

научно-практическая конференция  
**ОПУХОЛИ ЖКТ**  
3 декабря 2021 года



## «Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта»

Одна большая проблема с множеством переменных.

Зотов А. В. (Москва)  
Заведующий лабораторией патолого-анатомических исследований

## Понятие и терминология

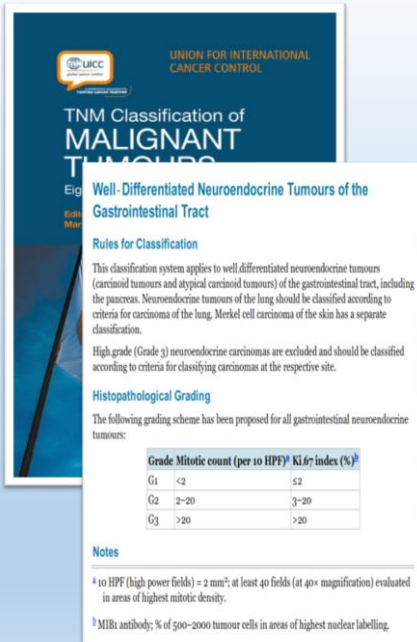
- Нейроэндокринные опухоли (НЭО) - гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами.
- Клетки опухоли имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки.

## Классификация и система градации нейроэндокринных неоплазий (NENs) желудочно-кишечного тракта и органов гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019)

Терминология		Дифференцировка	Степень злокачественности (Grade)	Митозы/2 мм <sup>2</sup>	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G1		Высокодифференцированные	Низкая	<2	<3
НЭО (NET) G2			Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3			Высокая	>20	>20
НЭР (NEC)	мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	>20	>20
	крупноклеточный тип (LCNEC)			>20	>20
MINEN		Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

- Термин НЭН (NEN) охватывает хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли НЭТ (NET) и нейроэндокринные карциномы (раки) НЭР (NEC).
- НЭР (NEC) формально не имеют G, однако по определению имеют высокий потенциал злокачественности.
- Также использование понятия «высокая степень злокачественности» и «G3» правомочно для применения стадирования по UICC/TNM 8.

## Правила для классификации нейроэндокринных опухолей UICC/TNM 8 (2017 г.)



- Отдельная система классификации применяется к хорошо дифференцированным нейроэндокринным опухолям (**карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли**) желудочно-кишечного тракта, в том числе поджелудочной железы.

- Нейроэндокринные опухоли легкого следует классифицировать согласно критериям карциномы легкого.
- Карцинома из клеток Меркеля имеет отдельную классификацию.

- **Нейроэндокринные карциномы** высокой градации (**G3**) должны классифицироваться в соответствии с критериями, принятыми для **карцином** соответствующей локализации.

# Работает ли классификация?

Wang et al. BMC Cancer (2020) 20:936  
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-19770-8>

**BMC Cancer**

**RESEARCH ARTICLE** Open Access

### World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution

Yin Yang<sup>1</sup>, Lin Zeng<sup>1</sup>, Meng-wei Ren<sup>1</sup>, Chun-ho Tan<sup>1</sup>, Bo-ho Tan<sup>1</sup>, Xiao-bao Liu<sup>1</sup>, Bo Xiang<sup>1</sup> and Yi Zhang<sup>1\*</sup>

**Abstract**  
 Pancreatic neuroendocrine neoplasms (p-NENs) are a group of highly heterogeneous tumors with distinct clinicopathological features and long-term prognosis. In 2017, in order to better identify patients into prognostic groups and predicting their outcomes, World Health Organization (WHO) officially updated its grading system for p-NENs, which distinguished these neoplasms among (Grade 1 (G1)) pancreatic neuroendocrine tumors (p-NETs), G2 p-NETs, G3 p-NETs and G3 pancreatic neuroendocrine carcinoma (p-NEC). However, this new grading classification for p-NENs has not yet been rigorously validated.

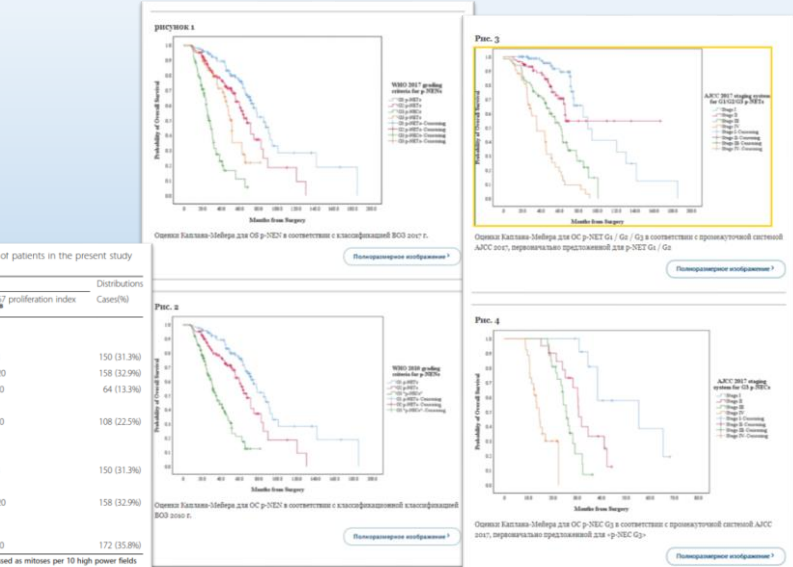
**Methods** Data of patients who were surgically treated and histopathologically diagnosed as p-NENs at West China Hospital of Sichuan University from January 2003 to December 2018 were retrospectively collected and analyzed according to the novel WHO 2017 grading classification.

**Results** We eventually enrolled 480 eligible patients with p-NENs in our present study, in which 192 patients with WHO 2017 G1 p-NETs, 158 with G2 p-NETs, 64 with G3 p-NETs, and 66 with G3 p-NECs were identified. The estimated 5-year overall survival for patients with G1 p-NETs, G2 p-NETs, G3 p-NETs and G3 p-NECs was 75.9, 58.4, 35.1 and 11.7%, with a median survival time of 63.3 months, 67.8 months, 31.9 months and 24.8 months, respectively. Patients with G1 p-NETs present notably better prognosis.

**Table 1** Definitions of the WHO 2017 and 2010 grading classification for p-NENs and distributions of patients in the present study according to these two criteria

Classification	Mitotic rate <sup>A</sup>	Ki-67 proliferation index (%) <sup>B</sup>	Cases (%)
<b>WHO 2017 grading criteria [7]</b>			
Well-differentiated p-NENs:			
<b>NET G1</b>	< 2	< 3	150 (31.3%)
<b>NET G2</b>	2–20	3–20	158 (32.9%)
<b>NET G3</b>	> 20	> 20	64 (13.3%)
Poorly-differentiated p-NENs:			
<b>NEC G3 (small cell and large cell subtypes)</b>	> 20	> 20	108 (22.5%)
<b>WHO 2010 grading criteria [8]</b>			
Well-differentiated endocrine tumor, G1:			
<b>NET G1</b>	< 2	< 3	150 (31.3%)
Well-differentiated endocrine tumor, G2:			
<b>NET G2</b>	2–20	3–20	158 (32.9%)
Poorly-differentiated neoplasm: neuroendocrine carcinoma, G3 (small cell and large cell type):			
<b>NEC G3<sup>C</sup></b>	> 20	> 20	172 (35.8%)

<sup>A</sup>The mitotic rate is based on the evaluation of mitoses in 50 high power fields in areas of higher density, and is expressed as mitoses per 10 high power fields. <sup>B</sup>The Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of  $\geq 500$  cells in areas of higher nuclear labeling (hot spot).  
<sup>C</sup>Abbreviations: WHO World Health Organization; p-NENs Pancreatic neuroendocrine neoplasms; NET Neuroendocrine tumors; NEC Neuroendocrine carcinoma.  
<sup>\*</sup>Correspondence: [yangy1988@sc.cn](mailto:yangy1988@sc.cn)



Yang et al. BMC Cancer (2020) 20:936

# Клинические рекомендации 2020

**Клинические рекомендации**

**Нейроэндокринные опухоли**

МКБ 10: C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100

Подтверждена (научная литература): 2020

**Ассоциация Эндокринологов**

Общероссийская общественная организация «Ассоциация онкологов России»

РАЕ

Общественная организация РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

2.1. Рекомендуется всем пациентам с НЭО (особенно при высокодифференцированных и умереннодифференцированных НЭО) выполнять ПЭТ-КТ с <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) для оценки распространения статуса и уточнения распространенности процесса [100, 104].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

**ESMO**

**GAstroenTEROPancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

M. Pasač, K. Ohgaki, M. Faloutsos, E. P. Krenning, A. Sander, A. Peres, J. A. Bardiu, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

**INTRODUCTION**  
 Neuroendocrine neoplasms (NENs) arise from the diffuse endodermis and consist of two classes of tumors: pheochromocytoma and paraganglioma (PPGLs) and pancreatic neuroendocrine neoplasms (Pан-НЭО). The incidence of GEP-NENs has increased in most parts of the world between 1975 and 2012. The type of localized and regional NENs has increased in that order: MEN1 and MEN2-related NENs (the group of gastroenteropancreatic NETs (GEP-NETs)) in the United States, followed by P-NECs (NETs) in the United Kingdom (UK) and the Netherlands. Epidemiology (and Results (SER)) database is estimated to be 3.5/100,000 per year. The 20-year limit-of-detection prevalence has only been calculated to 68/200,000. For incidences of blood origin, the epidemiology (and Results (SER)) database of the Oncology online. In Europe, the incidence of NENs has also increased, and ranges between 1.53/200,000 population. However, data arise from the local and regional registries and pathogenesis are not fully understood.

**INCIDENCE AND EPIDEMIOLOGY**  
 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) constitute a heterogeneous group of malignancies with a variable clinical course and prognosis. The most common sites of origin are the pancreas, duodenum, stomach and, more rarely, NETs of the ileum and the small intestine. P-NECs are also associated with the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome. Pancreatic NETs (Pan-NETs) are also associated with the hyperparathyroidism (HPT) syndrome, tuberous sclerosis complex (TSC) and paraganglioma-like disease (PLD). The most frequent sites of metastasis are the liver, lymphatic system, lungs and bone. The prognosis is often only stage at the time of diagnosis. The frequency of a familial background (MEN1, MEN2, and others) are reported as 0%. Recently, whole genomic sequencing revealed 17% of apparently sporadic Pan-NETs carrying germline mutations also including DNA repair genes (e.g. MSH2, OGG1, BRCA2).

## «Иные» диагностические исследования

- Рекомендуется с целью установления морфологического диагноза НЭО проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала **во всех случаях**.

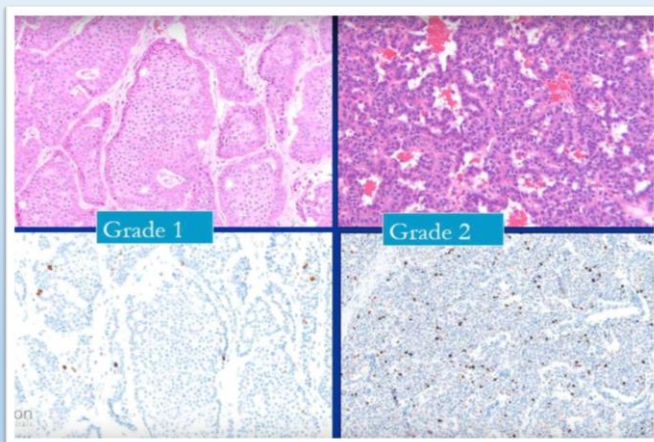
Комментарии: Стандартом диагностики является выполнение **патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала**, включающего анализ срезов ткани опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином, **анализ цитологического материала, иммуногистохимические методы** (ИГХ анализ срезов ткани опухоли, окрашенных специфическими антителами).

- С целью определения уровня пролиферативной активности клеток опухоли и/или метастаза с учетом индекса Ki-67, оценки агрессивности процесса и лекарственной чувствительности новообразования рекомендуется у всех пациентов определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом.

Комментарии: данный показатель важно определять **не только в первичной опухоли**, но и в процессе опухолевой **прогрессии** при повторных **биопсиях метастазов в печени**.

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО в качестве дополнительного исследования возможной чувствительности НЭО к аналогам соматостатина определение экспрессии рецепторов SSTR2 с применением моноклональных антител к SSTR2A иммуногистохимическим методом и определение экспрессии рецепторов SSTR5 иммуногистохимическим методом.

## Морфология высокодифференцированных НЭО

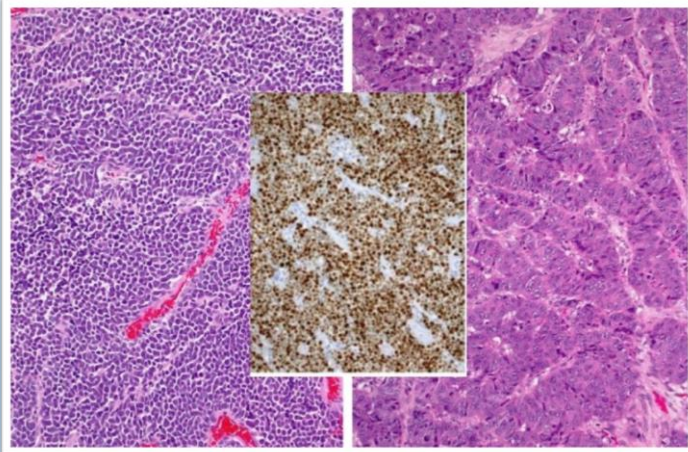


Ki-67 ≤2%

3% < Ki-67 < 20%

- Органоидная архитектура: солидные гнезда, трабекулы, тяжи, фестоны, железистые, тубуло-ацинарные.
- Маленькие и средние клетки с эозинофильной или амфифильной и мелкозернистой цитоплазмой; ядра однородные, центральные, округло-овальные, с мелко дисперсным хроматином (солевым и перцовым); нет ядрышек или они незаметны
- Богатая сосудистая сеть
- Возможны отложение амилоида (при инсулиномах), гиалиновые глобулы, псаммомные тела (при соматостатиномах)
- Варианты включают светлоклеточные, богатые липидами, онкоцитарные, рабдоидные и пигментированные.

## Морфология низкодифференцированных НЭО



Ki-67 > 20%

- Диффузные поля или широкие гнезда выражено атипичных злокачественных клеток
- Хроматин «соли и перца» не заметен
- Обильные митозы и апоптотические тельца
- Некроз частый
- Морфология может быть
  - мелкоклеточной (мелкие клетки, высокое Я/Ц соотношение, ядерная гиперхромазия, подчеркнутая ядерная мембрана, артефакт раздавливания)
  - крупноклеточной (умеренная или обильная амфотильная цитоплазма, выраженные ядрышки).

[Am J Surg Pathol. 2015 May; 39\(5\): 683–690.](#)

## Иммуногистохимические маркеры

Эндокринные клетки в желудочно-кишечном тракте, панкреатобилиарных путях и НЭО экспрессируют нейроэндокринные маркеры:

- *synaptophysin*,
- *chromogranin A*,
- *CD56/NCAM1*,
- *Leu7/CD57*,
- *protein gene product 9.5 (PGP9.5)*
- *Neuron specific enolase (NSE)*.

Низкая специфичность !!!

### Маркеры «второго» поколения

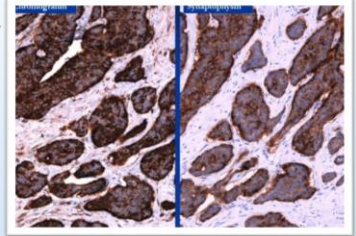
- Инсулинома-ассоциированный белок 1 (INSM1)
- Insulin gene enhancer protein (ISL1),
- Секретогогин (secretagogin)

Доступность (РУ)???

# Синаптофизин, хромогранин А и CD56

Синаптофизин является наиболее чувствительным маркером нейроэндокринных, в то время как хромогранин А является наиболее специфичной.

Поэтому, только синаптофизин и хромогранин А рекомендуется для использования в рутинной практике.



### Чувствительность хромогранина А

	% Negative (n)
Pulmonary carcinoid tumor	2% (333)
Pulmonary atypical carcinoid tumor	10% (115)
Rectal NET	4% (28)
Ileal NET	2% (58)
Pancreatic NET	1% (75)
Thymic carcinoid tumor	21% (101)
Pheochromocytoma	2% (188)
Pulmonary small cell carcinoma	25% (97)
Pulmonary large cell NE carcinoma	17% (268)

### Чувствительность синаптофизина

	% Negative (n)
Pulmonary carcinoid tumor	3% (368)
Duodenal NET	7% (61)
Ileal NET	4% (51)
Pancreatic NET	17% (108)
Thymic carcinoid tumor	19% (95)
Pheochromocytoma	1% (182)
Pulmonary small cell carcinoma	57% (596)
Pulmonary large cell NE carcinoma	37% (252)

### Экспрессия CD56 (в не-НЭО)

	% Positive (n)
Lung adenocarcinoma	3% (639)
Lung squamous cell carcinoma	9% (520)
Renal cell carcinoma	17% (455)
Pancreatic solid pseudopapillary neoplasm	98% (152)
Adrenal cortical carcinoma	88% (49)
Melanoma	7% (130)
Adult granulosa cell tumor	100% (40)
Synovial sarcoma	51% (68)
Rhabdomyosarcoma	76% (34)
Granular cell tumor	95% (58)
Glioma	36% (148)
Dendritic cell tumor	94% (164)
Nk T-cell lymphoma	74% (267)
Chloroma	27% (62)

### Специфичность хромогранина А и синаптофизина

	% Chromograin Positive (n)	% Synaptophysin Positive (n)
Breast ductal carcinoma	2% (287)	
Breast colloid carcinoma	18% (112)	41% (105)
Pulmonary adenocarcinoma	2% (689)	11% (689)
Pulmonary squamous cell carcinoma	2% (586)	4% (584)
GIST	1% (88)	
Adrenal cortical carcinoma	2% (81)	63% (269)
Renal cell carcinoma		2% (379)
Clear cell sarcoma		25% (59)
Melanoma		11% (114)

Источник: Immunoquery® <https://www.elsevier.com/solutions/immunoquery>

Endocrine Pathology (2020) 31:401–410  
<https://doi.org/10.1007/s12022-020-09645-y>

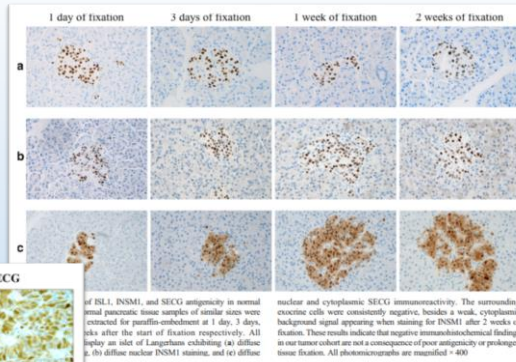
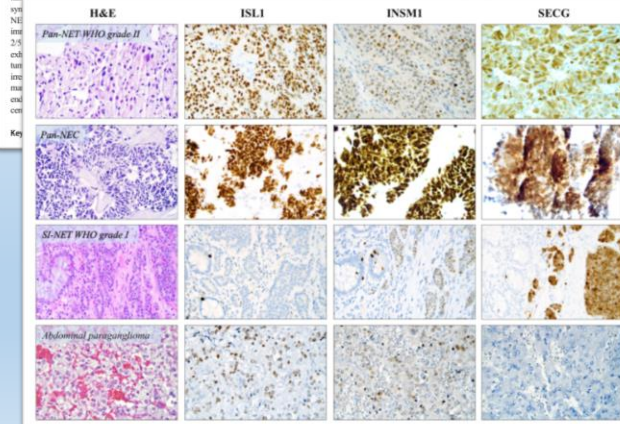
### Clinical Routine Application of the Second-generation Neuroendocrine Markers ISL1, INSM1, and Secretagoin in Neuroendocrine Neoplasia: Staining Outcomes and Potential Clues for Determining Tumor Origin

Carl Christoffer Juhlin<sup>1,2</sup>, Jan Zedenius<sup>1,4</sup>, Anders Hög<sup>1,2</sup>

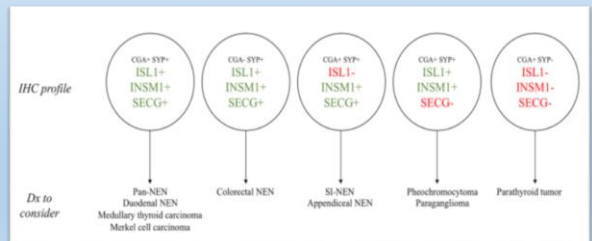
Accepted: 10 August 2020 / Published online: 19 August 2020  
 © The Author(s) 2020

#### Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) have traditionally been identified via expression of proteins associated to the regulation of secretory vesicles and granules. We report the clinical usage of the “second-generation” proteins ISL1, LIM homeobox 1 (ISL1), INSM1 transcriptional repressor 1 (INSM1), and secretagoin (SECG) as immunohistochemical markers of neuroendocrine differentiation since their introduction to clinical routine and compare the results with the established markers chromogranin A, synaptophysin, and CD56.



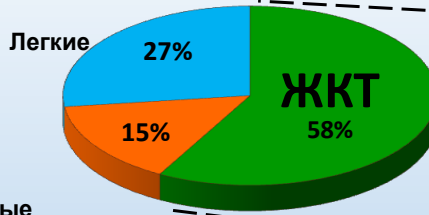
of ISL1, INSM1, and SECG antigenicity in normal and pancreatic tissue samples of similar sizes were extracted for paraffin-embedment at 1 day, 3 days, 1 week after the start of fixation respectively. All apply an set of Langerhans exhibiting (a) diffuse nuclear INSM1 staining, and (c) diffuse nuclear and cytoplasmic SECG immunoreactivity. The surrounding exocrine cells were consistently negative, besides a weak cytoplasmic background signal appearing when staining for INSM1 after 2 weeks of fixation. These results indicate that negative immunohistochemical findings in our tumor cohort are not a consequence of poor antigenicity or prolonged tissue fixation. All photomicrographs are magnified ×400.



doi: [10.1007/s12022-020-09645-y](https://doi.org/10.1007/s12022-020-09645-y)

Первичная локализация НЭО (данные US SEER)

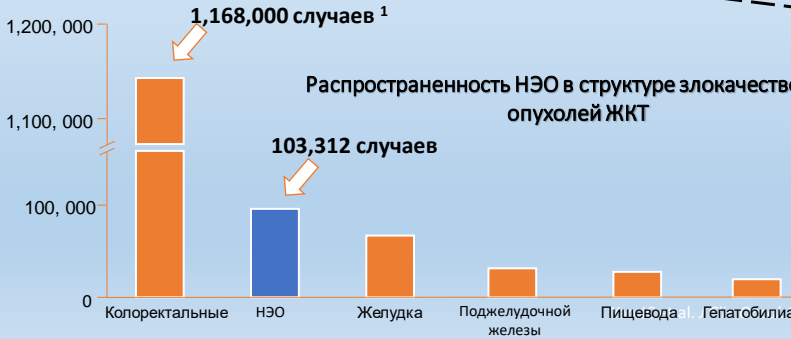
Процент встречаемости, %



- 17.2 Rectum
- 13.4 Jejunum/Ileum
- 6.4 Pancreas
- 6.0 Stomach
- 4.0 Colon
- 3.8 Duodenum
- 3.2 Cecum
- 3.0 Appendix
- 0.8 Liver

Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-3072. US SEER Database, 2004

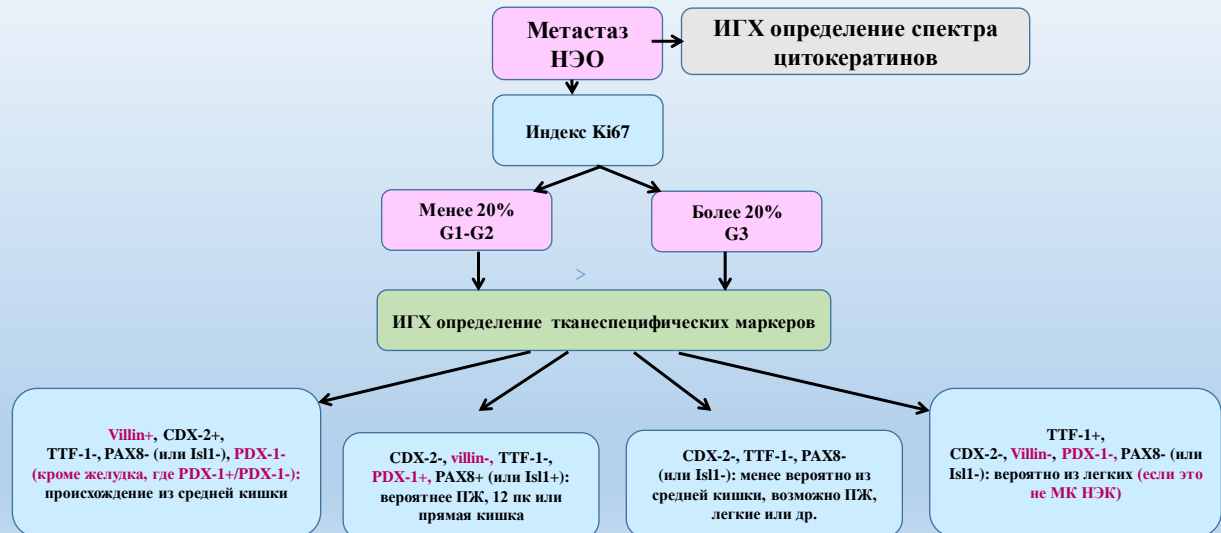
Распространенность НЭО в структуре злокачественных опухолей ЖКТ



6:3063-3072.

<sup>1</sup> Данные SEER на 2005 г.

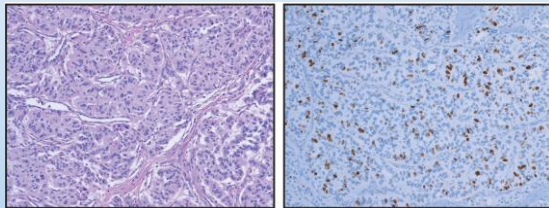
Алгоритм ИГХ исследования для определения гистогенетического происхождения метастазов НЭО (с дополнениями Л.Е. Гуревич)



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

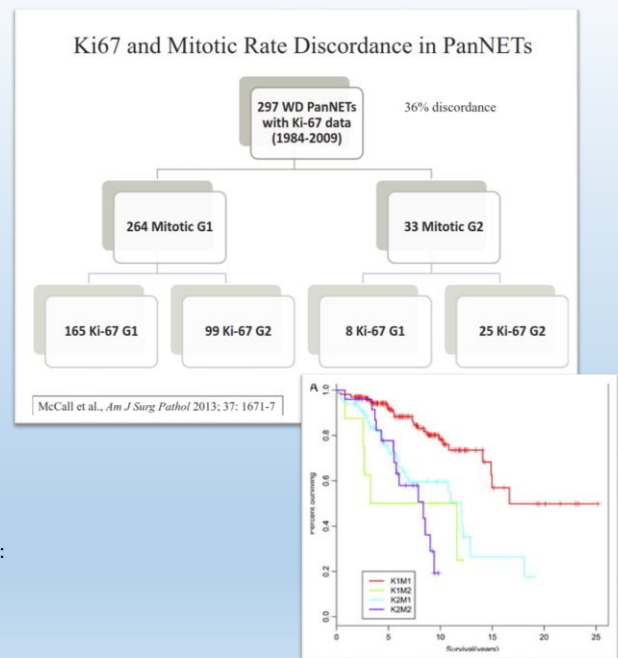
## Что и как мы считаем (митозы и Ki-67)

- Ki-67 (MIB1) является обязательным для оценки NEN в соответствии с классификациями ВОЗ 2017 и 2019.
- Необходимо указать как количество митотических фигур на 2 мм<sup>2</sup>, так и индекс Ki-67, основанный на оценке 2000 клеток.
- В случае несоответствия оценок между этими двумя методами необходимо присвоить более высокую оценку.



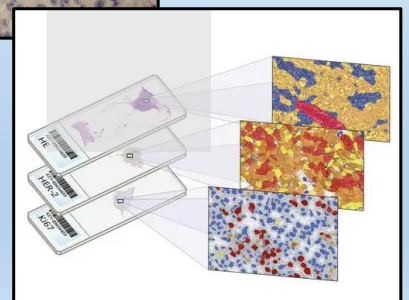
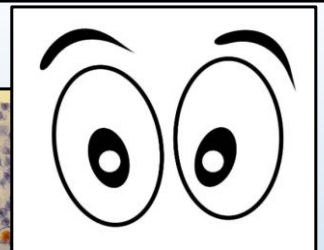
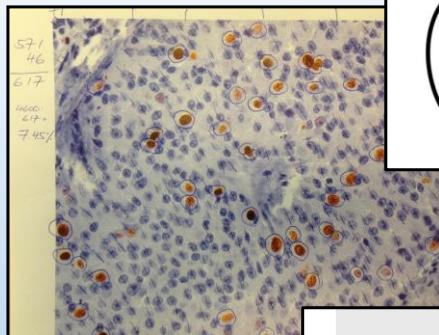
Частота митозов <1 на 10 HPF (G1)  
Ki-67: 15% (G2)

- 47% опухолей имеет неоднородность G1/G2
- Оценка на основе самого высокого Ki67 в целом препарате:
  - G2 идентифицирован в 48% биопсий (3 столбика)
  - G2 идентифицирован в 35% биопсий (1 столбик)
  - Прогнозирующая ценность G1 при core-биопсии:
    - 65% (3 столбика); 59% (1 столбик)



## Рекомендации к оценке Ki-67

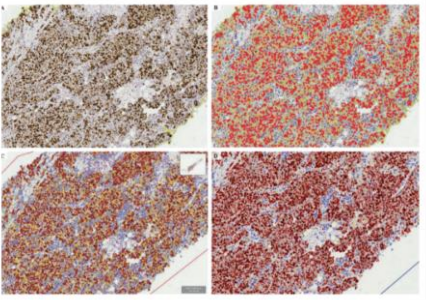
- ❑ Исследуются не менее 500 клеток в 50 больших полях зрения (HPF=0,2 мм<sup>2</sup>).
- ❑ Ki-67 оценивают в «горячих точках», то есть в местах наибольшей концентрации окрашенных ядер.
- ❑ Выбирают 10 больших полей зрения (2 мм<sup>2</sup>), подсчитывают процент окрашенных клеток.
- ❑ Округляют вверх или вниз до ближайшего целого числа.
- ❑ При противоречии митотической активности и уровня Ki-67 используется показатель, соответствующий более высокой градации опухоли (часто это уровень Ki-67).
- ❑ Не рекомендовано подсчитывать Ki-67 «на глаз». Для подсчёта предложено использовать ручной подсчет по распечатанным изображениям.

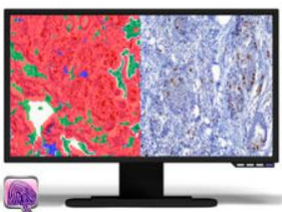




**Воспроизводимость Ki67 с использованием анализа цифровых изображений: межплатформенное и межоператорское исследование**

**Abstract**  
Ki67 expression has been a valuable prognostic variable in breast cancer, but has not seen broad adoption due to lack of standardization between institutions. Automation could represent a solution. Here we investigate the reproducibility of Ki67 measurement between three image analysis platforms with supervised classifiers performed by the same operator, by multiple operators, and finally we compare their accuracy in prognostic potential. Two breast cancer patient cohorts were used for this study. The standardization was done with the 30 cases of ER+ breast cancer that were used in phase 3 of International Ki67 in Breast Cancer Working Group initiative where blocks were centrally cut and stained for Ki67. The outcome cohort was from 149 breast cancer cases from the Yale Pathology archives. A tissue microarray was built from representative tissue blocks with median follow-up of 120 months. The Mib-1 antibody (Dako) was used to detect Ki67 (dilution 1:100). HALO (Indica Labs), QuPath (QIBMBiosoft), and QuPath (open source software) digital image analysis (DIA) platforms were used to evaluate Ki67 expression. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to measure reproducibility. Between-DIA platform reproducibility was excellent (ICC: 0.933, CI: 0.879-0.966). Excellent reproducibility was found between all DIA platforms and the reference standard Ki67 values of Spectrum WebScope (QuPath-Spectrum WebScope ICC: 0.970, CI: 0.936-0.986, HALO-Spectrum WebScope ICC: 0.968, CI: 0.933-0.985; QuPath-Spectrum WebScope ICC: 0.964, CI: 0.919-0.983). All platforms showed excellent intra-DIA reproducibility (QuPath ICC: 0.979, CI: 0.958-0.990; HALO ICC: 0.978, CI: 0.958-0.990; Spectrum WebScope ICC: 0.978, CI: 0.958-0.990). Computing each platform's high ICC, 0.962-0.985, one freely available prediction of breast cancer prognosis.





	Intraclass Correlation (ICC)	95% Confidence Interval
Image Analysis vs. Manual Counting	0.98	0.97-0.99
Image Analysis vs. Eyeballed Estimate (Mean of 20 observers)	0.88	0.80-0.93
Eyeballed Estimate Interobserver (n=20)	0.13	0.05-0.37

Tang et al. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1761-70

<https://doi.org/10.1171/16/patol201800238-42>

**Сравнение цифрового и визуального методов оценки Ki-67 в инвазивных карциномах молочной железы**

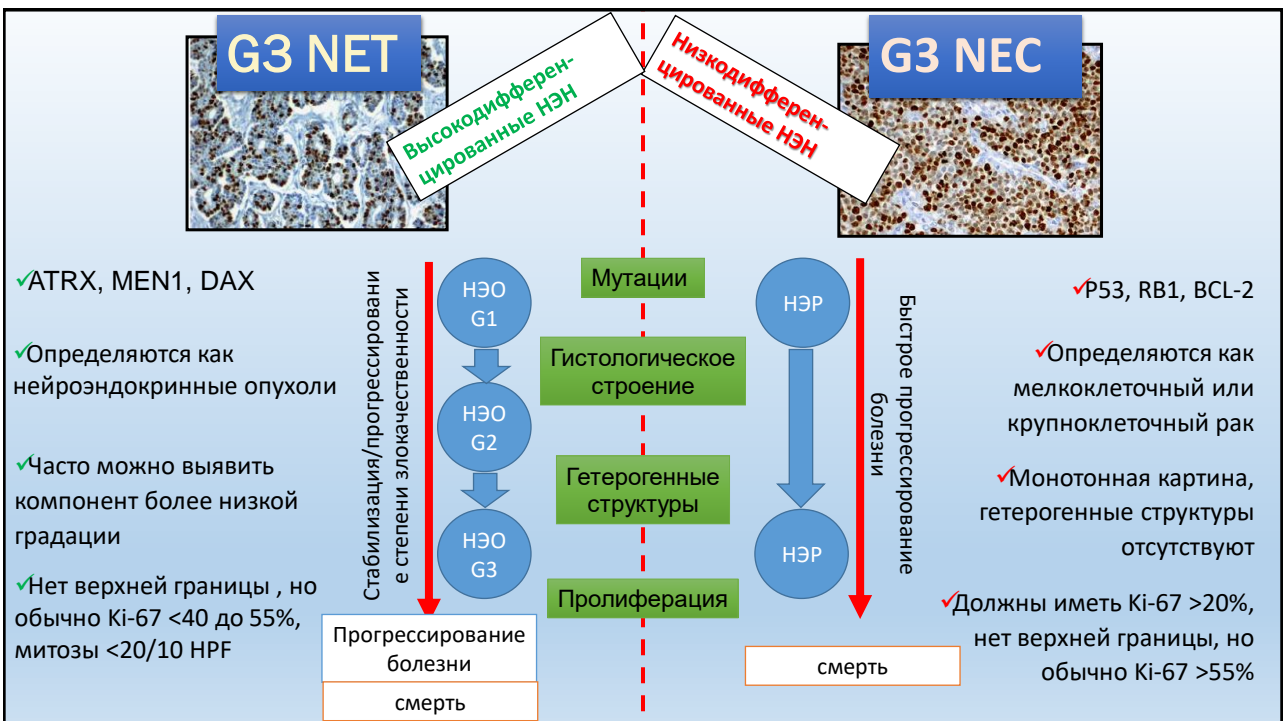
В.А. КУШНАРЕВ, Е.С. АРТЕМЬЕВА, А.Г. КУДАЙБЕРГЕНОВА

ФГБУ «НМИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** — сравнить два метода количественной оценки индекса пролиферативной активности (ИПА): визуального метода оценки несколькими исследователями и цифрового анализа изображений. Использование индекса Ki-67 в ежедневной клинической практике патолого-анатомического отделения связано с проблемой воспроизводимости количественной оценки ИПА Ki-67. В связи с развитием цифровых методов визуализации в морфологии предлагается новый метод оценки ИПА с помощью цифрового анализа изображений (ЦАИ). **Материал и методы.** Сравнили данные ИПА Ki-67, полученные при визуальной оценке и с помощью цифрового анализа изображений 104 случаев карцином молочной железы G2–G3. Препараты были отсканированы с помощью сканера гистологических препаратов Pathologic III (3D Histo), Венгрии и получены цифровые изображения. ЦАИ проводили с помощью программного обеспечения 3D HistoScan QuPath (open source), Венгрии с размером ядра 3–10 мкм. Полученные препараты оценивали два исследователя опытных патолога, специализируясь на этой области. **Результаты.** Упомянутые способы визуальной и цифровой методик анализа

**Таблица 7. Коэффициенты корреляции и воспроизводимости в зависимости от способа оценки ИПА**

Способ оценки	QC/1-й исследователь	QC/2-й исследователь	1-й исследователь/2-й исследователь
Коэффициент корреляции, r			
Спирмена	0,92	0,89	0,89
Внутриклассовый коэффициент корреляции, ICC	0,83	0,97	0,76
Коэффициент воспроизводимости, PAC	0,88	0,89	0,77



**HHS Public Access**  
Author manuscript  
*Am J Surg Pathol*. Author manuscript  
Published in final edited form as:  
*Am J Surg Pathol*. 2016 September ; 40(9): 1192.

**A Practical Approach to the Classification of Well Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Pancreas**

Laura H. Tang<sup>1</sup>, Otica Basturk<sup>1</sup>, Jillian J. Sun<sup>1</sup>,  
Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Abstract**  
High grade neuroendocrine neoplasms (WHO neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC)) are challenging due to the lack of standard criteria (i.e., >20 mitoses/10 high power fields or Ki67 from PD-NECs). Given the considerable difference in clinical behavior, additional practical modalities are required to distinguish between these two entities.

```

graph TD
    A[High grade features in a neuroendocrine neoplasm  
(Tumor necrosis, increased mitotic activity >20/10 HPF, high Ki67 index >20%)] --> B[Thorough examination of additional pathology material]
    B --> C[A component of lower grade (WHO G1/G2) WD-NET;  
Prior lower grade WD-NET in another specimen]
    B --> D[A component of conventional adenocarcinoma or  
squamous cell carcinoma]
    C --> E[Ancillary Immunohistochemical studies]
    D --> E
    E --> F[Loss of DAXX or ATRX expression]
    E --> G[Loss of Rb or abnormal p53 expression]
    F --> H[WD-NET G3]
    G --> I[PD-NEC]
    J[Clinical Information] --> H
    J --> I
    H --> K[Incidental finding without high grade malignancy associated symptoms  
Elevated plasma neuroendocrine markers (Chromogranin-A)  
Diffuse avidity on Octreotide Scintigraphy]
    I --> L[High grade malignancy associated symptoms  
Elevated plasma carcinoma markers (CEA, CA19.9, CA 125 ect)  
Negative or weak and focal activity on Octreotide Scintigraphy]
  
```

**Аномальная экспрессия p53, Rb, SMAD4 и DAXX по данным иммуногистохимии в WD-NET и PD-NEC поджелудочной железы высокой степени**

[Am J Surg Pathol. 2016 сен; 40 \(9\): 1192–1202.](https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000202)

## Рекомендации по составлению патологоанатомического заключения при исследовании нейроэндокринных опухолей

- Определить локализацию, размер, распространение и гистологический тип опухоли
- Определить степень дифференцировки (включая пролиферативный индекс Ki-67)
- Описать наличие других важных для прогноза гистологических признаков:
  - многофокусность поражения
  - некроз опухоли (кроме ишемического)
  - наличие сосудистой и периневральной инвазии
  - наличие метастазов в лимфатических узлах
- Определить стадию TNM
- Оценить границы резекции
- Определить гормональную активность (если присутствует)
- По запросу оценивать прогностические или другие факторы, используемые для проведения таргетной терапии (рецепторы соматостатина, молекулы пути mTOR, другие целевые ферменты).



Биомаркер	Метод	Цель	LoE, GoR
Ki-67 (MIB1)	ИHC	Прогностическая значимость, важный компонент классификации ВОЗ для NEN	IV, A
SSTR-2/5	ИHC	Обнаружение рецепторов соматостатина при невозможности функциональной визуализации	IV, C
DAXX / ATRX	ИHC	Прогностическая значимость для Pan-NET; отличие от NEC	IV, C
P53 / pRb	ИHC	Классификация малодифференцированных NEC или отличие от NET G3	IV, C
MGMT	ИГХ, анализ метилирования промотора	Прогностическая ценность ответа на темозоломид	IV, D

ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification

**BMC Cancer** | Research Article | Open Access

### P53, Somatostatin receptor 2a and Chromogranin A immunostaining as prognostic markers in high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Kirstine Nielsen<sup>1,2,3</sup>, Tina Heronika Grandt<sup>1,2,3</sup>, Li

**Abstract**  
**Background:** High grade neuroendocrine neoplasms (NE) include well-differentiated (WD) and poorly differentiated (PD) neuroendocrine neoplasms (NEN). Abnormal p53 expression and strong p53 expression are associated with poor prognosis. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of p53, SSTR2a and CgA expression in high grade GEP-NE.

**Method:** Clinical data, p53, SSTR2a and CgA expression were analyzed in 160 patients with high grade GEP-NE. Immunohistochemical analysis was performed on paraffin-embedded tissue sections.

**Results:** In multivariate analysis, p53, SSTR2a and CgA expression were independent prognostic factors for overall survival. p53 expression was significantly associated with poor prognosis in all sites. SSTR2a and CgA expression were significantly associated with poor prognosis in the upper GI and CUP. In the lower GI, p53 expression was significantly associated with poor prognosis. In the pancreas, p53 expression was significantly associated with poor prognosis. In the CUP, p53 expression was significantly associated with poor prognosis.

**Conclusion:** p53, SSTR2a and CgA expression are independent prognostic factors for overall survival in high grade GEP-NE. p53 expression is the most important prognostic factor, followed by SSTR2a and CgA expression.

**Keywords:** p53, SSTR2a, CgA, high grade GEP-NE, prognosis, immunohistochemistry.

**Figure 1: Immunohistochemical staining for SSTR-2a, p53 and CgA in high grade GEP-NE. The figure is a 4x3 grid of images. The columns are labeled 'Strongly positive', 'Heterogeneity positive', and 'Negative'. The rows are labeled 'SSTR-2a', 'p53', 'CgA', and 'Hematoxylin & HE'. The images are labeled A through L. A scale bar is present in image L.**

**Figure 2: Staining intensity for SSTR-2a, p53 and CgA in high grade GEP-NE. The figure consists of four bar charts for Upper GI (n=38), Lower GI (n=64), Pancreas (n=28), and CUP (n=33). Each chart shows the percentage of patients with Positive (green), Het-pos (blue), and Negative (red) staining for SSTR-2a, p53, and CgA.**

Marker	Positive	Het-pos	Negative
SSTR2a	18.4%	5.3%	76.3%
p53	50.0%	21.1%	28.9%
CgA	31.6%	28.9%	39.5%

Marker	Positive	Het-pos	Negative
SSTR2a	23.4%	15.6%	60.9%
p53	56.3%	14.1%	29.7%
CgA	26.6%	25.0%	48.4%

Marker	Positive	Het-pos	Negative
SSTR2a	50.0%	14.3%	35.7%
p53	35.7%	25.0%	39.3%
CgA	57.1%	21.4%	21.4%

Marker	Positive	Het-pos	Negative
SSTR2a	21.2%	9.1%	69.7%
p53	46.9%	25.0%	28.1%
CgA	66.7%	21.2%	12.1%

**Figure 3: Quantitative 3D VOI lesion analysis in 50-year-old patient with grade 1 pancreas NET. The figure shows four panels: (A) T1-weighted VIBE MRI, (B) <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET, (C) ADC map, and (D) 3D lesion model. A color scale for SUV is shown on the left.**

**Figure 4: Quantitative 3D VOI lesion analysis in 64-year-old patient with grade 2 pancreas NET. The figure shows four panels: (A) T1-weighted VIBE MRI, (B) <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET, (C) ADC map, and (D) 3D lesion model. A color scale for SUV is shown on the left.**

**Figure 5: Comparison of NETest vs. CgA in NE. The figure is a bar chart showing the percentage of patients with elevated scores (>2x ULN) for NEOLISA, DD, and NETest. The data is summarized in the table below.**

Method	PD	SD	% Test Positive
NEOLISA	32	33	~12%
DD	16	19	~10%
NETest	100	98	~52%

**DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6498-z>**

# Конкуренты или помощники?

## Quantitative 3D Assessment of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI with Diffusion-Weighted Imaging to Assess Imaging Markers for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Preliminary Results

Lisa C. Adams<sup>1</sup>, Keno K. Bressner<sup>1</sup>, Julia Brangsch<sup>1</sup>, Candin Reimann<sup>1</sup>, Kristin Nowak<sup>1</sup>, Winfried Brenner<sup>1</sup>, and Marcus R. Malowik<sup>1</sup>

**Key Words:** gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI, diffusion-weighted imaging, combined PET/MRI ratio, tumor grades.

**Abstract:** <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI combines the advantages of PET in the acquisition of metabolic-functional information with the high soft-tissue contrast of MRI. SUV<sub>max</sub> in tumors have been suggested to be a measure of somatostatin receptor expression. A challenge with receptor ligands is that the distribution volume is confined to tissues with normal uptake, potentially limiting SUV quantification. In this study, various functional 3-dimensional SUV-derived diffusion-weighted imaging (DWI) metrics were compared to SUV<sub>max</sub> in a cohort of 160 patients with high grade GEP-NE. The results show that DWI metrics are superior to SUV<sub>max</sub> in the assessment of tumor grades and prognosis.

## NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis

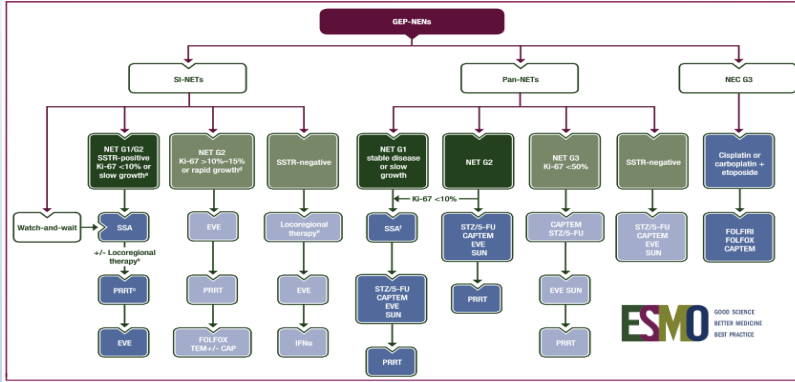
Anna Malczewska<sup>1</sup>, Kjell Oberg<sup>2</sup> and Beata Kos-Kudla<sup>1</sup>

**Abstract:** Introduction: The absence of a reliable, universal neuroendocrine neoplasia (NEN) management assay, (NEOLISA, EuroDiagnostica) and CgA compared the results to the NETest. Methods: NEN cohort (n = 258): pancreatic, n = 10; rectal, n = 45; duodenal, n = 9; gastric (GEP) (n = 123). Image & histology-negative & histology positive (n = 20), CgA metrics: NEO 99 ng/mL. Data mean ± s.d. NETest: qRT-PCR. All samples de-identified and assessed blind correlation and McNamee-test. Results: CgA positive in 53/258 (NEOLISA), 32 in image-positive disease (PD, n = 123), NET positive: 122/123 (99%); McNamee's Chi<sup>2</sup> = 75 than DD (P = 0.0003). In image-negative disease (11%), DD (9%), P = NS, and NETest (33%). CgA (PD) from stable disease (SD) or localized (L) significantly higher in PD (47 ± 5) than SD (2) were elevated vs localized disease (24 ± 1.3). Conclusions: NETest, a multigenomic mRNA identification of NEN disease. The CgA assay Multigenomic blood analysis using NETest is considered the biomarker standard of care.

**DOI: [10.2967/jnumed.119.234062](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234062)**

**DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0417>**

# Зачем всё это нужно?



**Frontiers in Endocrinology**

**Clinical Epigenetics of Neuroendocrine Tumors: The Road Ahead**

Antonina Colai\*, Filomena Di Nigro<sup>†</sup>, Roberta Modica<sup>‡</sup> and Claudio Napoli<sup>§</sup>

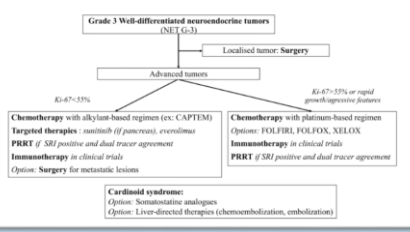
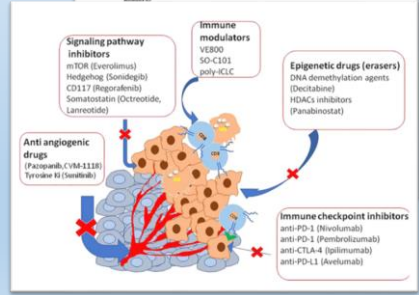
*Department of Internal Medicine and Surgery, University of Bari Medical School, Bari, Italy; Department of Pathology, University of Bari Medical School, Bari, Italy; Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Bari Medical School, Bari, Italy; Department of Internal Medicine and Surgery, University of Bari Medical School, Bari, Italy; Department of Internal Medicine and Surgery, University of Bari Medical School, Bari, Italy.*

Neuroendocrine tumors, or NETs, are cancer originating in neuroendocrine cells. They are mostly found in the gastrointestinal tract or lung. Functional NETs are characterized by signs and symptoms caused by the overproduction of hormones and/or substances, but most NETs are non-functional and diagnosis in advanced stages is common. Thus, novel diagnostic and therapeutic strategies are needed. Epigenetics may contribute to refining the diagnosis, as well as to identify targeted therapy interplay with epigenetic modification pathways. The goal of this review is to discuss the recent advancement in the epigenetic characterization of NETs highlighting their role in clinical trials.

**OPEN ACCESS**

Edited by: Antonino Iannone, University of Bari Medical School, Italy

Reviewed by: Riccardo Scapellato, Neuroendocrine Tumors, Italy; Vincenzo, Neuroendocrine Tumors, Italy; Vincenzo, Neuroendocrine Tumors, Italy; Vincenzo, Neuroendocrine Tumors, Italy



**Digestive Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Current Management and Future Directions**

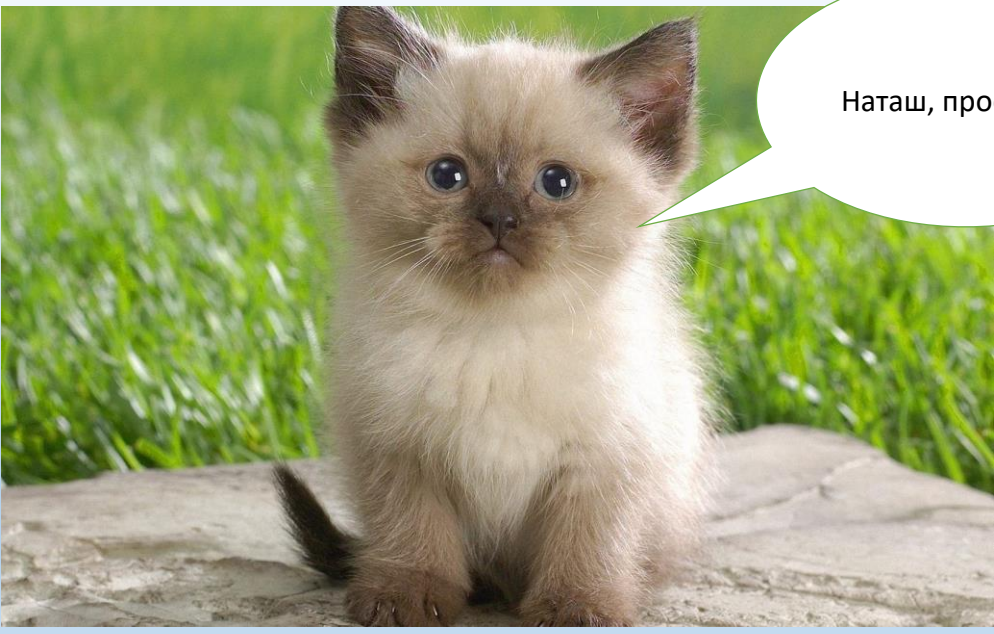
Anna Polita<sup>1,2</sup>, Anne Sophie Collette<sup>1</sup>, Lela Iulia Palanci<sup>3</sup>, Philippe Serey<sup>3,4</sup>, Eric Mouchon<sup>5</sup>, Catherine Desseaux<sup>6</sup> and Renaud Courret<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>2</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>3</sup> Department of Gastroenterology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>4</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>5</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>6</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>7</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France; <sup>8</sup> Department of Hepatology, Hopital Cochin, APHP, Paris, France.

**Key Message:** We have presented the latest data on the epidemiological and therapeutic management of gastroenteropancreatic well-differentiated neuroendocrine grade 3 tumors (G3NET-G3). Although neuroendocrine neoplasms (NENs) of the digestive tract are rare tumors, progress in diagnosis and treatment has been observed. In 2017, a new classification of G3NET-G3 was proposed, and differentiating among low and high Ki67 index has been shown to be NET-G3. This new classification is different from only Ki67 expression but also Ki67 expression, Ki67 index, and treatment response. It is important to consider high grade-NEN. Therefore, they should be managed differently but within the field of NEN. We hope our work represents a starting point for future research on this population.

<https://doi.org/10.3390/cancers13102448>

<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.604341>



Наташ, проснись...

