Тип опухоли/синдром	Основной гормон	Злокачественные (%)	Преимущ. локализация	Другие органы
Инсулинома (синдром гипогликемии) триада Уиппла, нейрогликопения	Инсулин	5-20	ПЖ	Очень редко
Гастриннома (синдром Золлингера-Эллисона): рецидивирующие язвы, диарея	Гастрин	>90 (ПЖ)	ПЖ, 12 пк	Желудок, брыжейка, кишечник
Карциноид (карциноидный синдром): приливы, диарея, бронхоспазм, поражение сердца	Серотонин	100	Тонкий кишечник	Толстый кишечник (в т.ч. аппендикс), легкие
Випома (синдром Вернера-Моррисона): диарея, электролитные нарушения	ВИП (VIP)	75-100	ПЖ	Редко
Глюкагонома (синдром Маллисона): некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет	Глюкагон	50	ПЖ	Редко
Соматостатинома: сахарный диабет, желчно-каменная болезнь	Соматостатин	50	ПЖ	12-пк
АКТГ-продуцирующие (экт. синдром Кушинга)	АКТГ	75-100	Легкие, бронхи	ЖКТ, тимус, ЦЖ

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

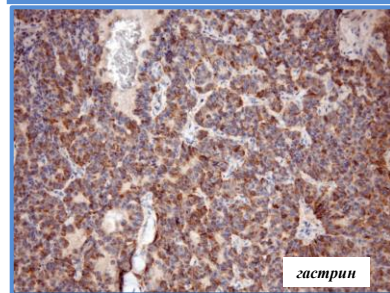
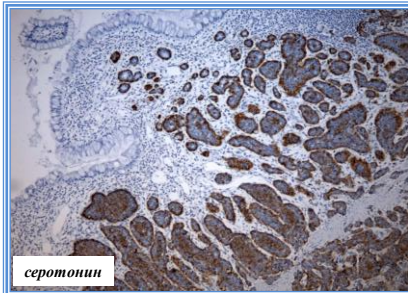
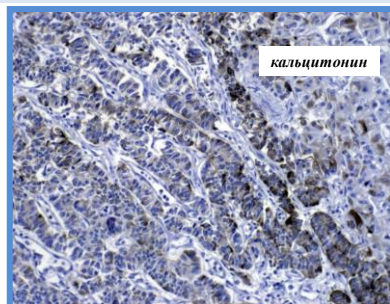
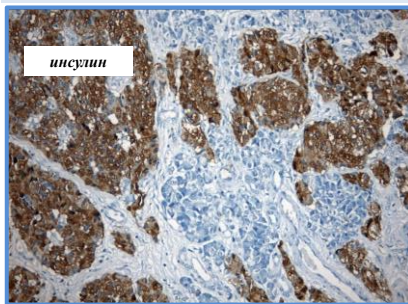


ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ МИНИМАЛЬНЫЙ НАБОР МАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НЭО



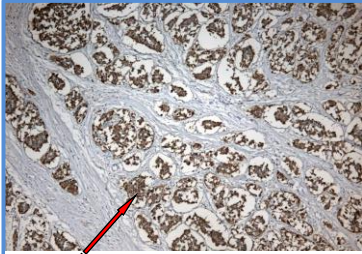
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

РАСШИРЕННАЯ ПАНЕЛЬ МАРКЕРОВ

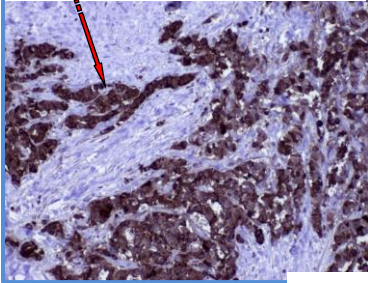


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

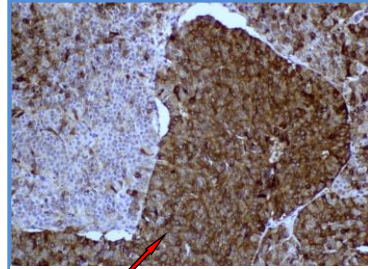
**Соматостатиномы 12-ти перстной
кишки и поджелудочной железы**



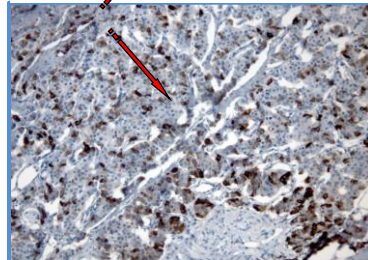
соматостатин



АКТГ-омы легкого и слепой кишки



АКТГ



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

**Современные
классификации НЭО
(различия и противоречия)**

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ (ВОЗ, 2010 г., рекомендации ESMO) <small>World Health Organization Classification of Tumours. Classification of Tumors of the Digestive System, Fourth Edition, Volume 3, 2010.</small>		
Классификация	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G1 (карциноид)	<2	≤2 (3)
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G2 (карциноид)	2-20	3-20 (15)
Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (NEC) НЭК G3 (крупноклеточный или мелкоклеточный тип)	>20	>15-20
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)	любой	любой

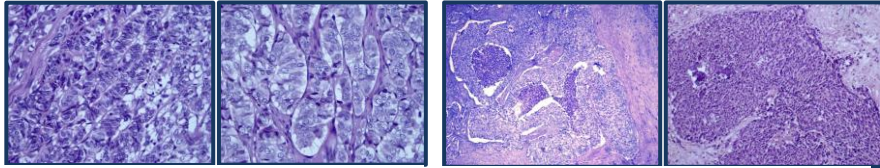
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Новая концепция классификации НЭО ПЖ (ВОЗ, 2017 г)
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, НЭО (NET) G1, G2, G3
Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы G3 (NEC G3), мелкоклеточный и крупноклеточный варианты
Смешанная карцинома (MiNEN)

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

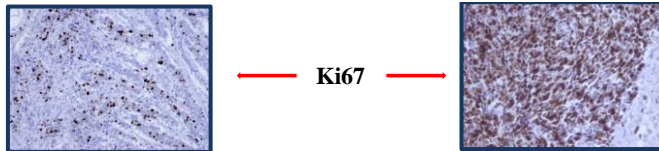
Гистологические и генетические особенности, позволяющие дифференцировать НЭО ПЖ G3 и НЭК ПЖ G3

Орган	Тип	Ki67	p53	TP53	RB1	SSR2A	ATRX	DAXX
ПЖ	ВД НЭО (NET) G3	21-36	0	0	0	78	11	33
ПЖ	НД НЭК (NEC) G3	21-90	75	67	45	8	0	0



Высокодифференцированная морфология ВД НЭО (NET) G3

Низкодифференцированная морфология НД НЭК (NEC) G3



Konukiewitz B. et al. Mod Pathol (2017), 30 (4) , p.587-598; Yachida et al. Am J Surg Pathol (2012), 36, 173

Классификация и дифференциальная диагностика НЭО легкого и тимуса (WHO, 2015)

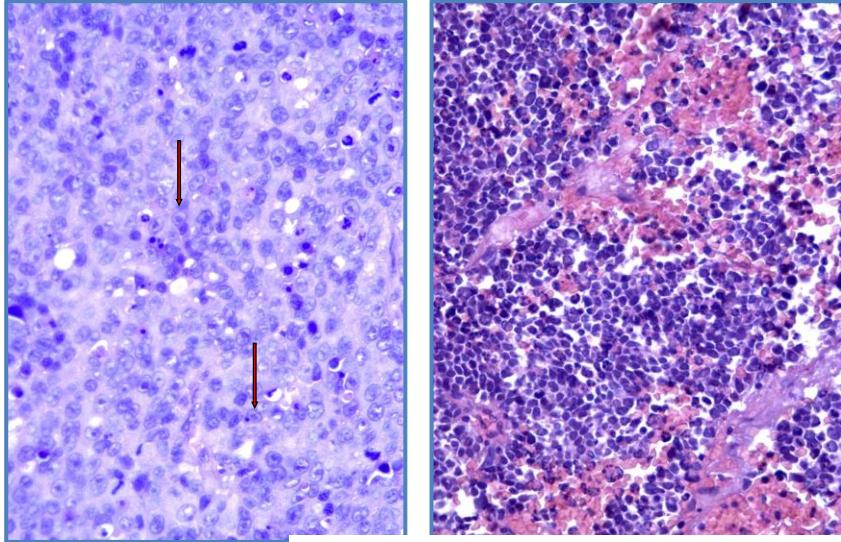
Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC: 2015

Критерий	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
Митозы	0-1	2-10	>10 (сред. 70)	>10 (сред. 80)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да	да
Индекс Ki-67	< 5%	< 20%	40-50%	50-100%



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

**Особенности строения низкодифференцированных НЭЖ:
крупноклеточный и мелкоклеточный варианты**

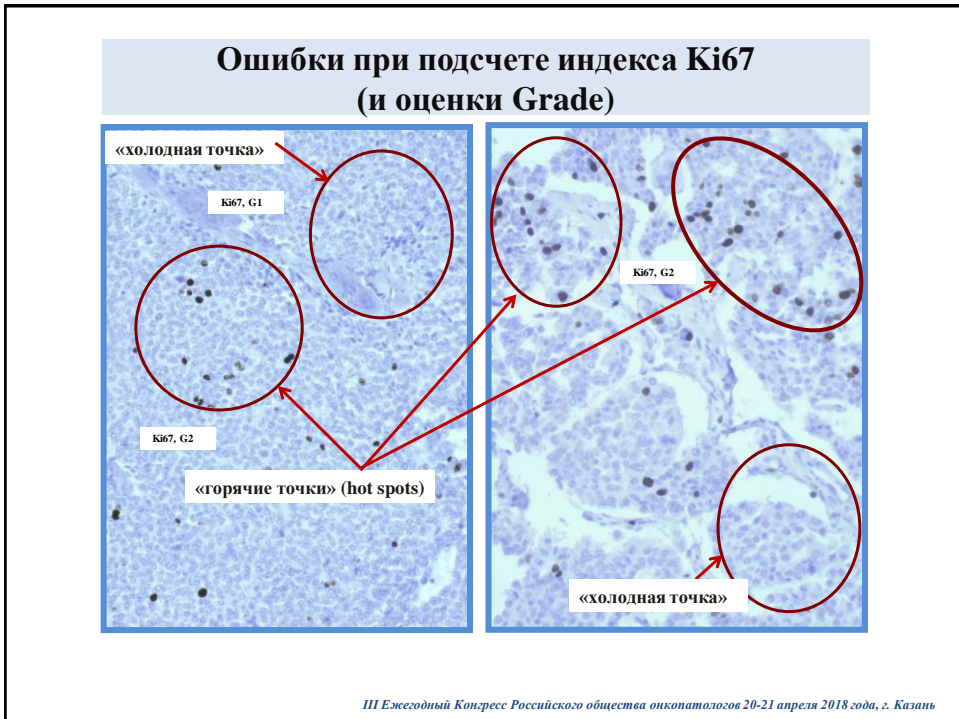
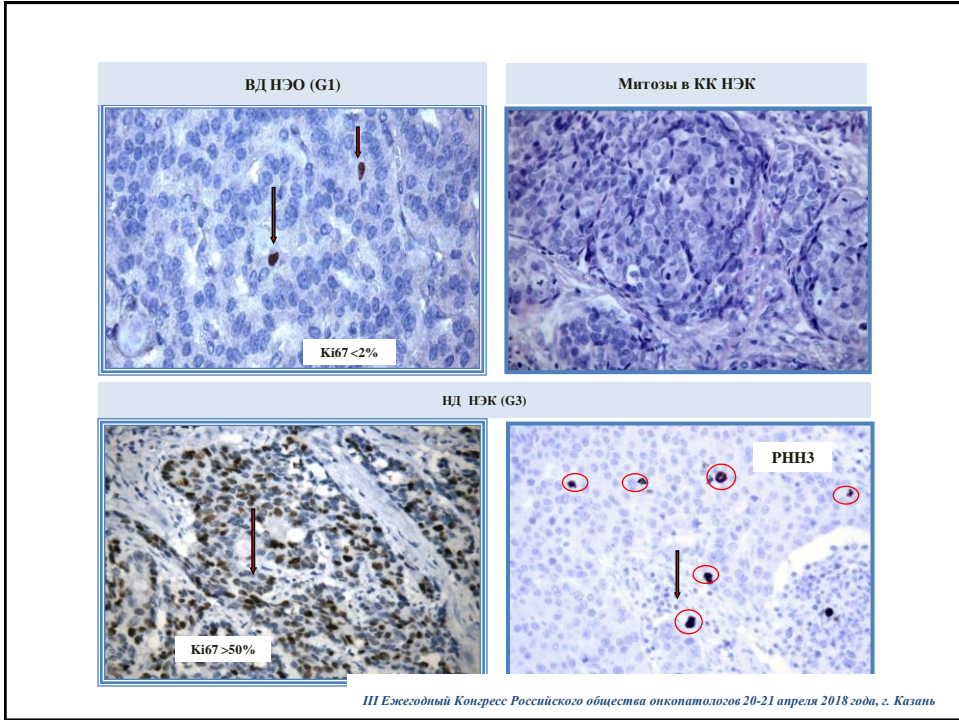


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Степень злокачественности или биологический потенциал опухоли – это важнейший критерий прогноза выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями, по которому **высокодифференцированные** нейроэндокринные опухоли (G1 и G2) кардинально отличаются от **низкодифференцированных** нейроэндокринных карцином (G3)



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

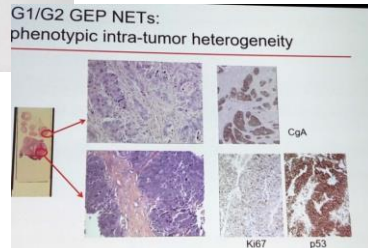


J-Y Scoazec (Paris).

GEP NET classification: G1 and G2 - how significant is tumor heterogeneity.

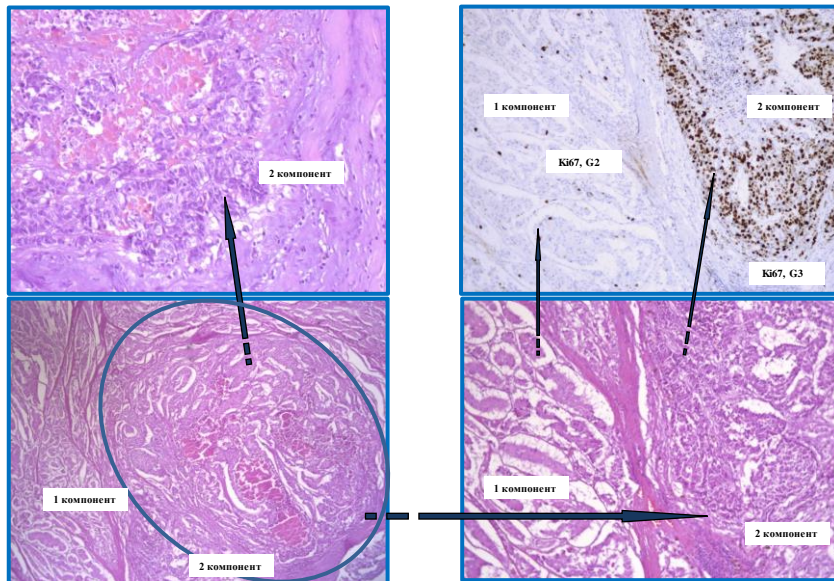
**G1/G2 GEP NETs:
grade heterogeneity**

- WHO grade is based on the combination of morphological differentiation and proliferative capacities
- Cases of « combined » well- and poorly-differentiated GEP NETs are exceptional
- Proliferative capacities (ENETS grade) are often heterogeneous



15th ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. Barcelona, Spain, 7-9 Mars 2018.

Внутриопухолевая гетерогенность: оценка степени злокачественности 2-х компонентных опухолей, НЭО ПЖ G2 и G3



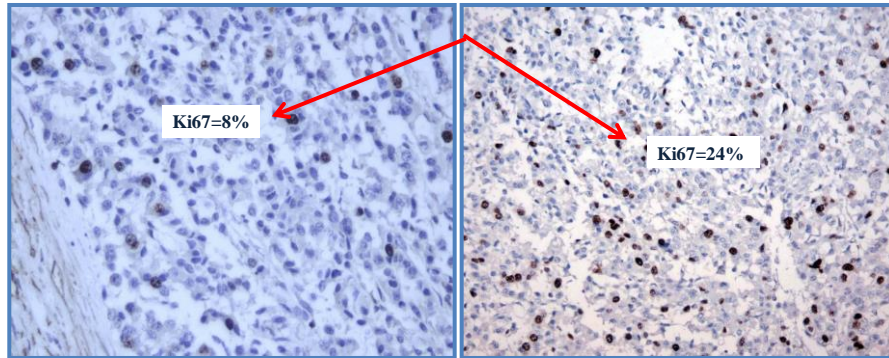
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Изменение пролиферативной активности высокодифференцированных НЭО ПЖ при прогрессировании и/или под воздействием терапии

Пациентка С. Опухоль ПЖ удалена в 2006 г. Индекс Ki67=8%.

Метастазы в печень удалялись через 2, 3, 5 и 6 лет;

при этом индекс Ki67 в метастазах постепенно увеличивался: 8%-10,5%-14%-17,5%-24%, соответственно



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

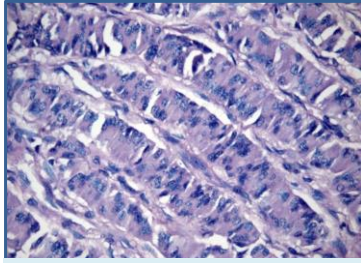
ТИПОВЫЕ ОШИБКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КАРЦИНОМ GRADE 3



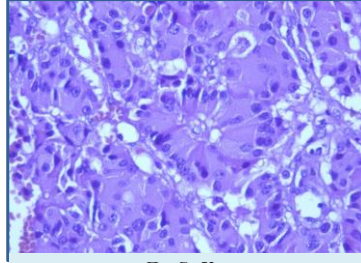
1. Диагноз **крупноклеточных нейроэндокринных карцином легкого, желудка и толстого кишечника и крупноклеточных низкодифференцированных не-эндокринных раков этих органов без иммуногистохимического исследования поставить нельзя!!**
2. Ошибки иногда возникают при дифференциальной диагностике между веретенноклеточными (CD117-позитивными) **мелкоклеточными нейроэндокринными опухолями желудка и толстого кишечника и веретенноклеточными GIST этих органов**

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

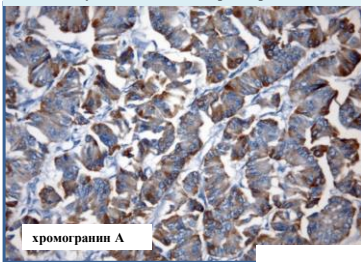
**ВД НЭО больших размеров, где был поставлен диагноз
«высокодифференцированная аденокарцинома ПЖ»**



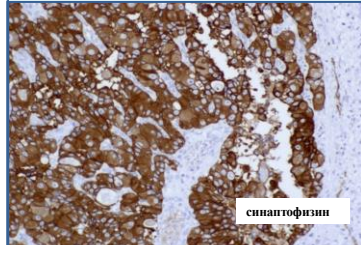
П-г Б., 62 г
НФ опухоль хвоста ПЖ, размером 12 см



П-г С., 52 г
НФ опухоль хвоста-тела ПЖ, размером 13 см



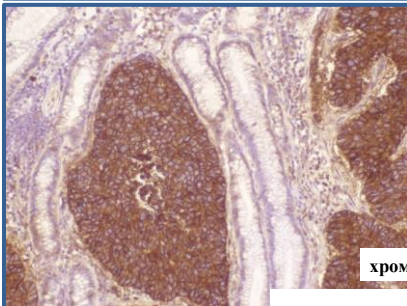
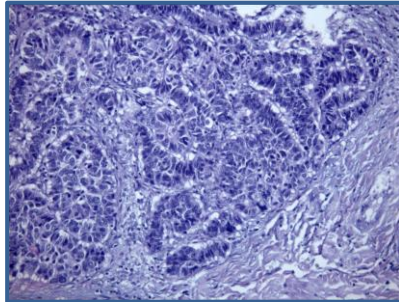
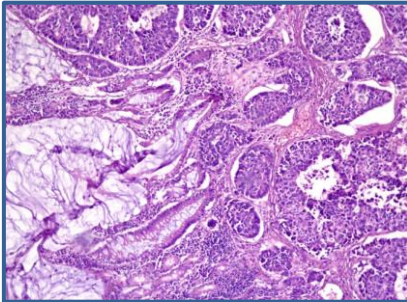
хромогранин А



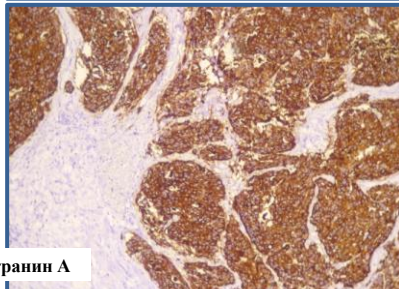
синаптофизин

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

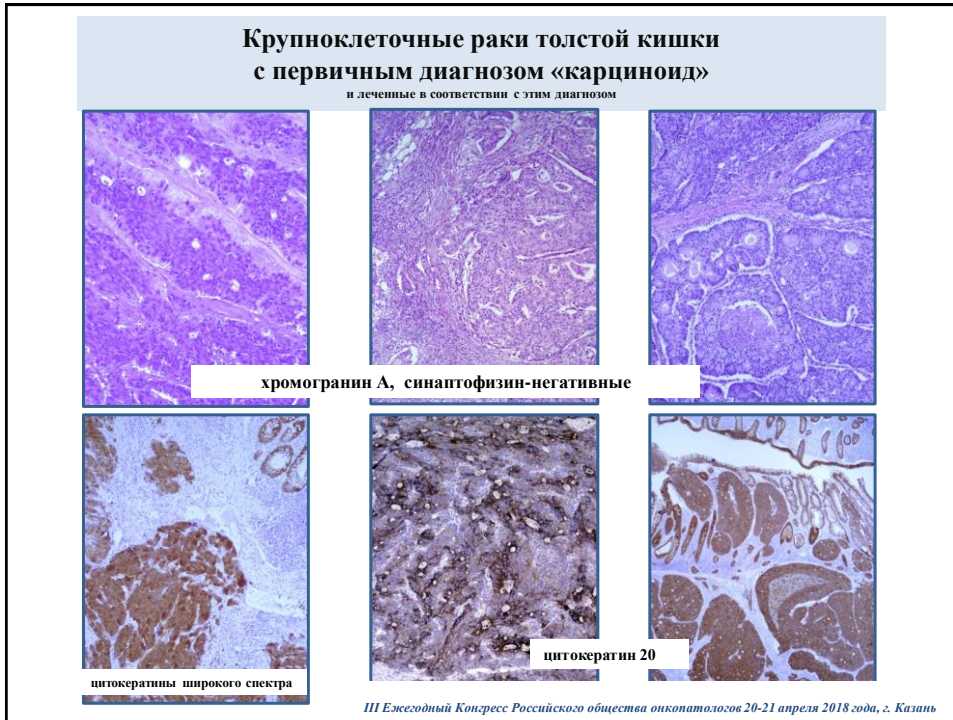
**Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы желудка
с первичным диагнозом «рак желудка»**



хромогранин А



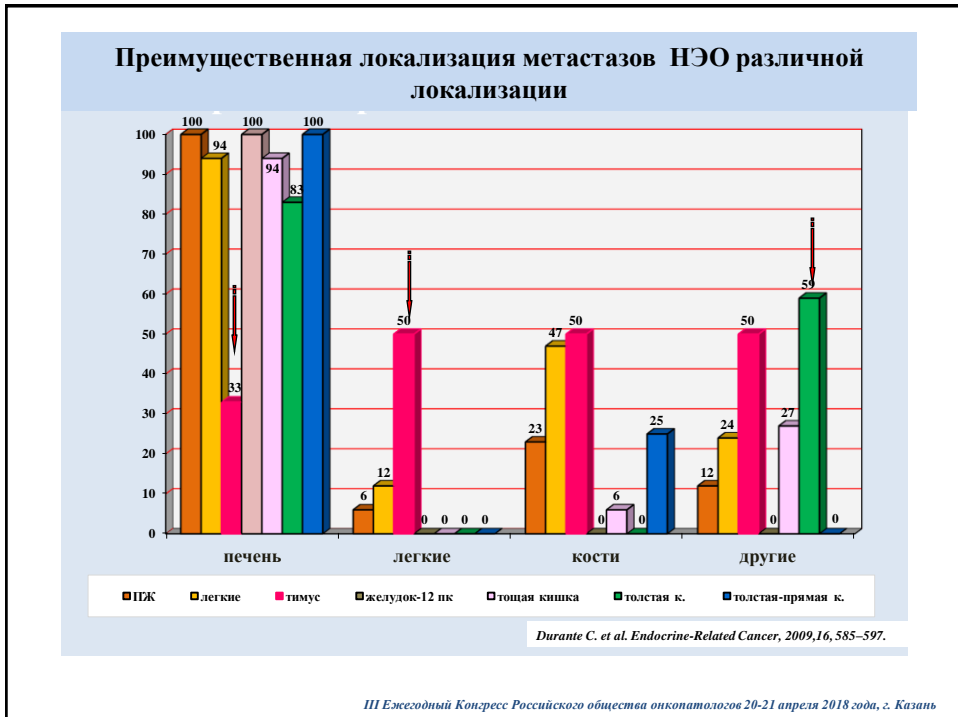
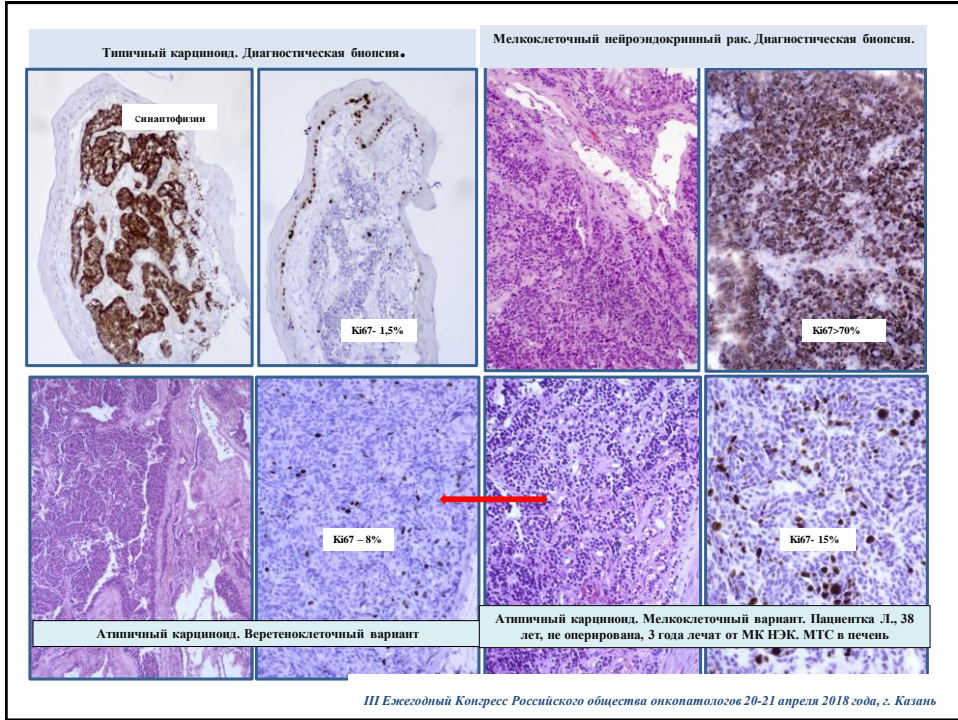
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань



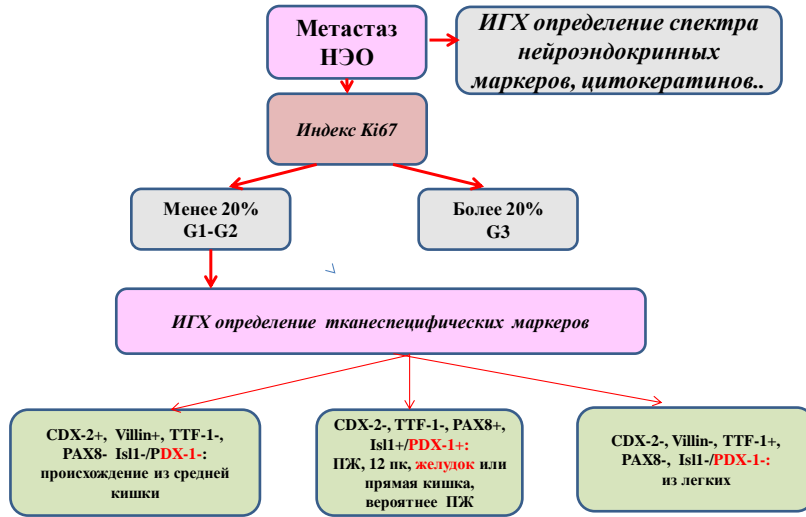
**ТИПОВЫЕ ОШИБКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОИДОВ И НЭК
ЛЕГКОГО**

1. Типичный или атипичный карциноид?
2. Мелкоклеточный и веретенноклеточный варианты атипичного карциноида или мелкоклеточный нейроэндокринный рак?
3. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легкого или крупноклеточный рак?
4. Мелкоклеточный вариант низкодифференцированного аденогенного или плоскоклеточного рака или мелкоклеточный нейроэндокринный рак?

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань



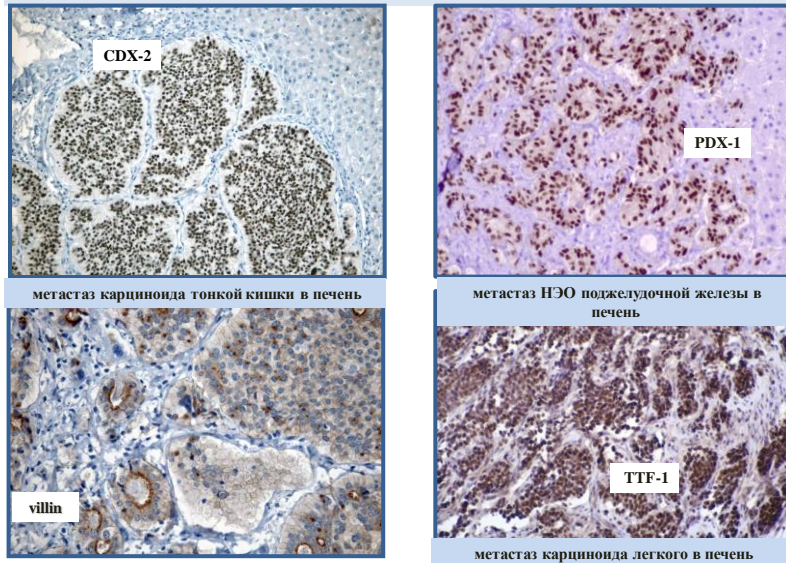
Алгоритм ИГХ исследования для определения гистогенетического происхождения метастазов НЭО (дополненная автором презентацией)



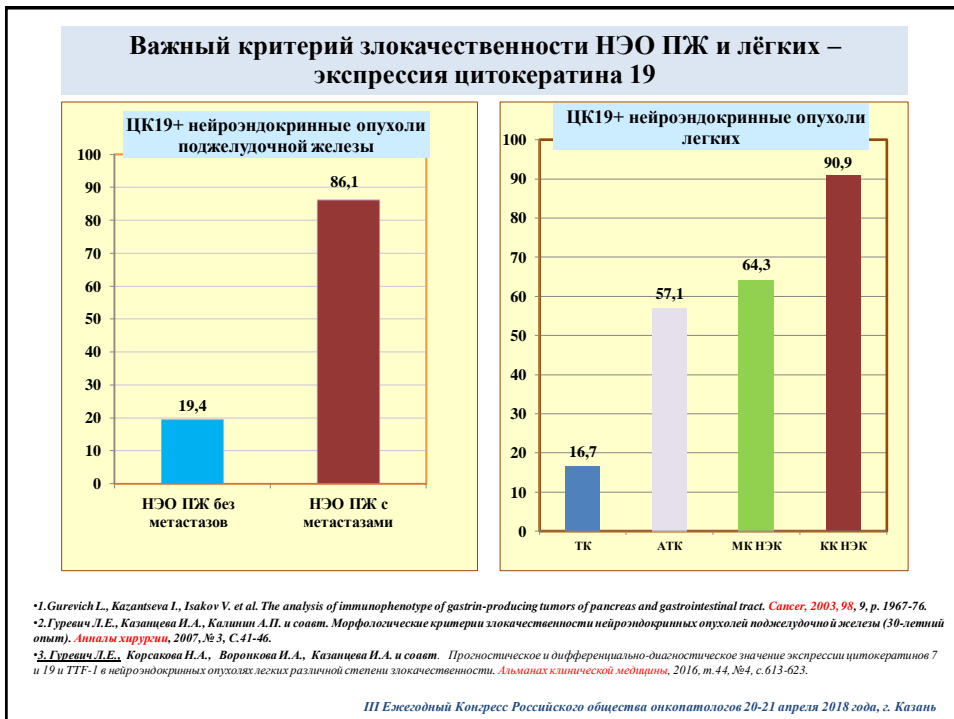
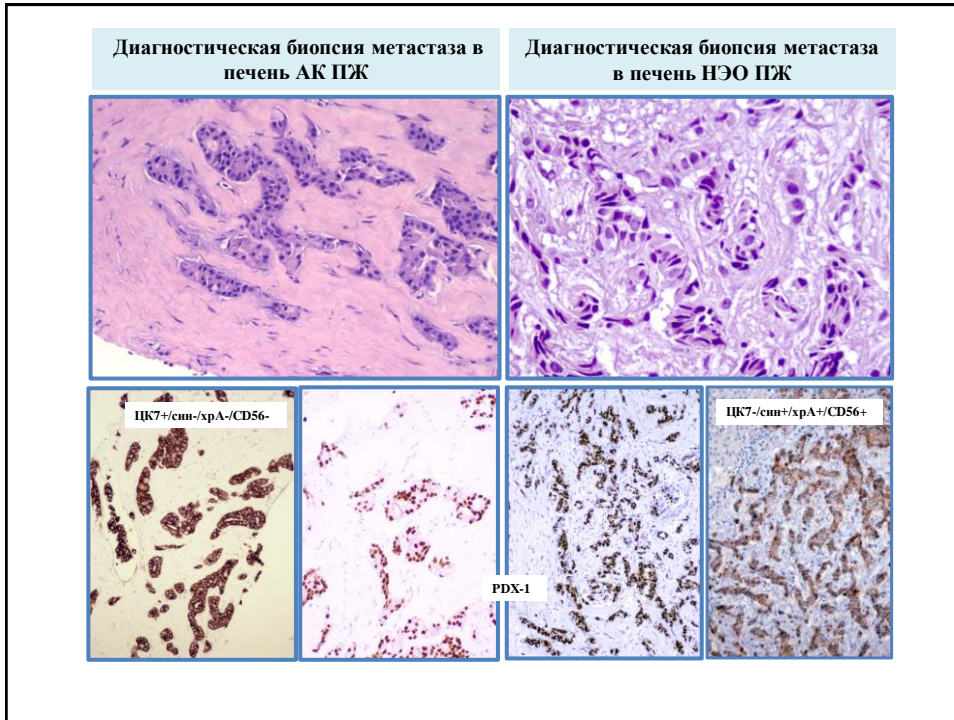
Assigning Site of Origin in Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Clinically Significant Application of Diagnostic Immunohistochemistry. A.M.Bellizzi, Adv.Anat.Pathol., 2013, 20, 285-314 Дополненная.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

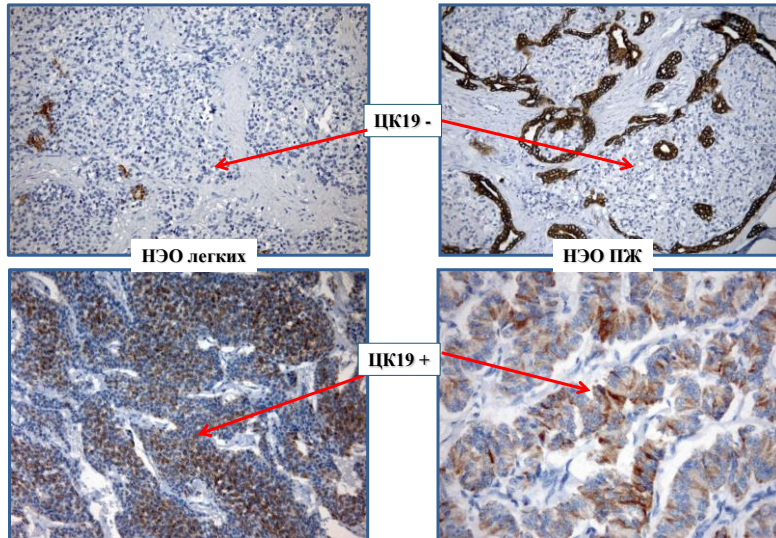
Экспрессия ткане-орган-специфических маркеров в метастазах НЭО без известного первичного очага



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань



Экспрессия цитокератина 19 в нейроэндокринных опухолях легкого и поджелудочной железы

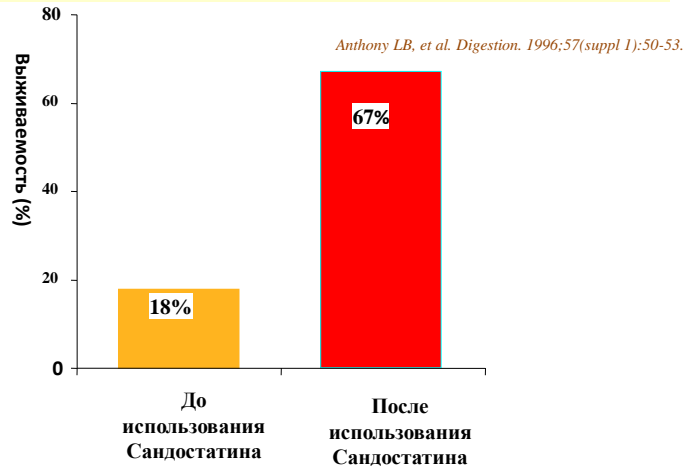


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Успехи в терапии злокачественных НЭО в настоящее время прочно связаны с применением в клинической практике аналогов соматостатина, которые преимущественно связываются с рецепторами соматостатина 2 типа.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Уровень 5 – летней выживаемости пациентов с карциноидным синдромом в до- и пост-соматостатиновую эру



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

ИГХ определение экспрессии рецепторов к соматостатину

Интенсивная мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 1-5 типа на клетках неоперабельных НЭО или метастазов без выявленного первичного очага позволяет прогнозировать чувствительность опухоли к биотерапии аналогами соматостатина.

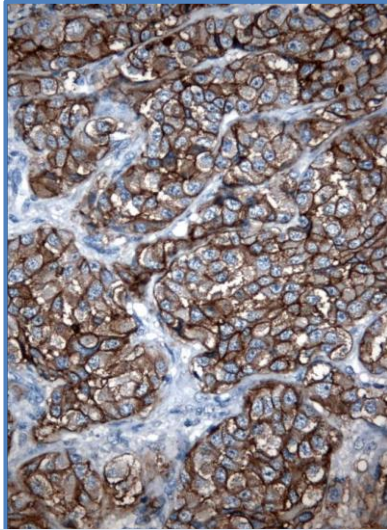
Низкий уровень экспрессии рецепторов к соматостатину или их отсутствие позволяют прогнозировать нечувствительность опухоли к соответствующей терапии и необходимость выбора других схем лечения.

Экспрессию рецепторов к соматостатину 1 и 5 типов оценивают в соответствии с методикой, разработанной Volante M. и соавт. (Volante M. et al. Modern Path., 2007, 20, 1172–82).

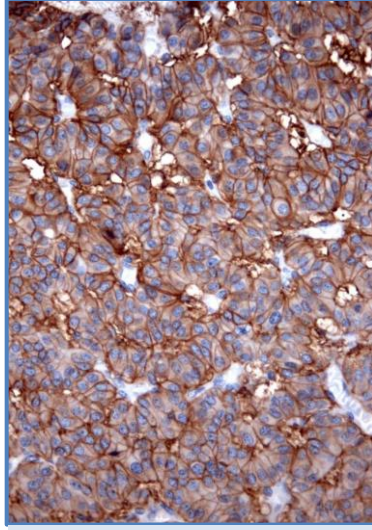
- ❖ 3+ - интенсивное и равномерное окрашивание мембраны более 50% клеток
- ❖ 2+ - менее интенсивное окрашивание мембраны + цитоплазмы более 50% клеток
- ❖ 1+ окрашивание цитоплазмы клеток (клинически мало значимое)
- ❖ 0 – отсутствие экспрессии

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа



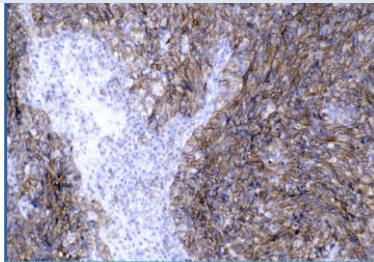
Метастаз в печень НФ НЭО ПЖ



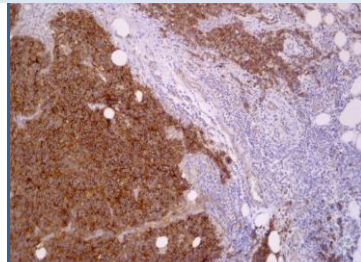
Метастаз гастриномы ПЖ в надключичный лимфатический узел

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

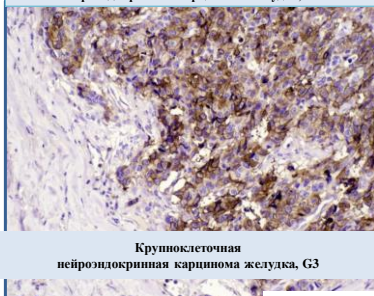
Экспрессия рецепторов к соматостатину в нейроэндокринных карциномах



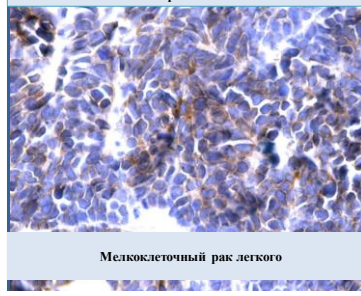
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3



Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля G3



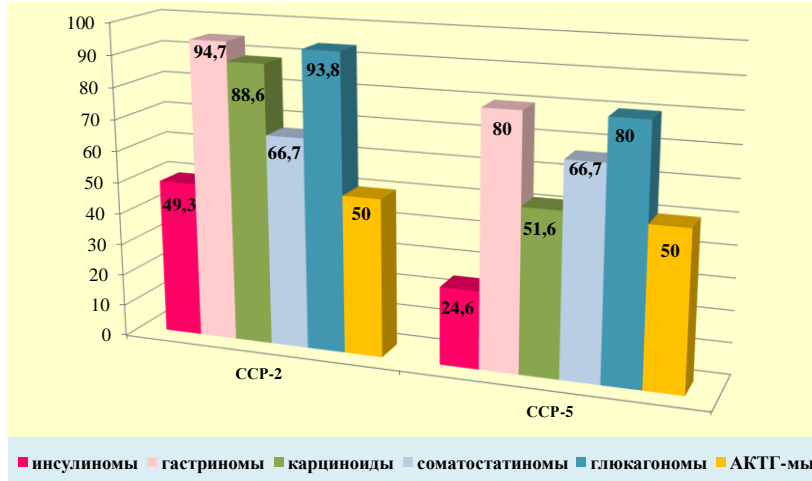
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома желудка, G3



Мелкоклеточный рак легкого

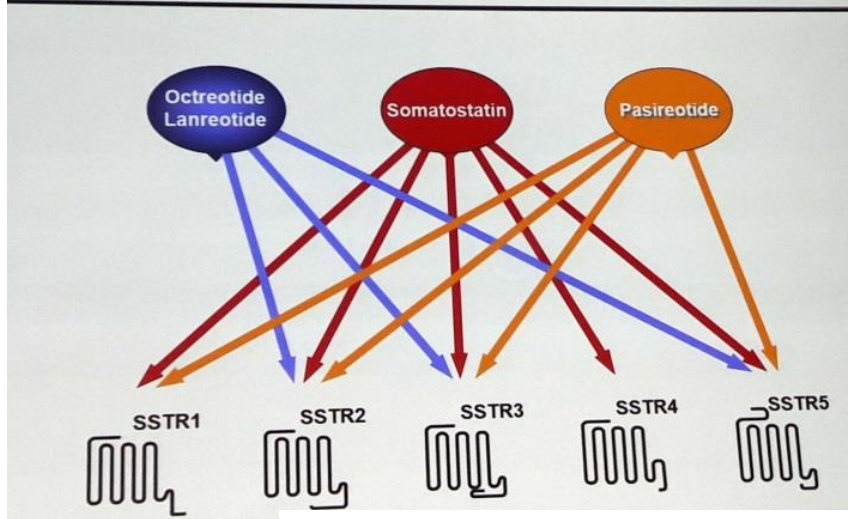
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 и 5 типа в НЭО различной функциональной активности



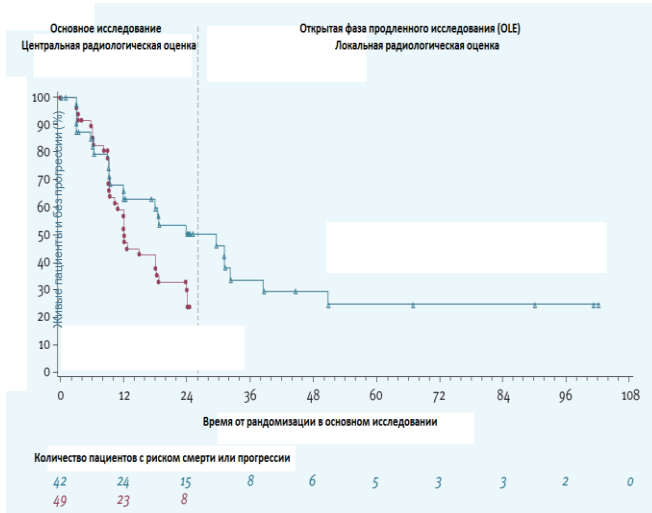
Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А. и соавт. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. Альманах клин. медицины, 2016, 44, (4), стр. 378-90.

Binding Affinities of Somatostatin, Octreotide, Lanreotide and Pasireotide



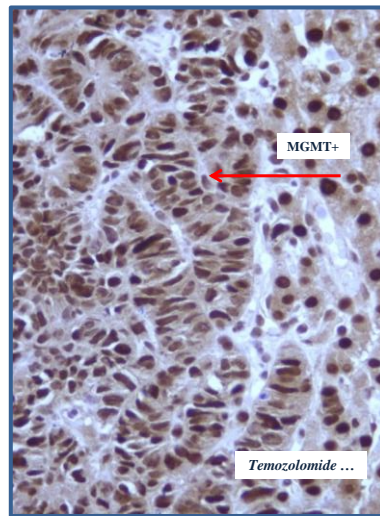
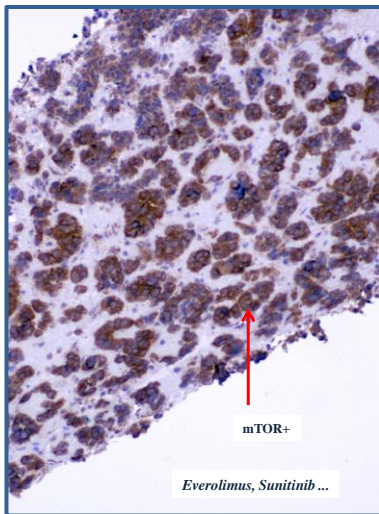
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Применение Соматулина Аутожель® демонстрирует достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов с происхождением НЭО из поджелудочной железы до 29,7 мес¹



1. E. Wolin, M. Pavel et al. Final progression-free survival analyses for lanreotide autogel/depot 120 mg in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors: the CLARINET extension study ASCO Annual Meeting, Chicago, США, 2-6 июня, 2017.

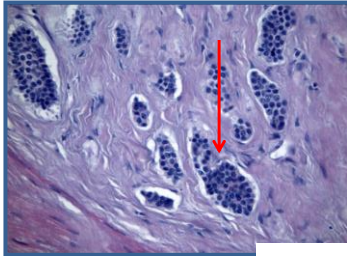
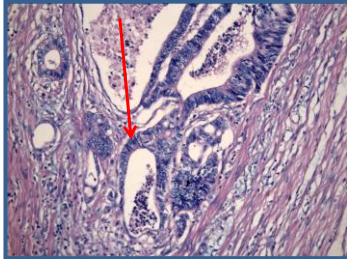
Выявление в НЭК мишеней различных сигнальных путей. Target-терапия - «интеллектуальные лекарства от рака»



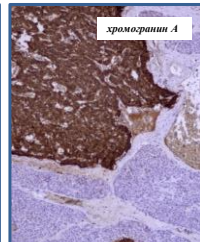
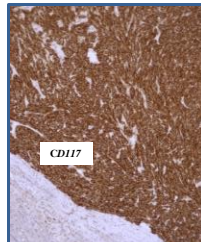
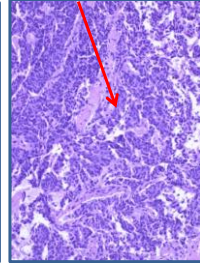
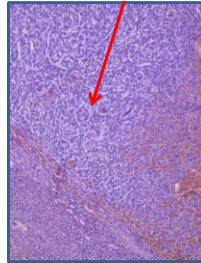
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

У 13% и более пациентов с НЭО встречаются синхронные и метасхронные опухоли

Аденокарцинома толстой кишки+карциноид тощей кишки



ГИСТ 12 пк +НЭО головки ПЖ



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Заключение

Своевременно и правильно поставленный диагноз пациентам с нейроэндокринными опухолями дает возможность излечить многих из них или продлить им жизнь на многие годы и существенно улучшить ее качество

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань