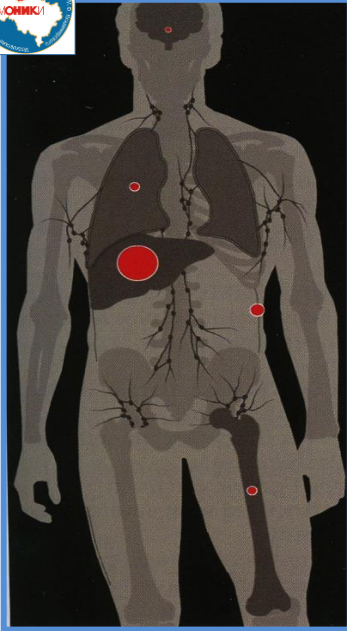




НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ»
Г. МОСКВА, 1 НОЯБРЯ 2019 ГОДА

проф. Гуревич Лариса Евсеевна



**Оптимальный алгоритм
диагностики первичных
нейроэндокринных опухолей
и определения
происхождения
метастазов без известного
первичного очага**

Основной вопрос

Что мы лечим???



???

Нейроэндокринные опухоли делят:

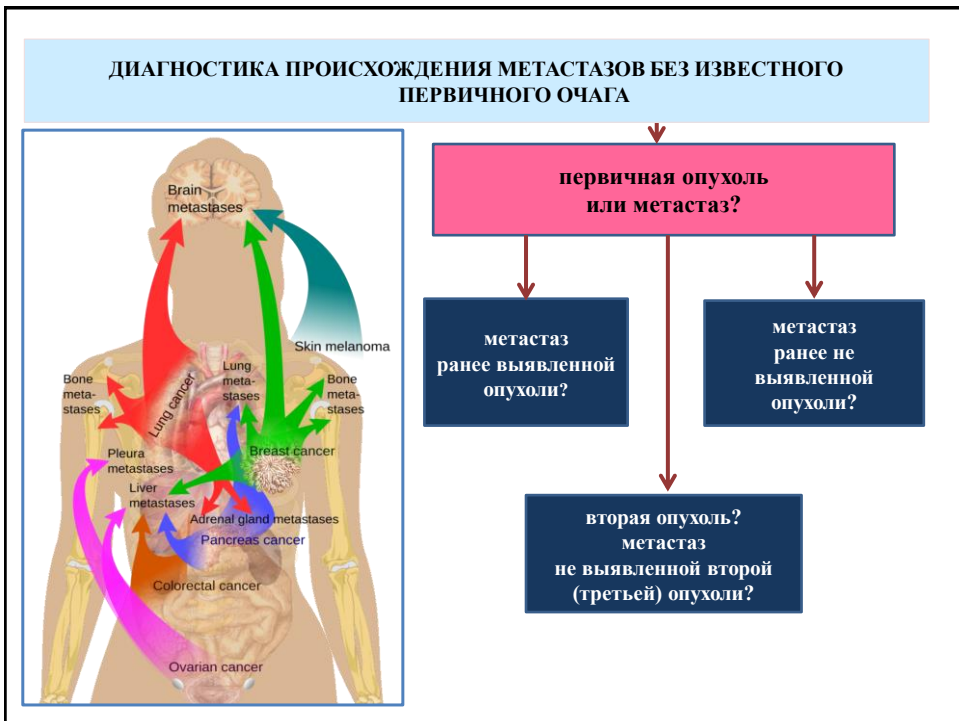
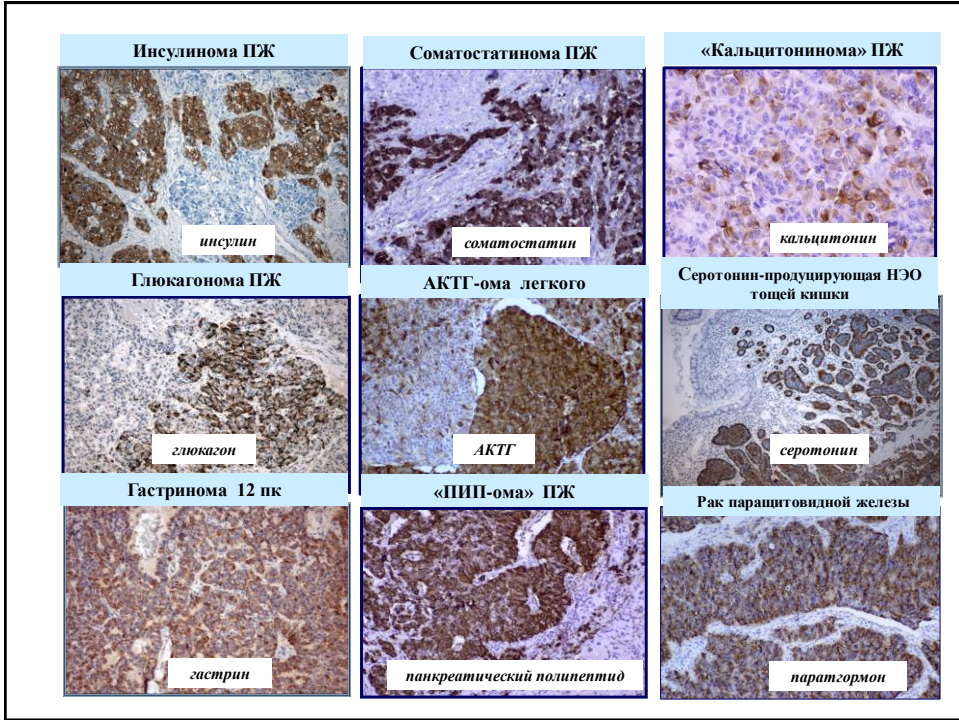
- ✓ в соответствии с клиническими симптомами - на функционирующие (синдромальные) и нефункционирующие (бессиндромные)
- ✓ по степени их дифференцировки - на высоко и низко дифференцированные
- ✓ по степени злокачественности – на опухоли низкой и высокой степени злокачественности

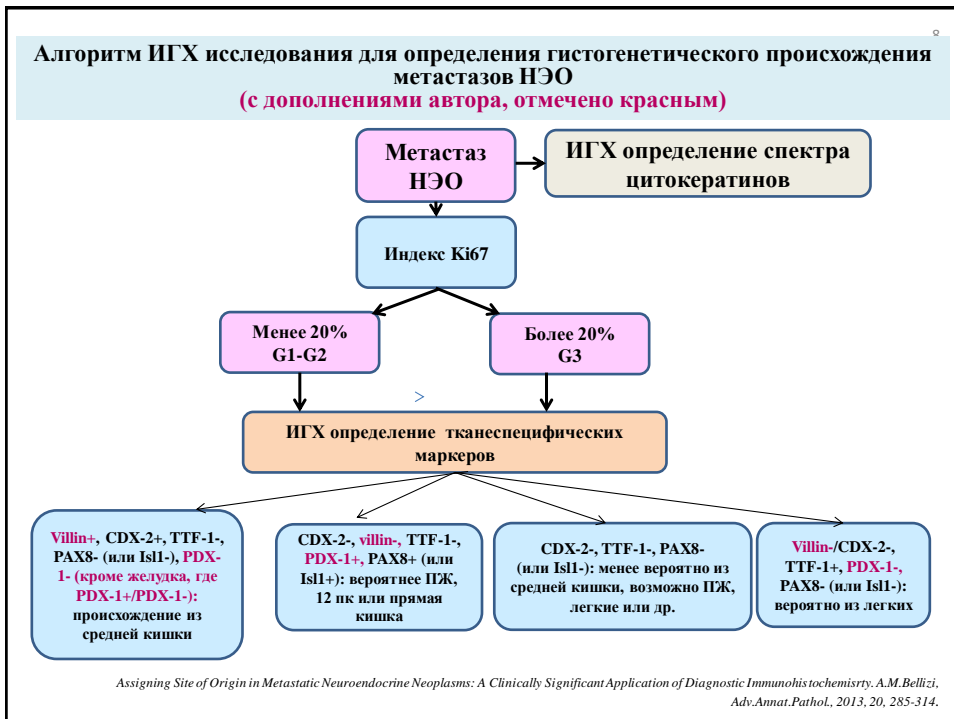
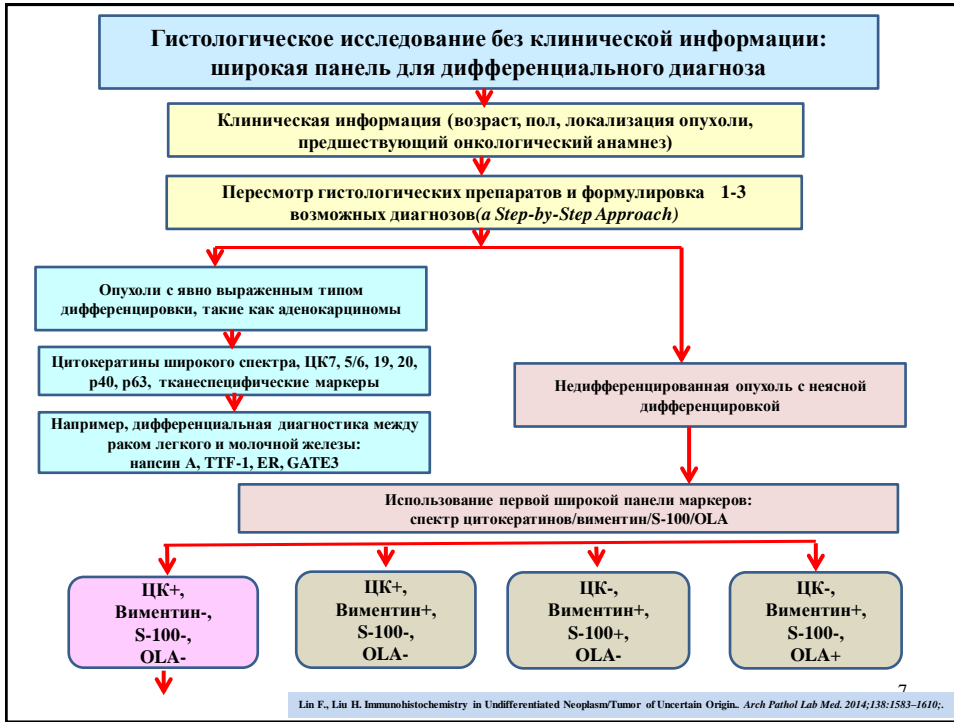
3

Клеточная биология нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта

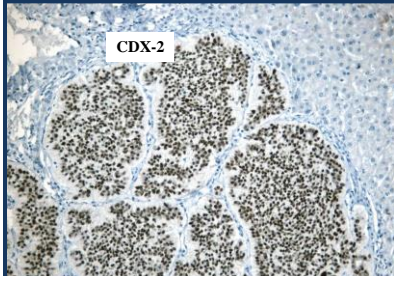
Тип клеток	Гормоны	ПЖ	Желудок		Тонкий кишечник			Аппендикс	Толстая	Прямая кишка
			Т/Ф	Анtrum	12 пк	Тошная	Подвздошная			
R/D₁	Грелин	редко	+	редко	редко	редко	редко			
ЕС энтерохром аффинные клетки	Серотонин, субстанция Р, нейрокиннин, др	редко	+	+	+	+	+	+	+	+
D	соматостатин	+	+	+	+	+	редко	редко	редко	редко
L	GLY/PYY					редко	+	+	+	+
A	Глюкагон	+	эмбр							
PP	Панкреатический полипептид	+				+				+ (?)
B	Инсулин	+								
ECL	Гистамин		+							
G	Гастрин			+	+		редко			
ССК	Холецистокинин				+	+	+			
S	Секретин				+	+	+			
GIP	Гастрин- ингибиторный пептид/ксенин				+	+	редко			
M	Мотилин				+	+	редко			
N	Нейротензин				редко	+	+			
VIP	ВИП	+								
X	Амелин		+	+						

4

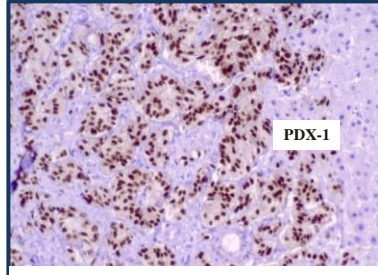




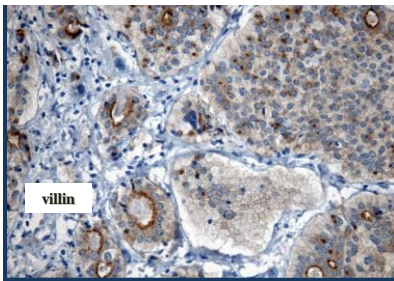
Экспрессия ткане-органо-специфических маркеров в метастазах НЭО без известного первичного очага



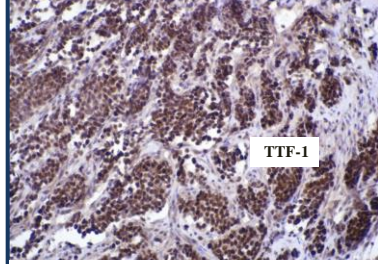
метастаз карциноида тонкой кишки в печень



метастаз НЭО поджелудочной железы в печень



villin

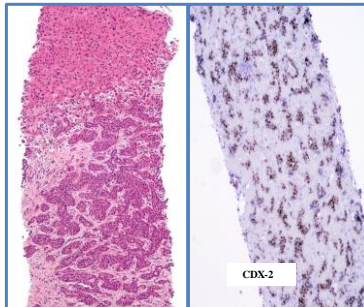


TTF-1

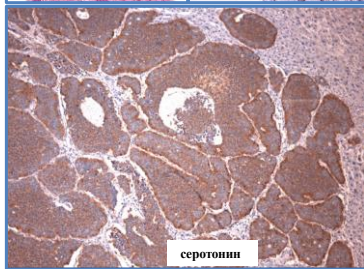
метастаз карциноида легкого в печень

9

Метастаз в печень карциноида тонкой кишки. Диагностическая биопсия.

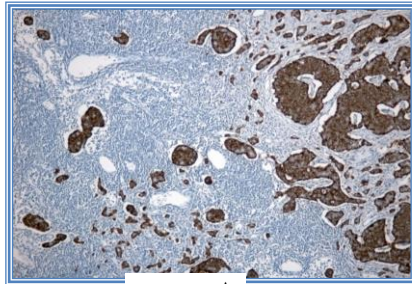


CDX-2

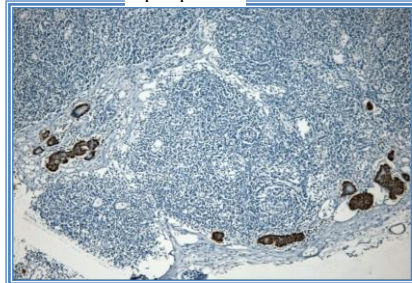


серотонин

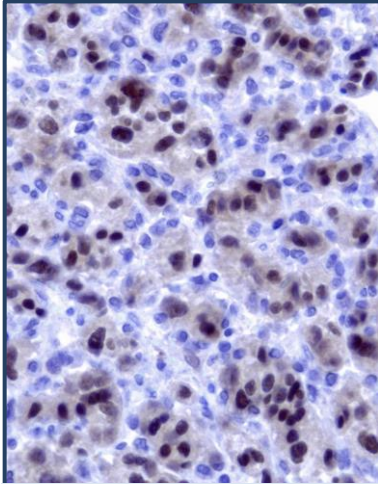
Метастазы карциноида тонкой кишки в 9/14 лимфатических узлов



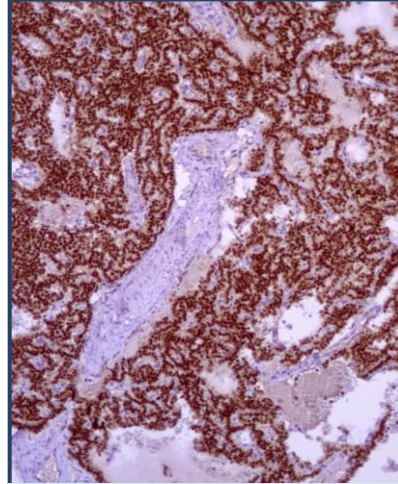
хромогранин А



Экспрессия Isl-1 в ВД НЭО ПЖ



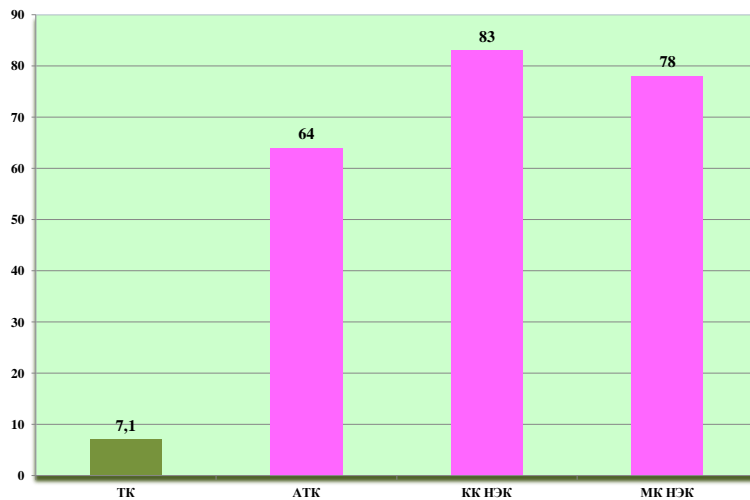
НФ НЭО ПЖ



Гастронома ПЖ

11

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TTF-1 В НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ



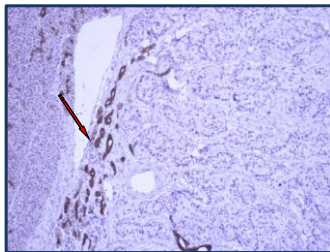
Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А. и соавт. Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение экспрессии цитокератинов 7 и 19 и TTF-1 в нейроэндокринных опухолях легких различной степени злокачественности. Альманах клинической медицины, 2016;44 (4):613-623

Экспрессия цитокератина 7 в НЭО различной локализации

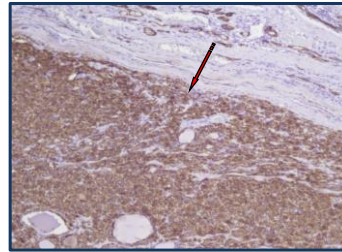
Локализация НЭО	ЦК7+	%
МР ЩЖ	14/14	100
НЭО МЖ	8/8	100
НЭК трахеи	3/3	100
Карциномы желудка G1,G2	5/22	22,5
НЭК желудка	6/8	75
ТК легкого	9/53	17
АТК легкого	27/47	54,4
МК НЭК легкого	49/95	51,6
КК НЭК легкого	13/19	68,4
НЭО ПЖ	0/14	0
НЭО 12 пк	0/6	0
Карциномы кишечника	0/18	0
Карциномы средостения	0/6	0
Карциномы Меркеля	0/6	0
Карциномы почки	0/4	0
НЭО носоглотки	0/2	0

(Gurevich L.E. и соавт. Value of Cytokeratin 7 expression to determine the origin of metastases of neuroendocrine tumors. 31st European Congress of Pathology, Nice, France. 2019, 7-11 sept).

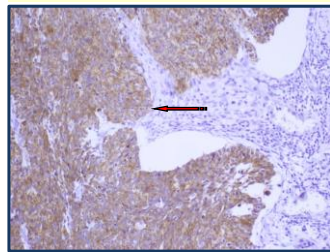
Особенности экспрессии цитокератина 7 в НЭО



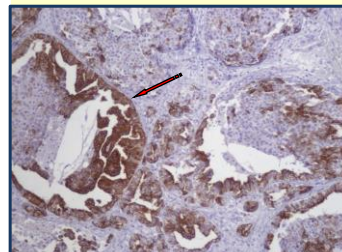
НЭО ПЖ



Медулярный рак ЩЖ



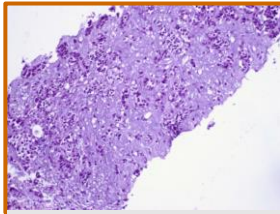
МК НЭК трахеи



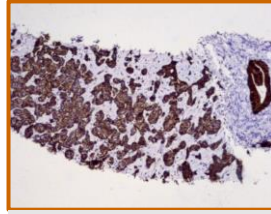
НЭК молочной железы

Определение происхождения метастазов в печень опухоли без известной первичной локализации.

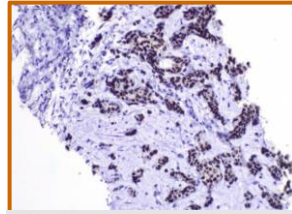
Диагноз: метастаз НЭК молочной железы.



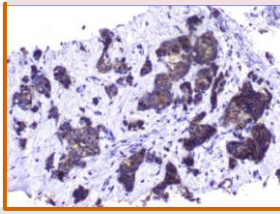
ГЭ



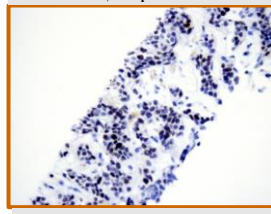
Цитокератин 7



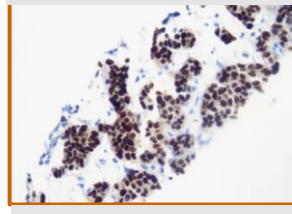
GATA3



Хромогранин А



Рецепторы к прогестерону



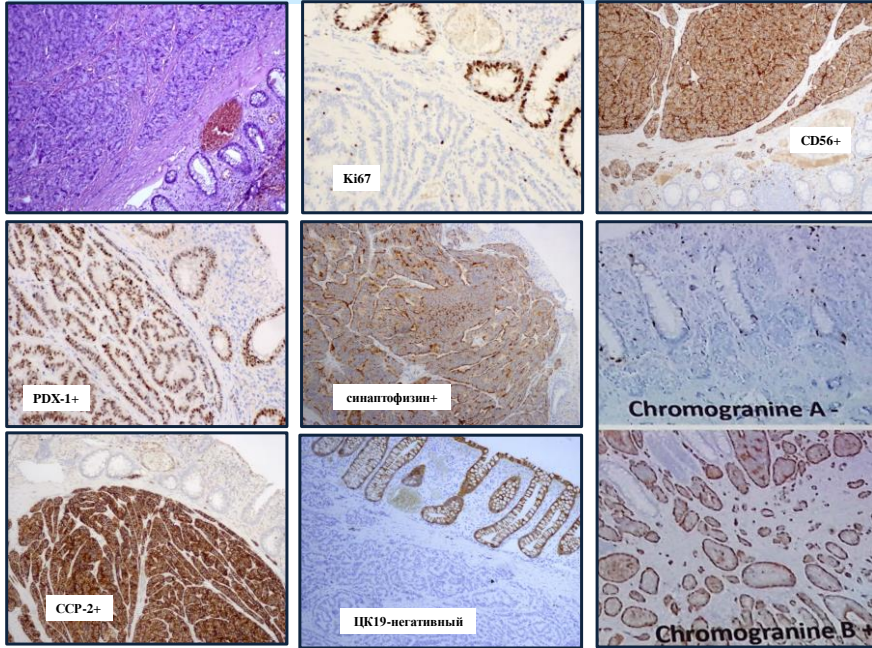
Рецепторы к эстрогену

Экспрессия PDX-1 в НЭО различной локализации

Локализация НЭО		%
НЭО ПЖ	130/173	75
инсулиномы	53/53	100
гастриномы, соматостатиномы, пипомы, АКТГ-мы	29/29	100
нефункционирующие	36/47	76,6
глюкагономы	8/38	21,1
НЭК 12 пк	19/19	100
Карциномы прямой кишки	11/12	91,7
Карциномы почки	4/6	66,7
Карциномы слепой кишки/аппендикса	5/9	55,5
НЭО желудка	17/46	37
Карциномы средостения	3/9	33,3
НЭО тонкой кишки	0/24	0
НЭО ободочной и сигмовидной кишки	0/5	0
Карциномы/НЭК легкого	0/38	0
Карцинома Меркеля	0/16	0
НЭО трахеи, носоглотки, МЖ	0/8	0
Медуллярный рак ЩЖ	0/7	0
Параганглиомы/феохромоциомы	0/10	0

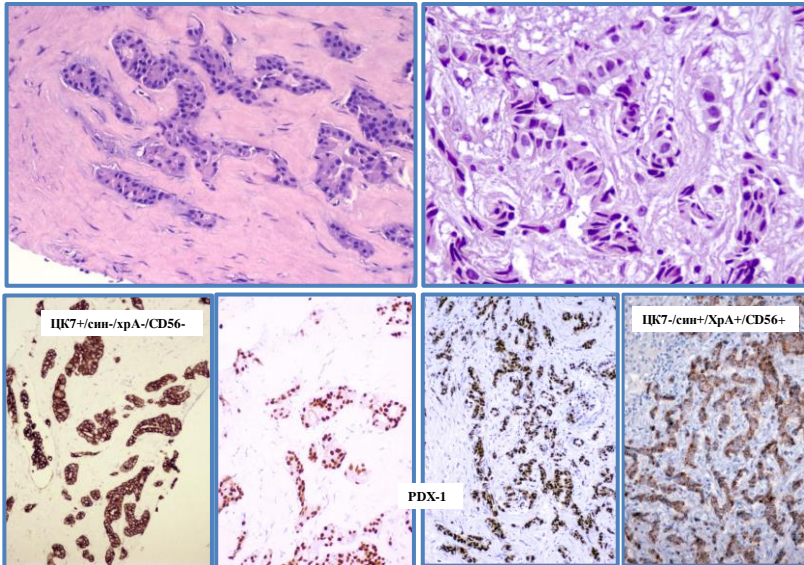
Гуревич Л.Е., Прошина А.Е., Воронкова И.А. и соавт. Дифференциально-диагностическое значение экспрессии транскрипционного фактора PDX-1 в нейроэндокринных и не-нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких и других органов. Архив патологии, 2019 г., №5, с. 11-21.

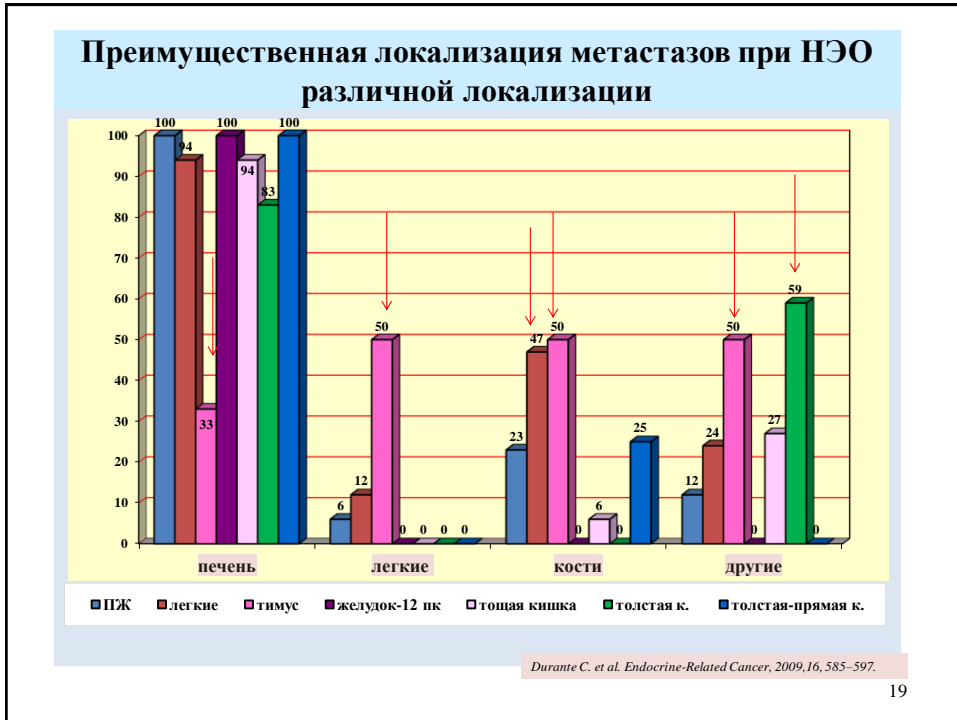
Иммунофенотип НЭО (карциноидов) прямой кишки



Диагностическая биопсия метастаза в печень АК ПЖ

Диагностическая биопсия метастаза в печень НЭО ПЖ



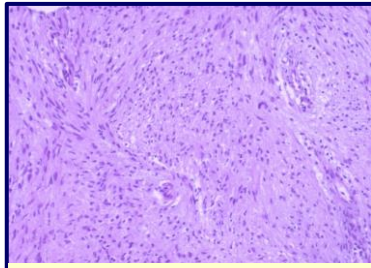


Важную информацию о гистогенезе и степени дифференцировки опухоли можно получить на материале хорошо выполненной диагностической биопсии

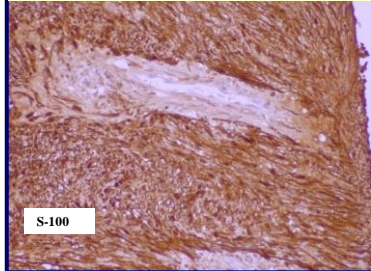
Опухоли легких: диагностические биопсии			
Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Мелкоклеточный рак	Карциноид легкого
Операция, радиотерапия, ХТ	Определение мутаций в 18, 19 и 21 экзонах EGFR, ALK, KRAS, BRAF	ПХТ	TK – операция, ATK – операция+SSR-2.5

Метастазы карциноидов тонкой кишки в яичники (ж. 56,56,64,64,65 л.)			
вилли			
CDX-2			

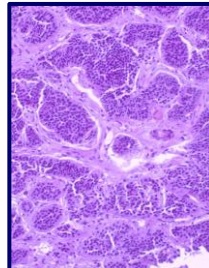
Синхронные опухоли: шваннома поджелудочной железы и метастаз карцинома НПЛ в печень



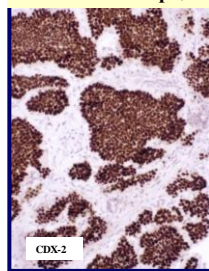
шваннома



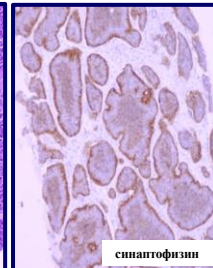
S-100



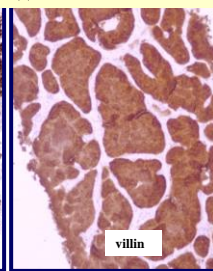
метастаз карцинома НПЛ в печень



CDX-2



синаптофизин



villin

Множественные синхронные или метастатические нейроэндокринные опухоли, а также молодой возраст пациентов - факторы риска наличия наследственных синдромов!

Новые маркеры дифференцировки НЭО

27

New and emerging markers is well differentiated NENs.

Jerome Cros, France. (31st European Congress of Pathology. 7-11 September 2019, Nice, France).

New markers to make the diagnosis of well differentiated NEN

2. Help in distinguishing well/poorly differentiated pancreatic NEN

Well differentiated NET

Pancreas (G1-G3)

- MEN1 (40-70%)
 - DAXX/ATRX (45%)
 - Voie mTOR (11%)
 - TP53/RB1 (0%)
- Scarpa Nature 2017*

Lung

- MEN1 (23%)
 - TP53 (11%)
 - RB1 (3%)
 - SWI/SNF...
- Simbolo J Pathol 2016*

Small bowel/Colon/Rectum

- MEN1 (0%)
- DAXX/ATRX (0%)
- LOH Chromosome 18 (grêle)
- APC... (colon)

Poorly differentiated NEC

Pancreas

- MEN1 (0%)
 - DAXX/ATRX (0%)
 - RB1 (>50%)
 - TP53 (>50%)
- Tang CCR 2015 / Yachida AJSP 2012*

Lung

- MEN1 (0%)
 - TP53 (>50%)
 - RB1 (>50%)
 - SWI/SNF...
- Rekhtman CCR 2016*

Colon

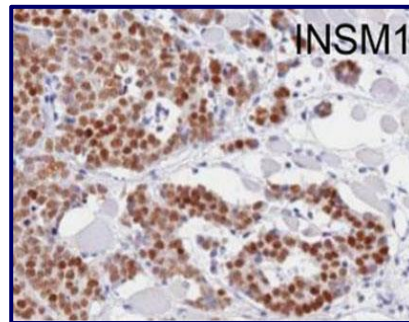
- KRAS (15%)
- APC (20%)
- BRAF (60%?)
- RB1, TP53...

28

New and emerging markers is well differentiated NENs.

Jerome Cros, France (31st European Congress of Pathology. 7-11 September 2019, Nice, France).

- В последние годы новый маркер, известный как инсулино-ассоциированный протеин 1 (INSM1), был предложен в качестве еще одного универсального нейроэндокринного маркера.
- В отличие от традиционных нейроэндокринных маркеров, INSM1 экспрессируется в ядре опухолевых клеток.



Tanigawa M. et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a useful marker for pancreatic neuroendocrine tumor. *Med.Mol Morphol.* 2018, V.51 (1), 32–40.

29

New and emerging markers is well differentiated NENs.

Jerome Cros, France (31st European Congress of Pathology. 7-11 September 2019, Nice, France).

The role of immunohistochemistry

- Immunohistochemistry is required to demonstrate the neuroendocrine nature of a poorly differentiated carcinoma, but ...
 - Cytokeratins: weak expression
 - Synaptophysin (SYN): sensitive marker but not fully specific, resulting in several diagnostic pitfalls
 - Chromogranins (Cg):
 - Chromogranin A: specific but poorly sensitive marker
 - Chromogranin B: specific marker, available antibodies more sensitive than most available anti-CgA antibodies
 - INSM1: specific and sensitive marker
 - NCAM (CD56): not specific in most body sites and not very sensitive
 - Other markers: ASCL1, MASH-1
- Some poorly differentiated carcinomas with a suggestive morphology do not express neuroendocrine markers
 - 10% of small cell lung carcinomas are not « small cell neuroendocrine carcinomas »

SYN	DAK-SYNAP	94%
CgA	A3	38%
CgA	LKA2H10	52%
CgB	poly clonal	61%
INSM1	A8	93%

Poorly differentiated carcinoma suggestive of NEC
n=100, personal data

30

Диагноз карциномы из клеток Меркеля по клиническим данным **устанавливают только в 1% случаев**, что ведет к потере времени и усугублению процесса.

Типичная локализация карцином из клеток Меркеля - это области повышенной инсоляции:

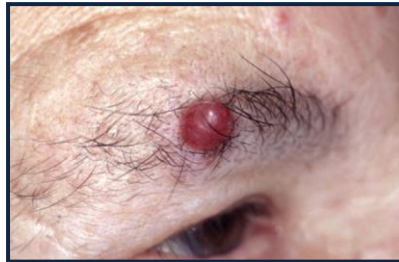
50% - лицо, голова и шея

40% - конечности

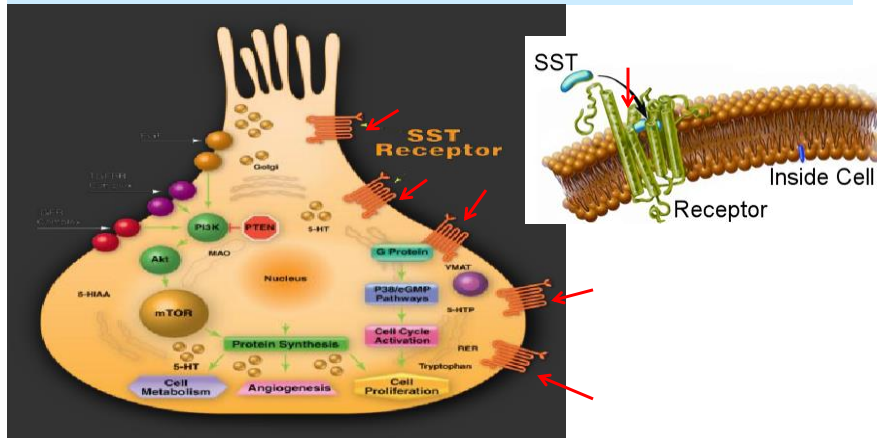
10% - туловище и половые органы

В области лица **чаще всего поражаются веки.**

В 50% случаев карцинома Меркеля локализуется в области головы и шеи



Успехи в терапии злокачественных и/или неоперабельных НЭО в настоящее время прочно связаны с применением в клинической практике аналогов соматостатина, которые преимущественно связываются с рецепторами к соматостатину, расположенными **на мембране опухолевых клеток**



35

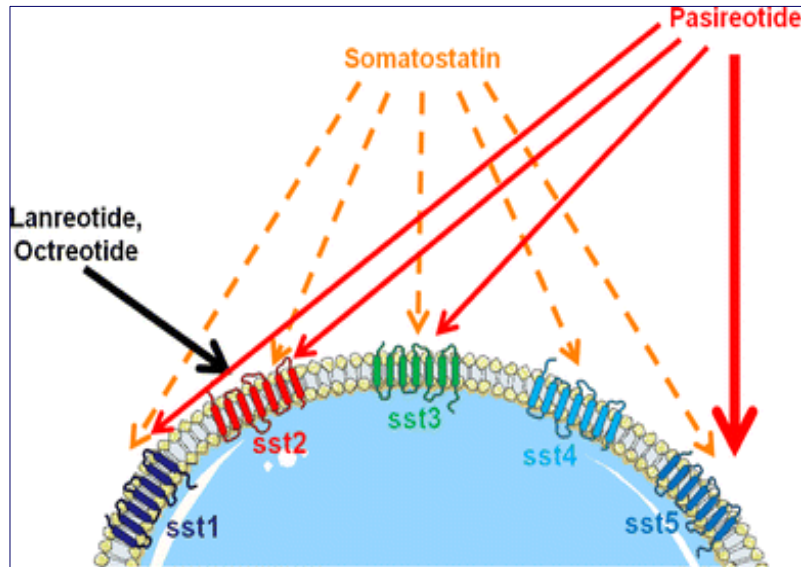
Клетки нейроэндокринных опухолей могут экспрессировать пять типов рецепторов к соматостатину, чаще всего рецепторы 2 типа, реже – 5, еще реже 1, 3 и 4 типа.

Очень важно еще до начала лечения пациентов с НЭО определить эффективность применения аналогов соматостатина.

Для этого достаточно легко ИГХ методом определить наличие на клетках опухолей экспрессии ССР-2 и ССР-5.

В случаях отсутствия этих рецепторов, можно, не теряя времени, сразу переходить к назначению других схем терапии.

Мишени для аналогов соматостатина

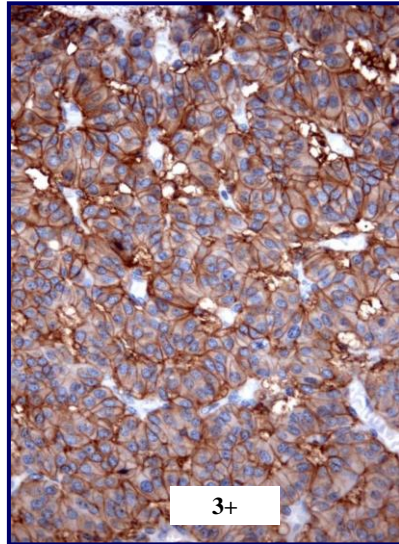
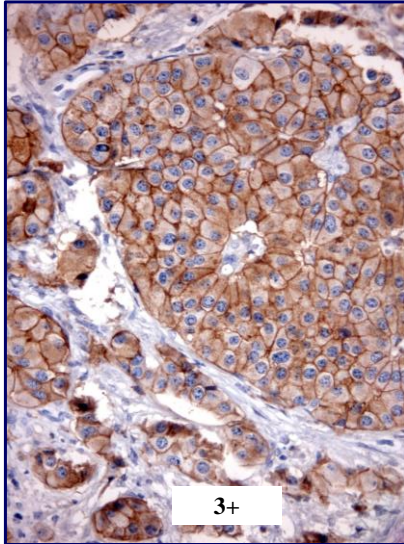


ИГХ определение и оценка экспрессии рецепторов к соматостатину

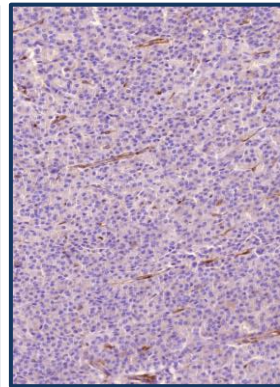
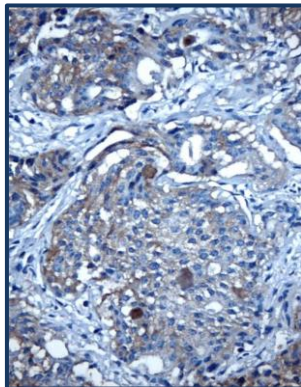
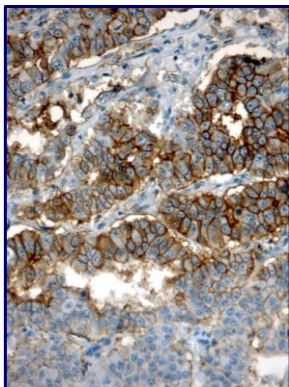
Экспрессию рецепторов к соматостатину 1 и 5 типов оценивают в соответствии с методикой, разработанной Volante M. с соавт. (Volante M. et al. *Modern Path.*, 2007, 20, 1172–82).

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

Оценка интенсивности экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа




Оценка интенсивности экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа



М. Volante с коллегами в 2017 г продемонстрировали **высокую корреляцию между экспрессией ССР-2А в клетках НЭО, результатами сцинтиграфии и клиническим ответом на лечение аналогами соматостатина.**

Аналогичные данные еще раньше были получены Janson E.T. с коллегами в 1998 г. И многими другими исследователями

Volante M, Brizzi MP, Faggiano A и соавт. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. Mod Pathol. 2007;20(11):1172-82.
Janson ET, Stridsberg M, Gobl A, Westlin JE, Oberg K. Determination of somatostatin receptor subtype 2 in carcinoid tumors by immunohistochemical investigation with somatostatin receptor subtype 2 antibodies. Cancer Res. 1998;58(11):2375-8.

 Аспирант клинической медицины. 2016. Апрель №3. 44 (6). 88-98

Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности

Гуревич Л.Е.¹ • Корсакова Н.А.¹ • Воронкова И.А.² • Ашевская В.Е.¹ • Титов А.Г.¹ • Когония Л.М.¹ • Егоров А.В.¹ • Бритвин Т.А.¹ • Васильев И.А.³

ССР-2А (кроличьи моноклональные ID-EPR 3340, Eritomics Inc., США),

ССР-5 (кроличьи моноклональные ID-UMB4, Eritomics Inc., США).

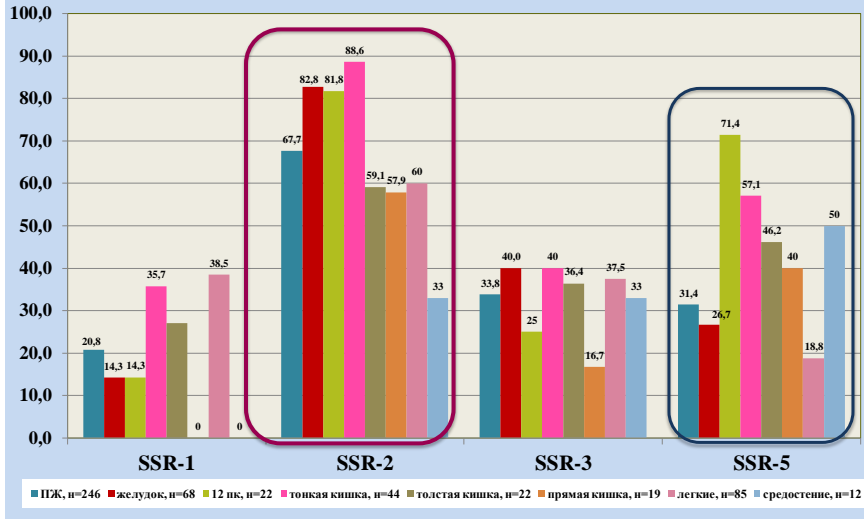
Клинически значимой считали реакцию 2+ и 3+.

Материалом исследования послужили тканевые образцы диагностических или операционных биопсий **399* НЭО:**

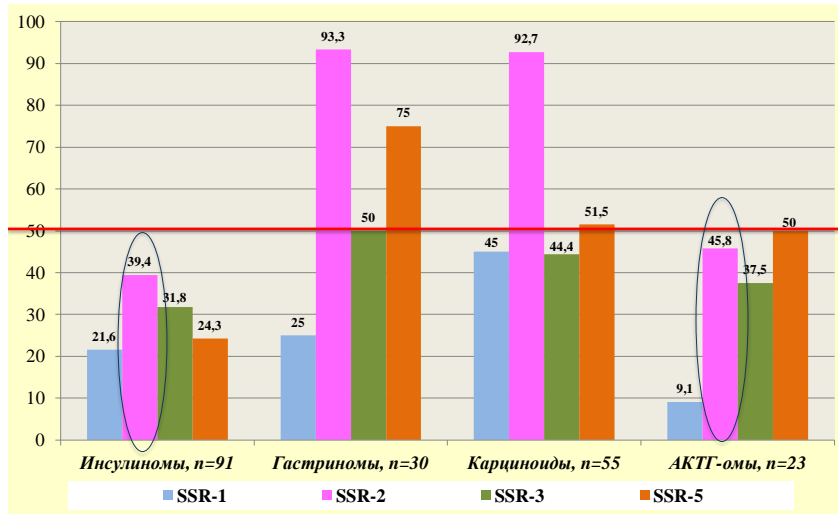
168 – поджелудочной железы,
 120 – ЖКТ (48 – желудка, 14 – двенадцатиперстной кишки и 25 – других отделов тонкой кишки, 6 – аппендикса, 15 – толстой и 12 прямой кишки),
 84 легких,
 6 тимуса/средостения,
 21 биопсий метастазов НЭО с неизвестной первичной локализацией.

**В настоящее время около 518 случаев*

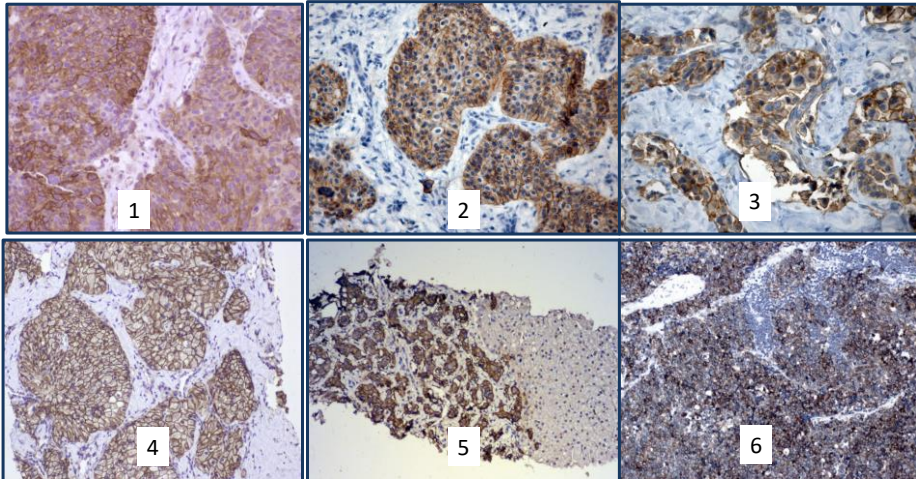
Экспрессия рецепторов к соматостатину в нейроэндокринных опухолях различной локализации (n=518, собственные данные)



Экспрессия рецепторов к соматостатину в НЭО с различными гиперфункциональными синдромами (n=199, собственные данные)



Определение экспрессии рецепторов к соматостатину в образцах диагностических биопсий метастазов НЭО в ребро (рис. 1), печень (рис. 2-5) и лимфатический узел шеи (рис. 6)

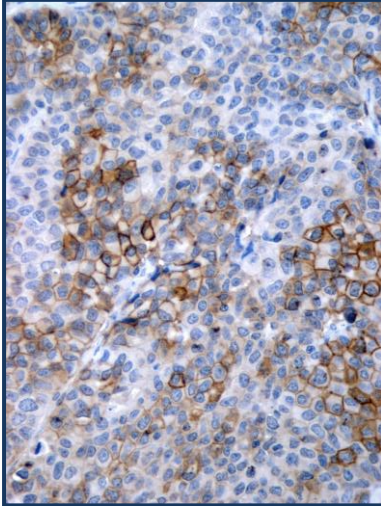


Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 и 5 типа выявляется в 16% низкодифференцированных нейроэндокринных карцином различной локализации

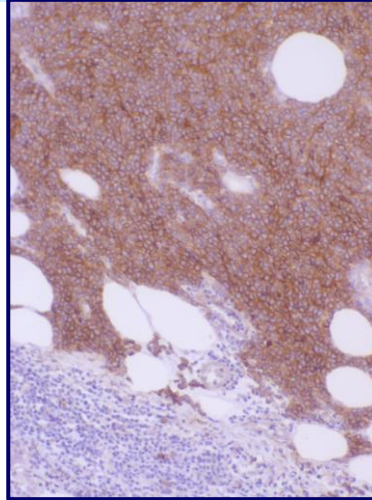
(Konukiewicz B., Schlitter M. A., Jesinghaus M. et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20%. *Modern Pathology*, 2017, 1–12).

По нашим данным экспрессия рецепторов к соматостатину 2 и 5 типа в низкодифференцированных нейроэндокринных карциномах встречается в 18-20% случаев.

Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа (2+) в КК НЭЖ толстой кишки, Grade 3

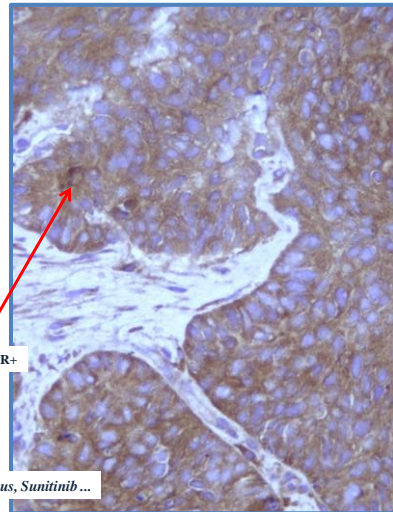
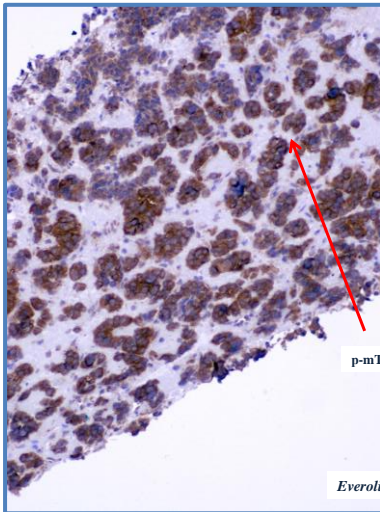


Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа (3+) в НЭЖ кожи, Grade 3 (карциноме из клеток Меркеля)



47

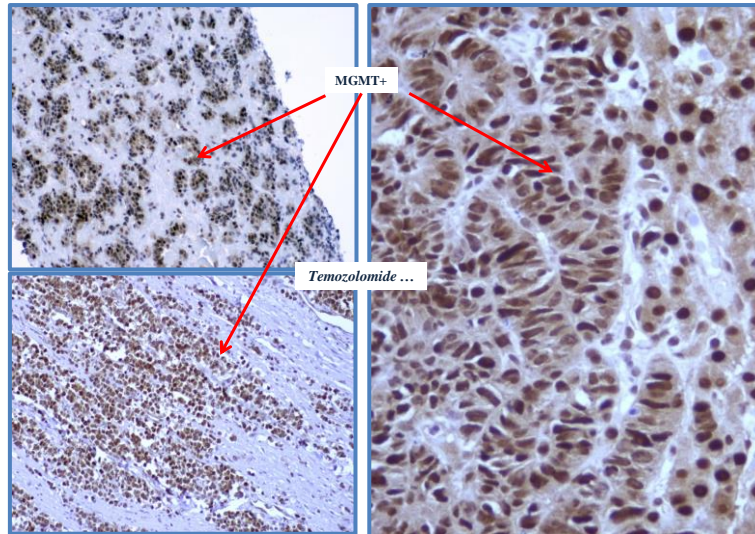
Выявление в НЭЖ мишеней различных сигнальных путей.
Target-терапия - «интеллектуальные лекарства от рака»



Гуреев Л.Е.

48

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



*MGMT дефицитность чаще встречается в НЭО ПЖ, чем в карциномах, может объяснить их чувствительность к терапии Тemozolомиде.
M.H. Kalke et al. O6-Methylguanine DNA Methyltransferase Deficiency and Response to Temozolomide-Based Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Clin. Cancer Res. 2009;15(1): 338-345.*

БЛАГОДАРИЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

**Проект: Поддержка диагностики
нейроэндокринных опухолей в РФ**

*АНО «Центр инноваций в здравоохранении «Развитие»
Ул. Крымский Вал, 3с2, Москва, Россия, 119049
тел.: +7 (495) 640 02 14/15, сайт: <http://raz-vit.com/>*

*Наталья Мухева, руководитель отдела лабораторной диагностики,
тел.: +7 (968) 505-0165, e-mail: n.mueva@aston-health.com*

*Наталья Редька, руководитель направления,
тел.: +7 (985) 167-1038, e-mail: n.redka@aston-health.com*

*Виктория Карбушева, менеджер проектов,
тел.: +7 (964) 760-5470, e-mail: v.karbusheva@aston-health.com*