



МОНИКИ



**ГУРЕВИЧ Л.Е.**

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

***Всероссийская конференция с международным участием  
"Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной  
хирургии"***

***Геленджик, 23-25 мая 2018 г***

**Основные проблемы и ошибки  
при морфологической  
диагностике нейроэндокринных  
опухолей**

# 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. Куни, 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)*

## **Основные причины ошибок или поздней диагностики нейроэндокринных опухолей**

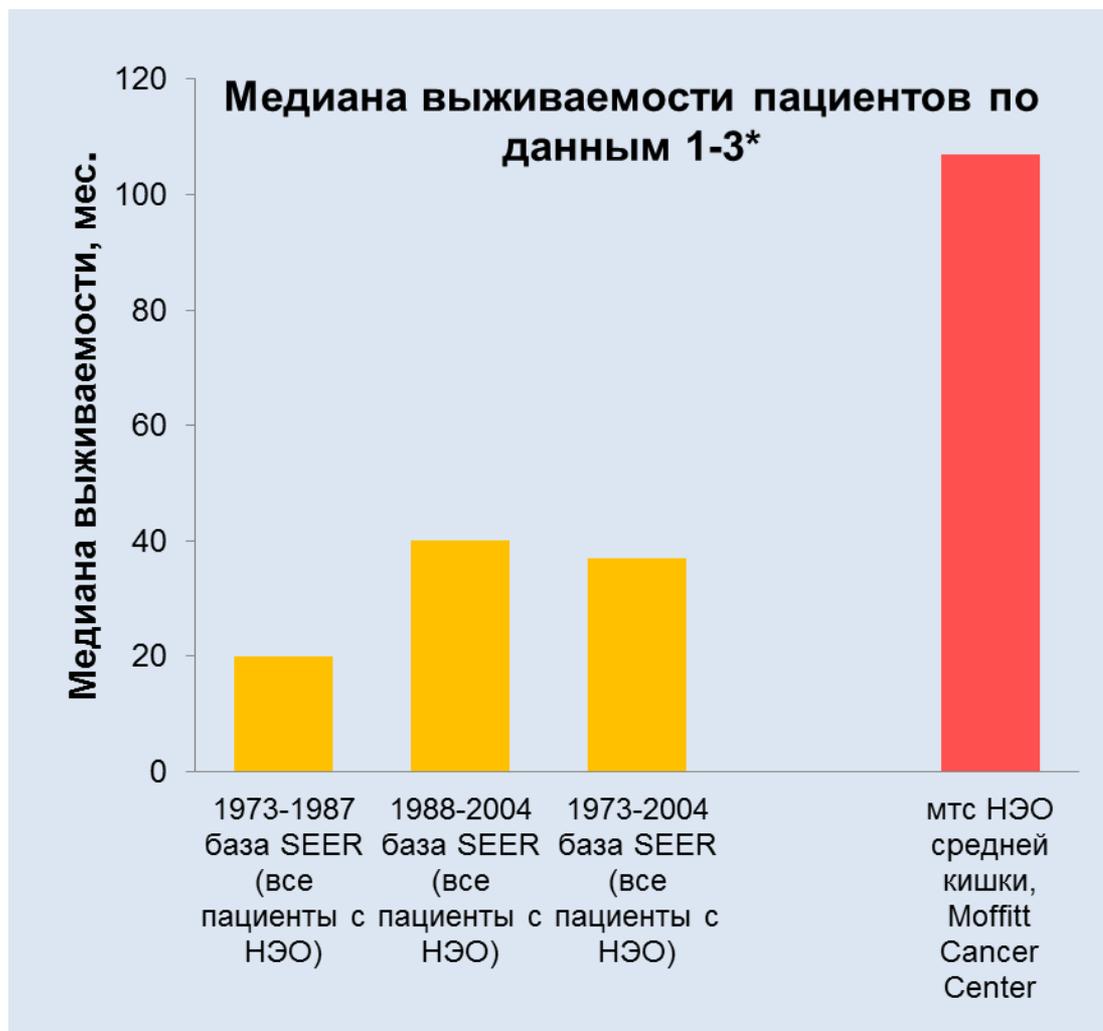
- ❖ *Недостаточная информированность специалистов первичного звена (начала заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 5-7 лет).*
- ❖ *Неумение проанализировать весь комплекс клинических симптомов и во многих случаях скудная клиническая информация о пациенте.*
- ❖ *Неправильная трактовка результатов 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.*

**Важнейшее условие успешного решения проблемы  
поздней или неверной диагностики нейроэндокринных  
опухолей – это мультидисциплинарный подход: лечение  
и обследование пациентов с нейроэндокринными  
опухолями**

**в специализированных центрах!!!**

# Доступ к специализированной помощи улучшает результаты лечения пациентов

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

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

- ❖ *«Рак» вместо «нейроэндокринная опухоль» и наоборот.*
- ❖ *Неправильное использование терминологии («карциноид» и «НЭО»).*
- ❖ *Неправильное определение Grade.*
- ❖ *Неправильное сочетание в диагнозе Grade и степени дифференцировки, например «нейроэндокринный рак Grade 1»*
- ❖ *Любой другой неверный диагноз.*

# Нейроэндокринные опухоли

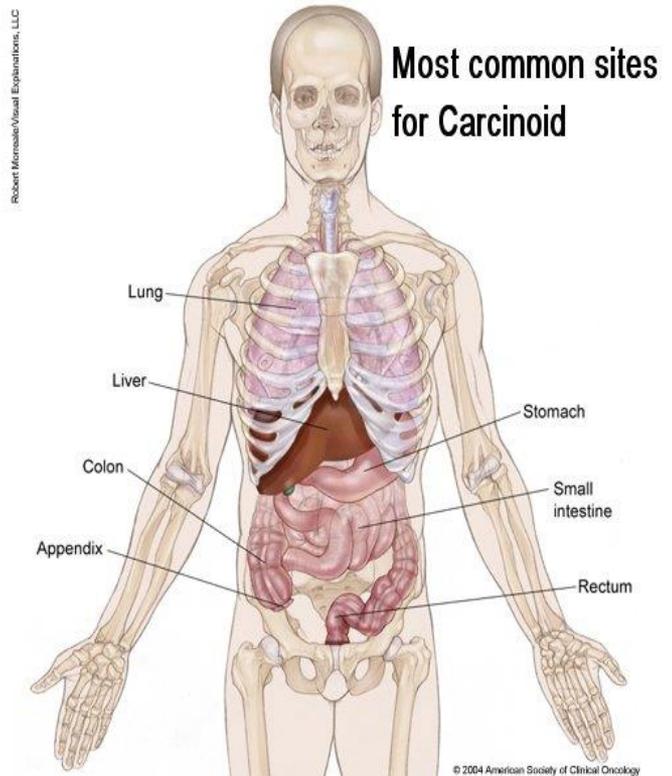
могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки:

- **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%

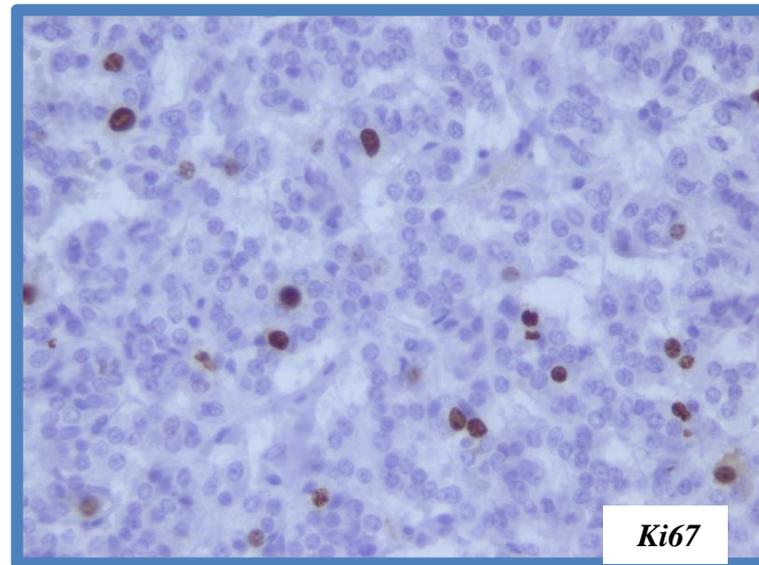
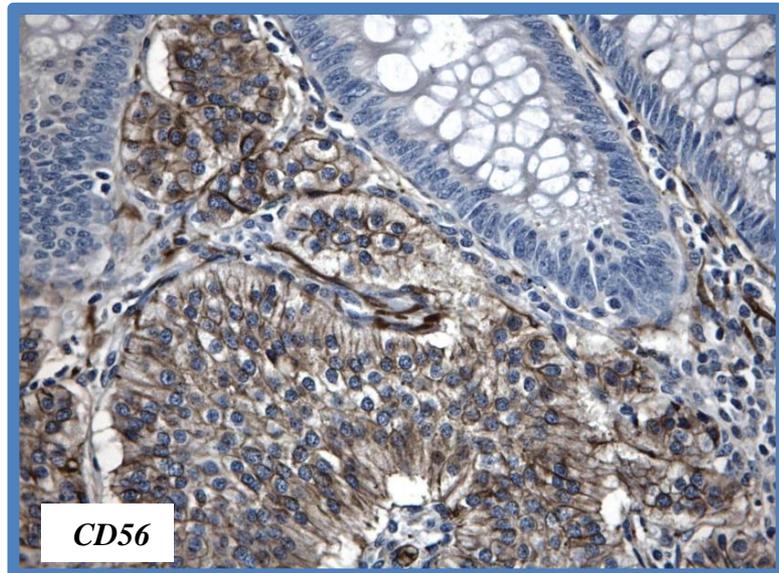
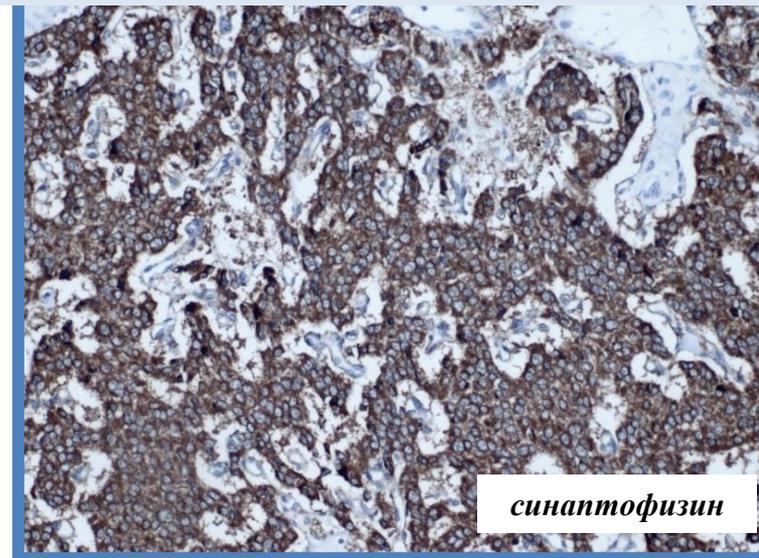
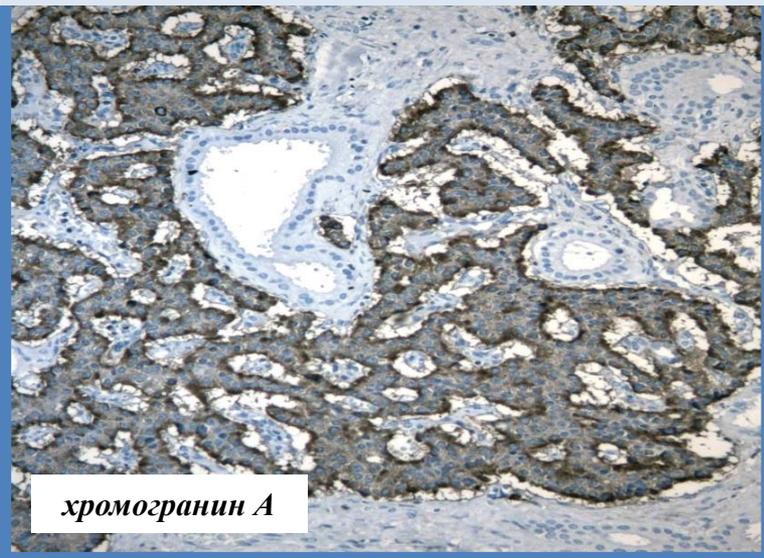
- *тимусе*
  - *молочной железе*
  - *щитовидной и паращитовидной железах*
  - *почках*
  - *яичниках*
  - *простате*
  - *коже*
- и других органах*



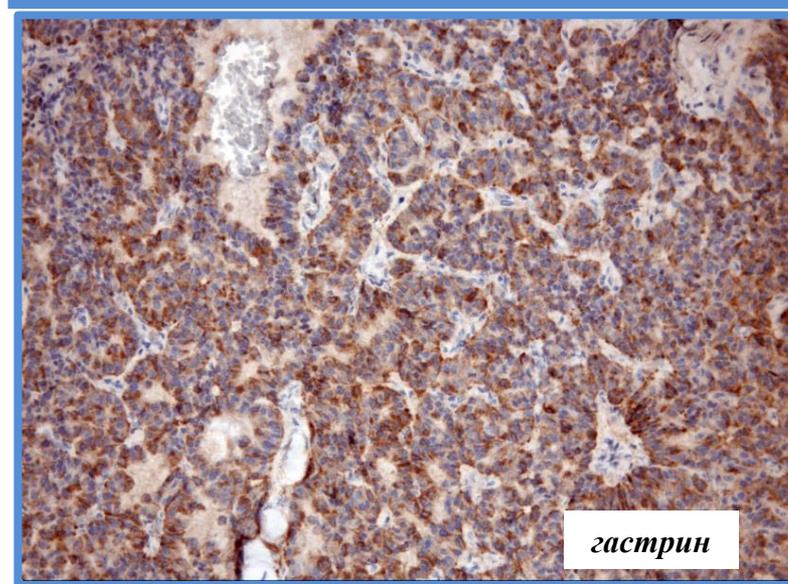
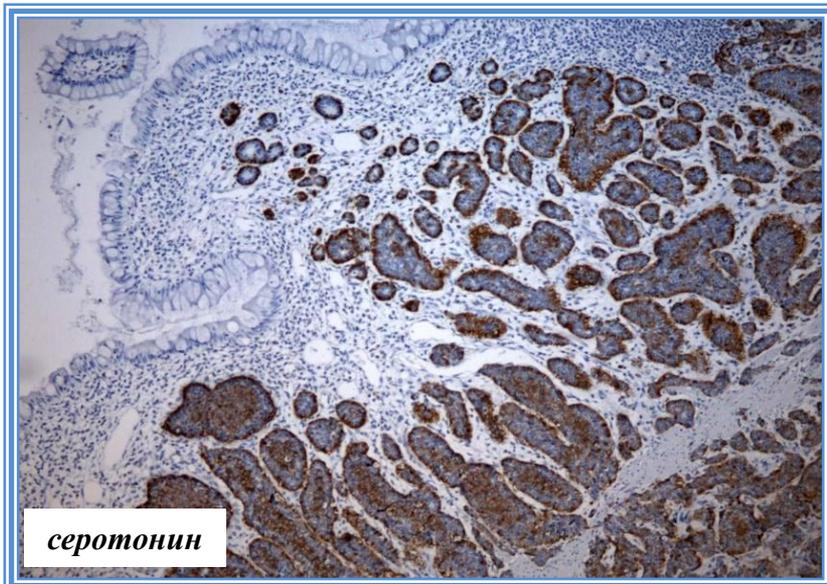
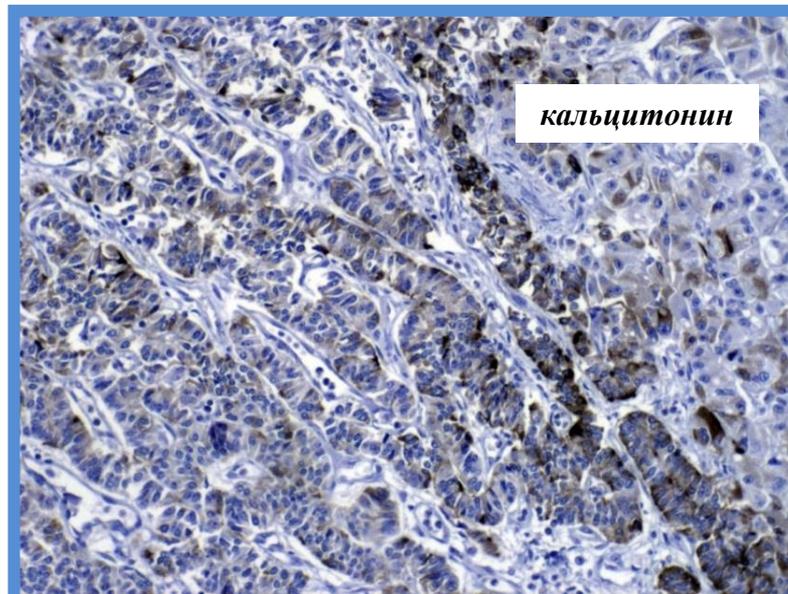
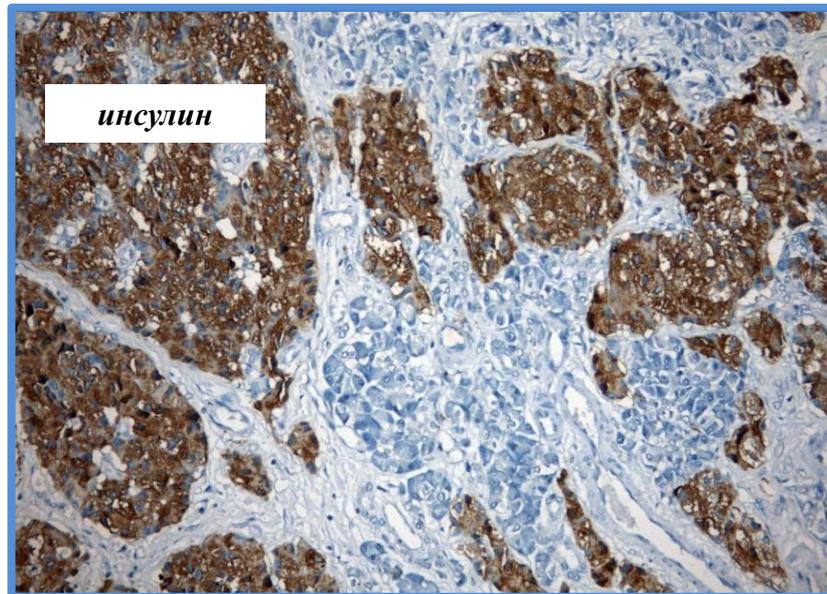
# Основные гиперфункциональные синдромы при НЭО

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

# ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ МИНИМАЛЬНЫЙ НАБОР МАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НЭО



## РАСШИРЕННАЯ ПАНЕЛЬ МАРКЕРОВ



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

# Классификация НЭО ЖКТ и ПЖ (ВОЗ, 2010 г., рекомендации ESMO)

*World Health Organization Classification of Tumours. Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition, Volume 3, 2010.*

Классификация	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G1 (карциноид)	$<2$	$\leq 2$ (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)	<i>любой</i>	<i>любой</i>

*•Всероссийская конференция с международным участием "Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной хирургии". Геленджик, 23-25 мая 2018 г*

# Новая концепция классификации НЭО ПЖ (ВОЗ, 2017 г)

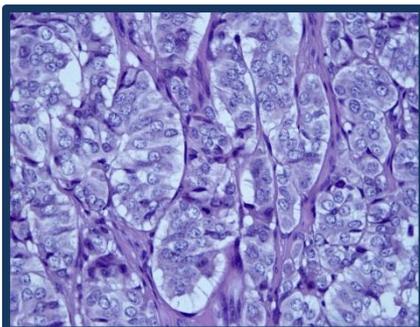
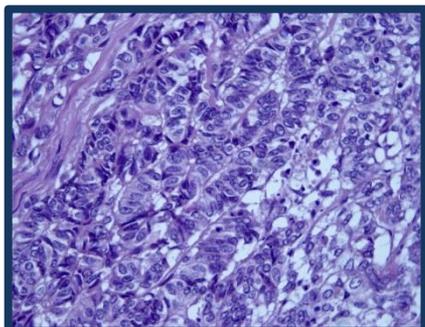
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, НЭО (NET)  
G1, G2, **G3**

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы **G3** (NEC G3),  
мелкоклеточный и крупноклеточный варианты

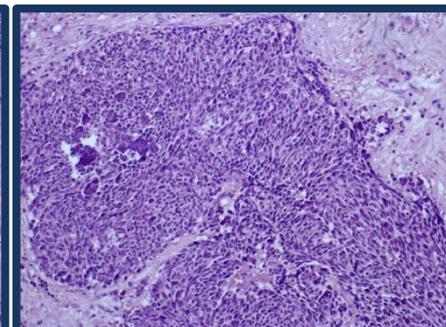
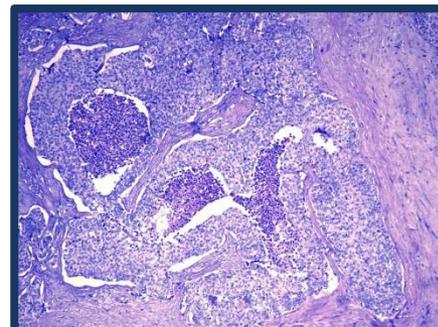
**Смешанная карцинома (MiNEN)**

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

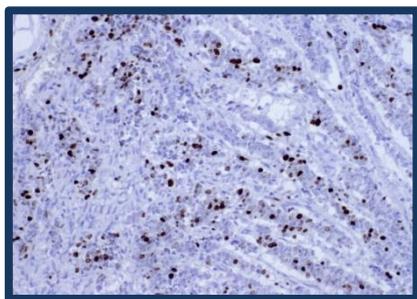
Орган	Тип	Ki67	p53	TP53	RB1	SSR2A	ATRX	DAXX
ПЖ	ВД НЭО (NET) G3	21-36	0	0	0	78	11	33
ПЖ	НД НЭК (NEC) G3	21-90	75	67	45	8	0	0



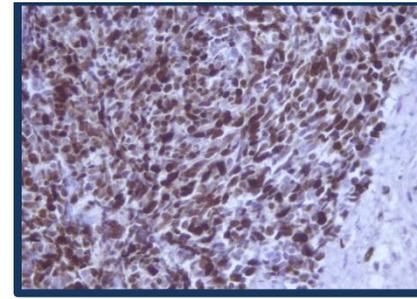
Высокодифференцированная морфология ВД НЭО (NET) G3



Низкодифференцированная морфология НД НЭК (NEC) G3



← **Ki67** →



# 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

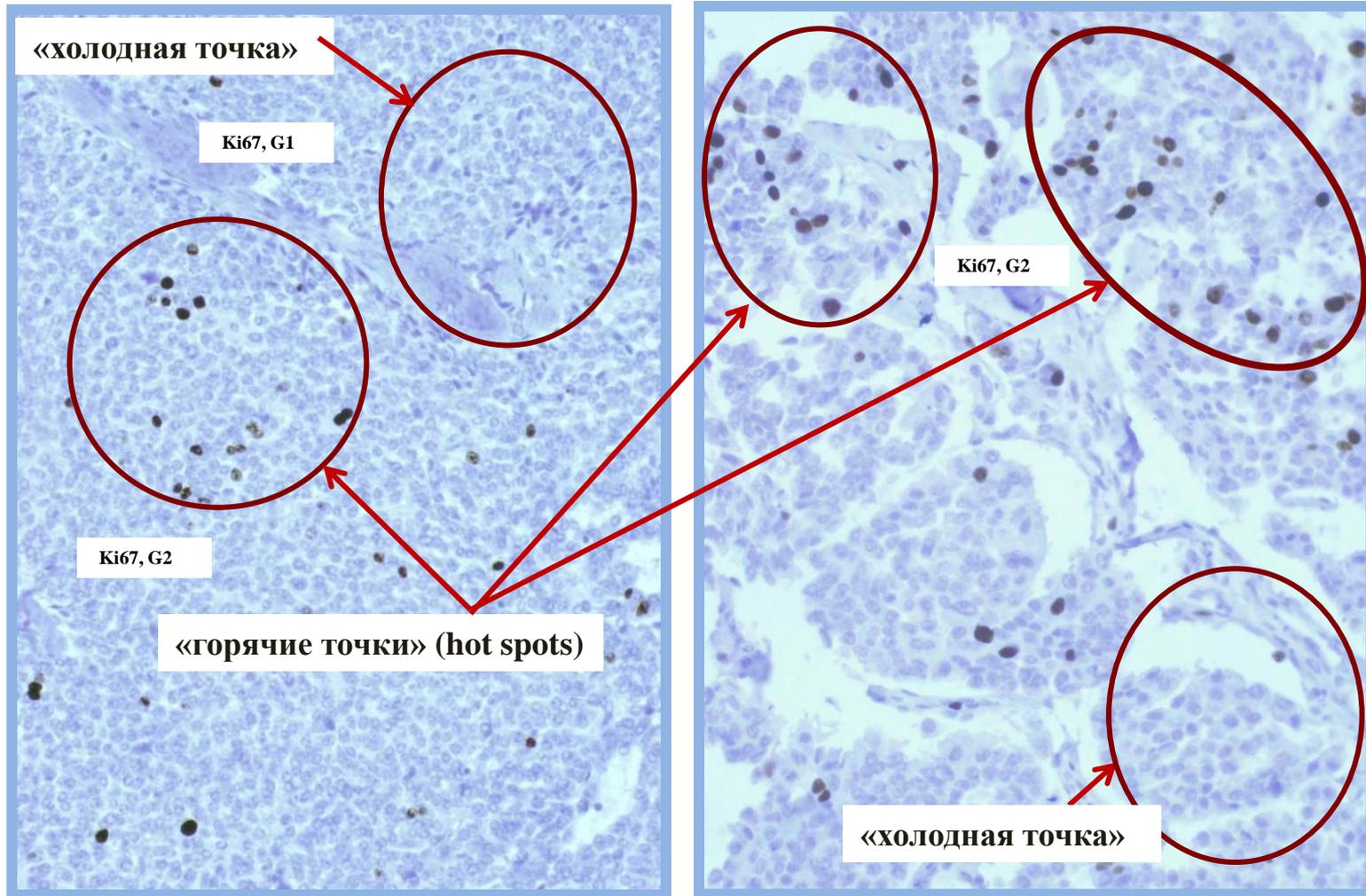
Критерий	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
Митозы	0-1	2-10	>10 (сред. 70)	>10 (сред. 80)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да	да
Индекс Ki-67	< 5%	< 20%	40-50%	50-100%



**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)



# Ошибки при подсчете индекса Ki67 (и оценки Grade)



**J-Y Scoazec (Paris).**

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

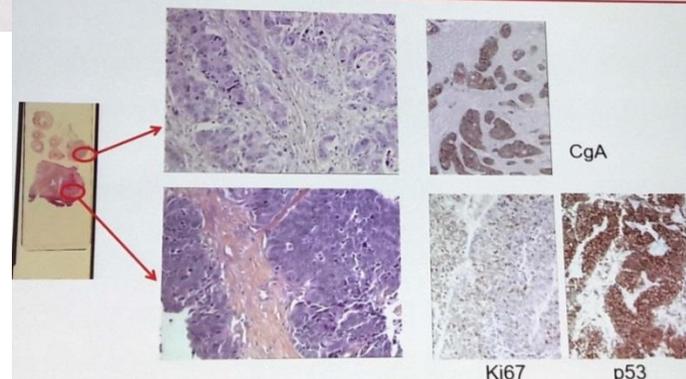
## G1/G2 GEP NETs: grade heterogeneity

---

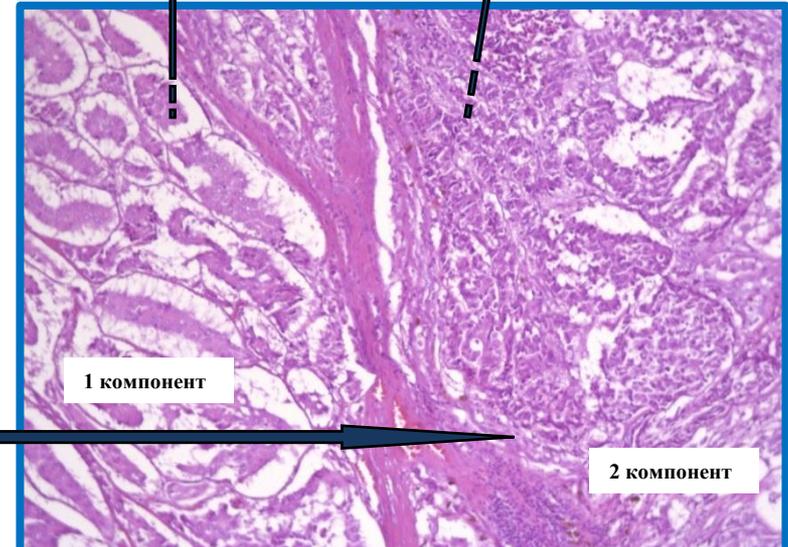
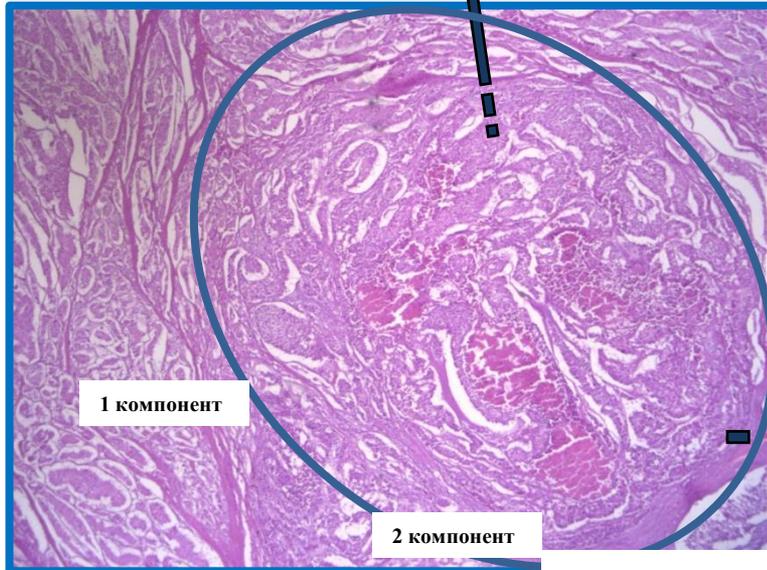
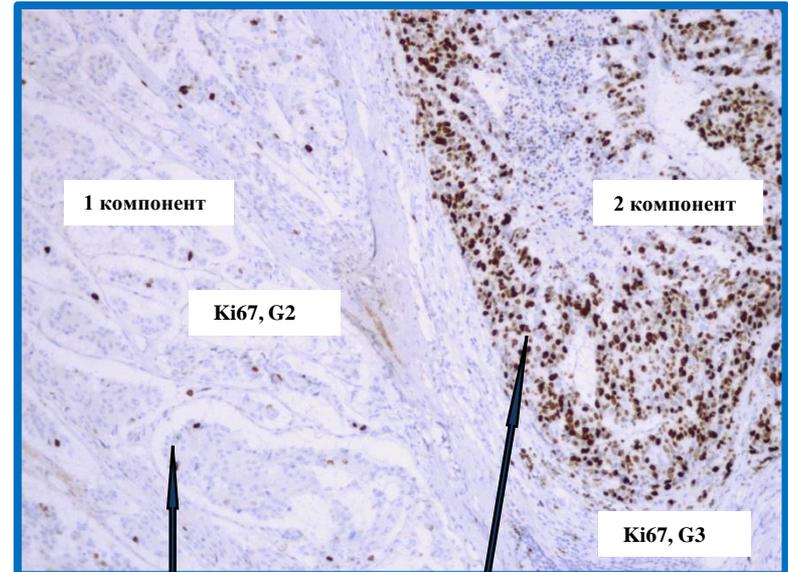
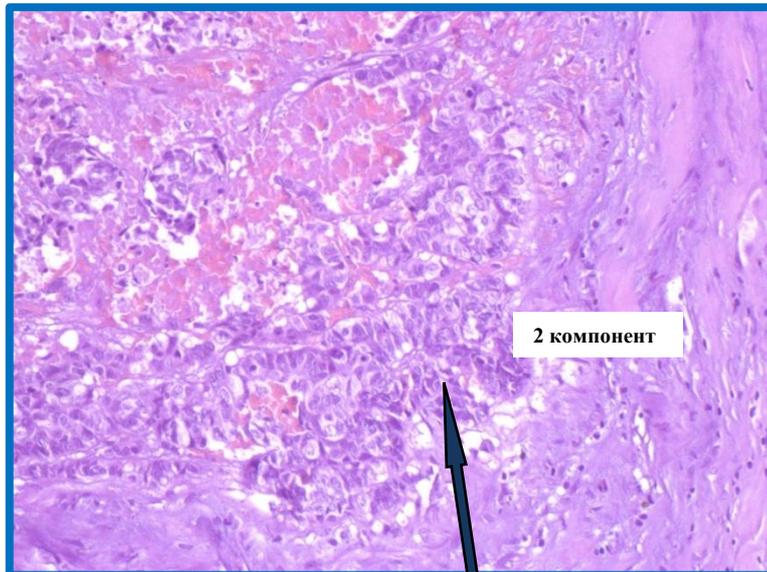
- WHO grade is based on the combination of morphological differentiation and proliferative capacities
- Cases of « combined » well- and poorly-differentiated GEP NETs are exceptional
- Proliferative capacities (ENETS grade) are often heterogeneous

## G1/G2 GEP NETs: phenotypic intra-tumor heterogeneity

---



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

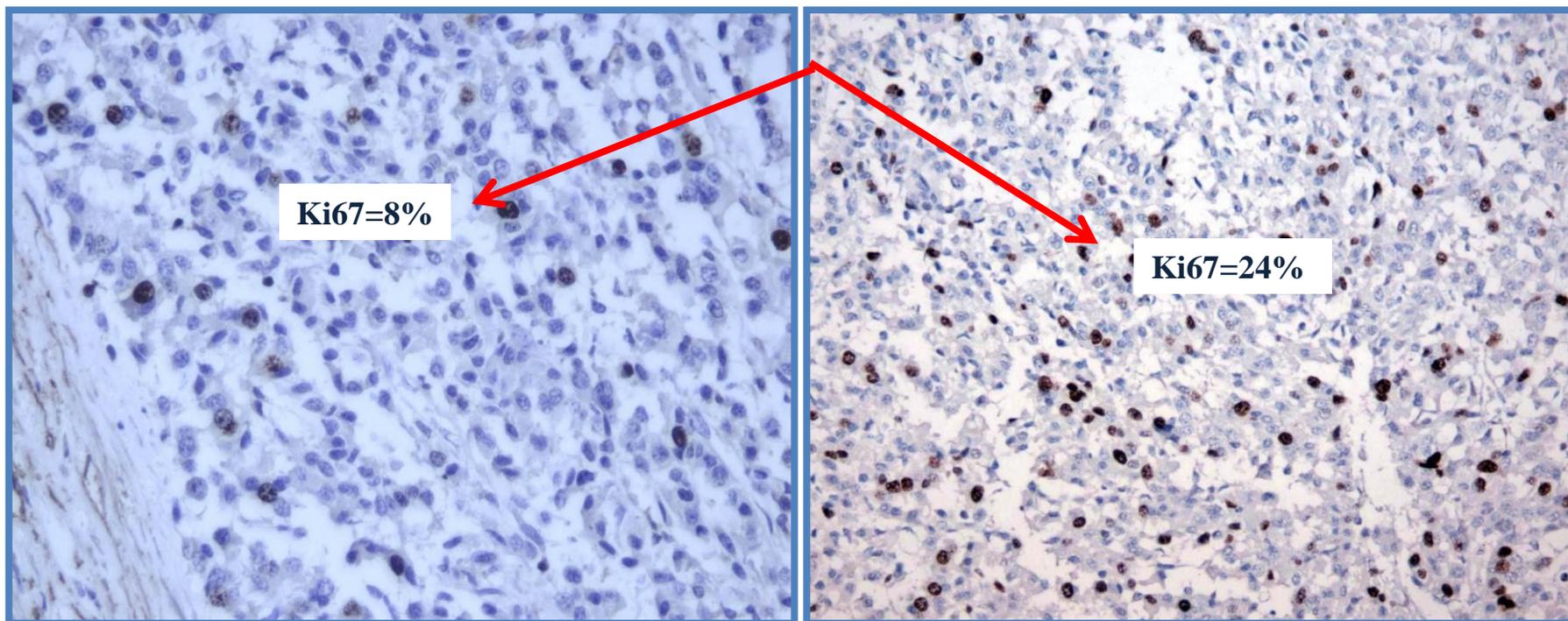


# Изменение пролиферативной активности высокодифференцированных НЭО ПЖ при прогрессировании и/или под воздействием терапии

*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*



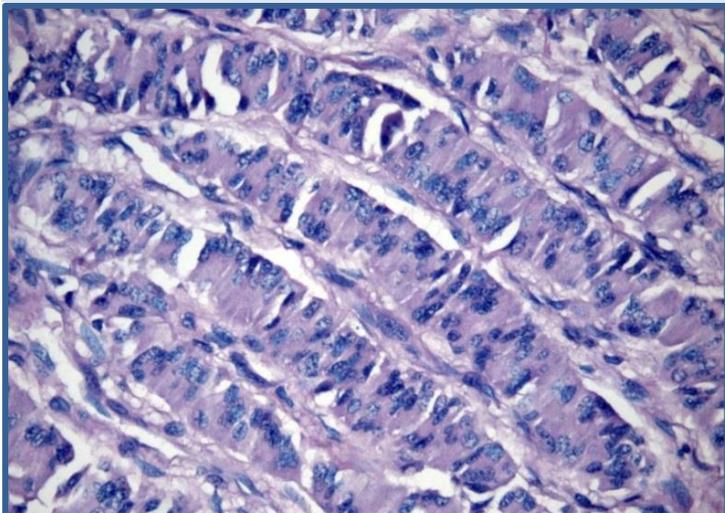
# ТИПОВЫЕ ОШИБКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КАРЦИНОМ GRADE 3



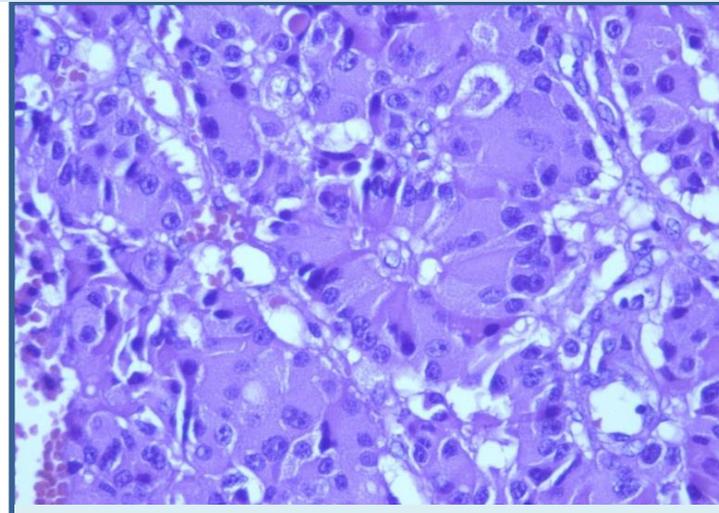
1. *Диагноз крупноклеточных нейроэндокринных карцином легкого, желудка и толстого кишечника и крупноклеточных низкодифференцированных не-эндокринных раков этих органов без иммуногистохимического исследования вообще поставить нельзя!!*

2. *Диагноз между веретенноклеточными (CD117-позитивными) мелкоклеточными нейроэндокринными опухолями желудка и толстого кишечника и веретенноклеточными GIST этих органов*

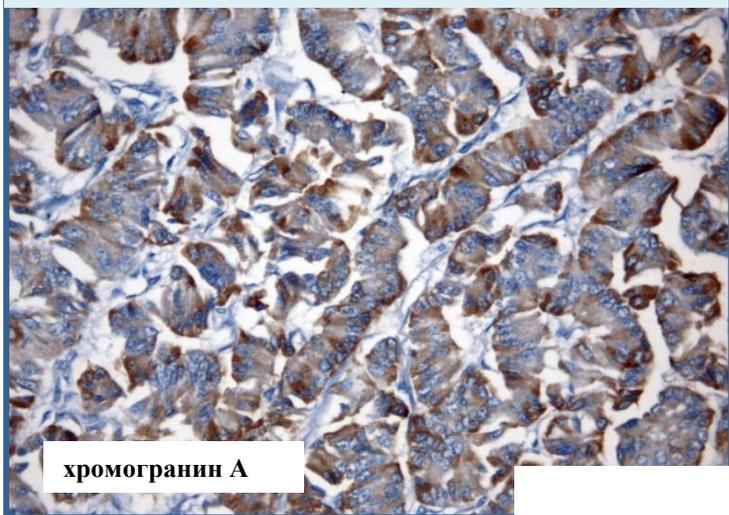
## ВД НЭО больших размеров, где был поставлен диагноз «высокодифференцированная аденокарцинома ПЖ»



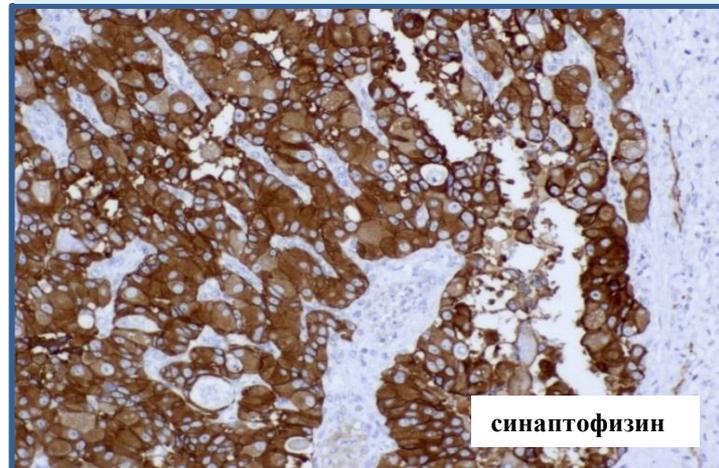
П-т Б., 62 г  
НФ опухоль хвоста ПЖ, размером 12 см



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

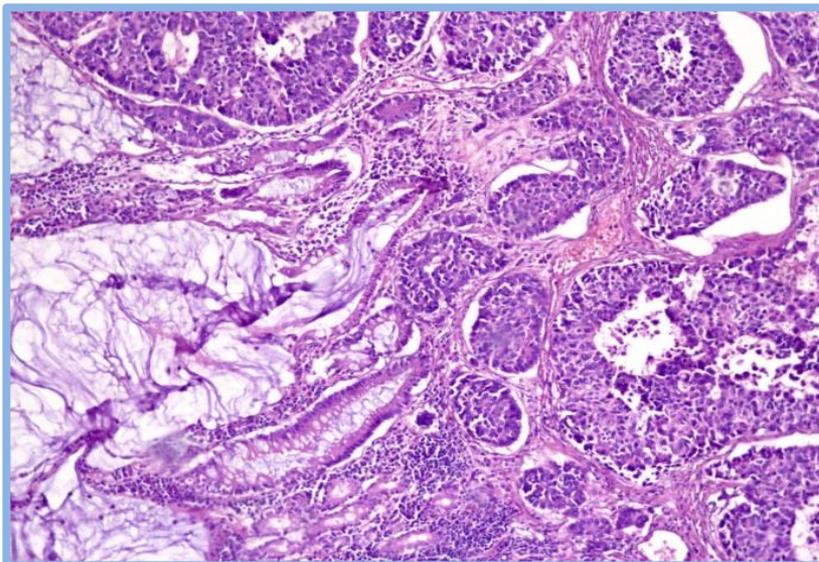


хромогранин А

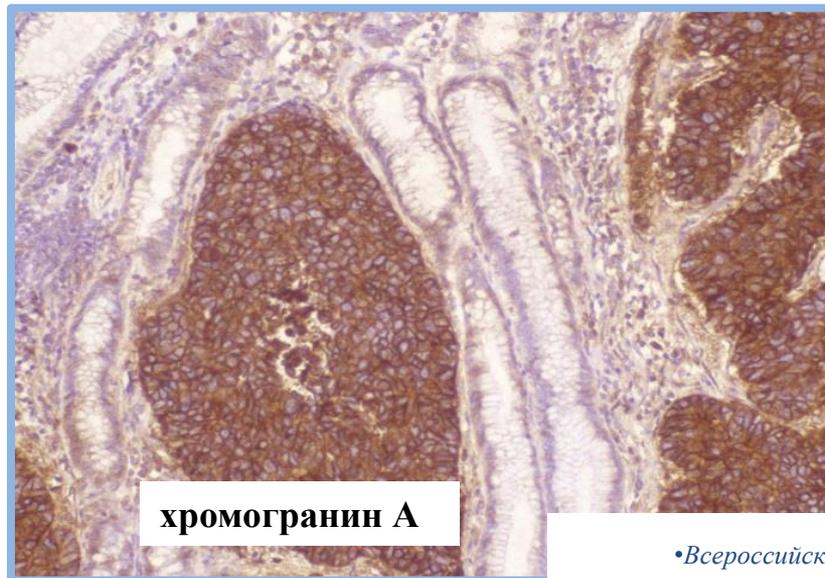
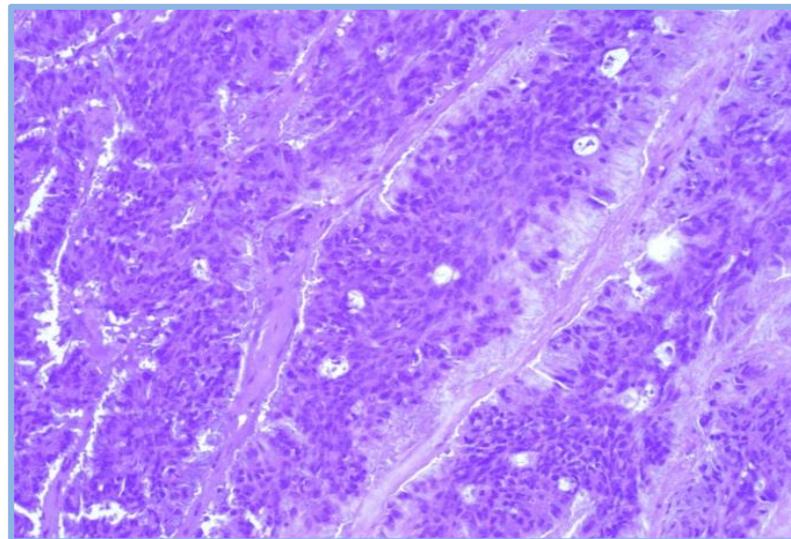


синаптофизин

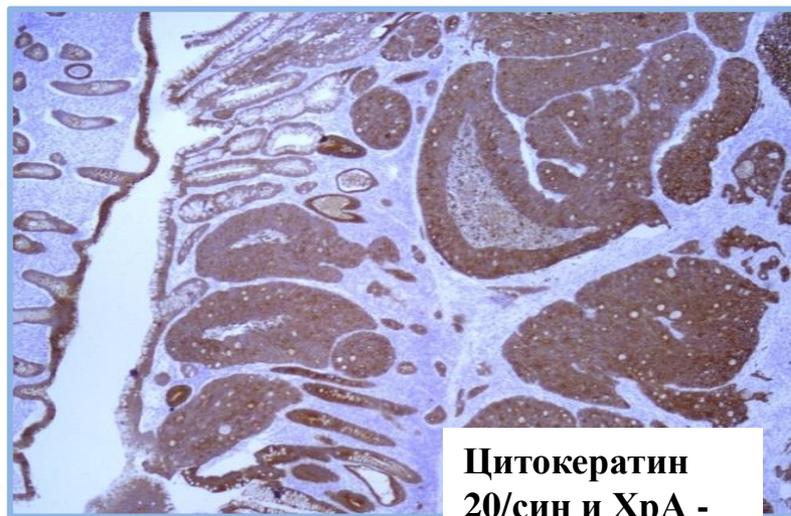
**Крупноклеточные нейроэндокринные  
карциномы желудка  
с первичным диагнозом «рак желудка»**



**Крупноклеточные раки толстой кишки  
с первичным диагнозом «карциноид»  
и леченные в соответствии с этим  
диагнозом**



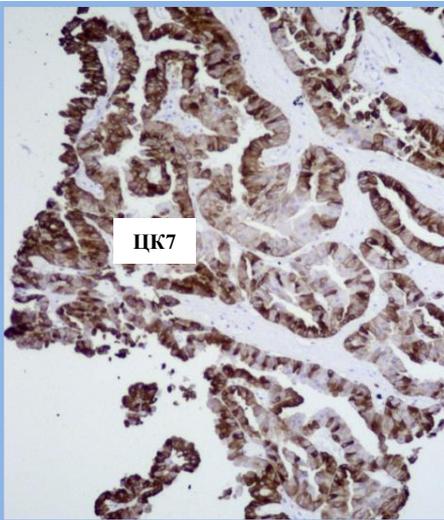
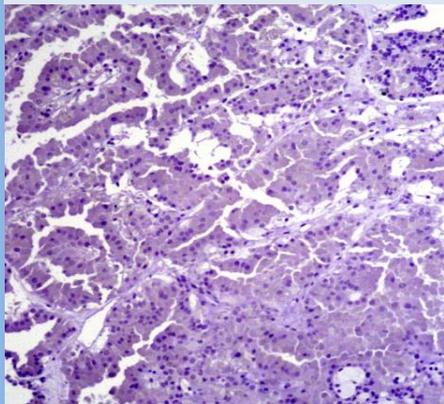
**хромогранин А**



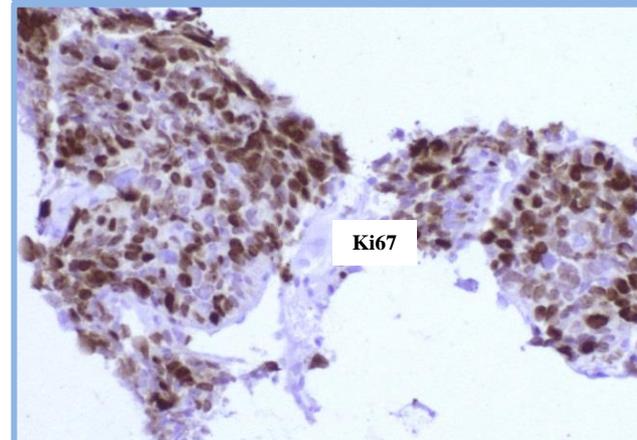
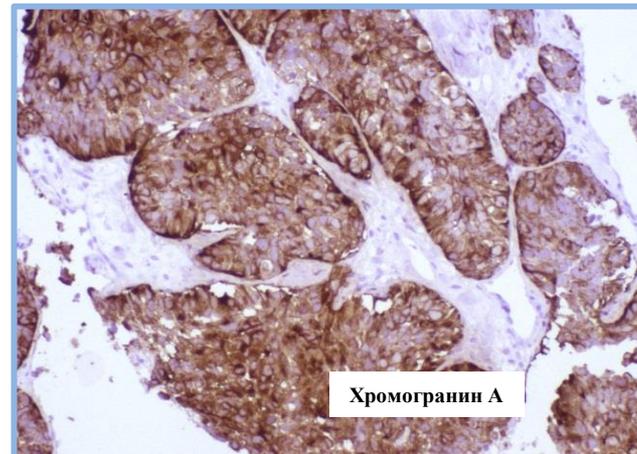
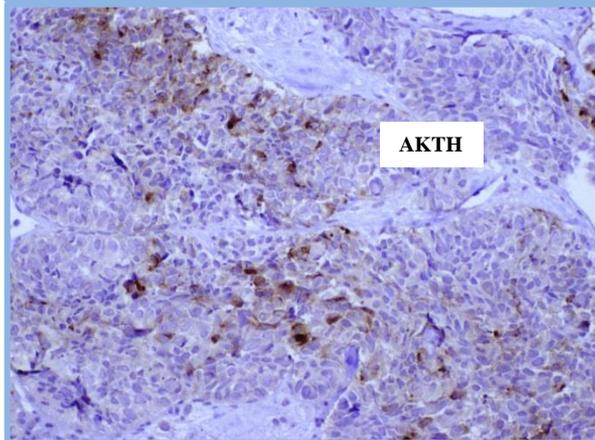
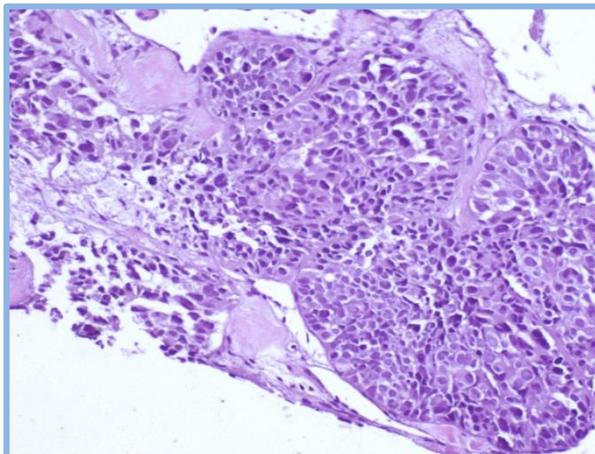
**Цитокератин  
20/син и ХрА -**

# Диагностические биопсии: образование правой почки и левого надпочечника. Диагноз?

*образование правой почки (папиллярный рак почки)*



*образование левого надпочечника (метастаз АКГГ-продуцирующей НЭО легкого)*

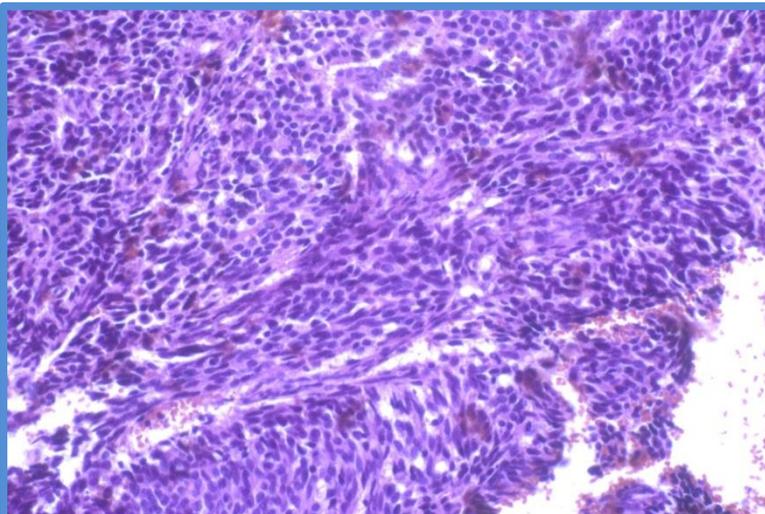


# ТИПОВЫЕ ОШИБКИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОИДОВ И НЭК ЛЕГКОГО

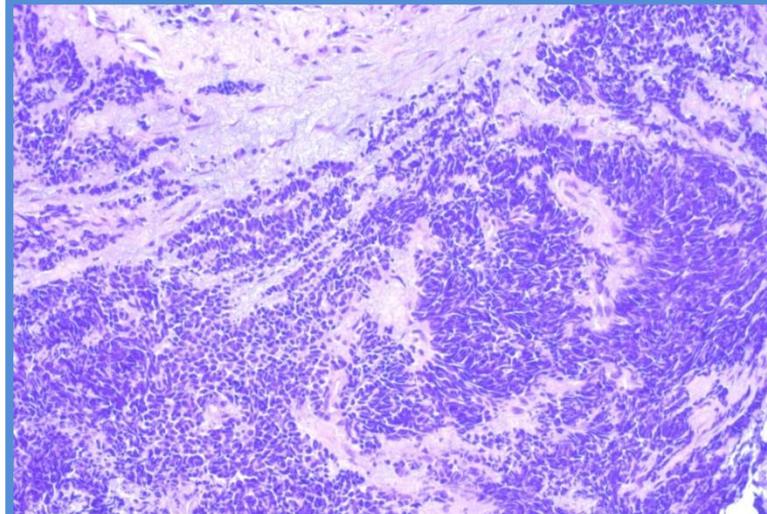


- 1. Типичный или атипичный карциноид?*
- 2. Мелкоклеточный и веретенноклеточный варианты атипичного карциноида или мелкоклеточный нейроэндокринный рак?*
- 3. Мелкоклеточный вариант низкодифференцированной АК, плоскоклеточного рака или мелкоклеточный нейроэндокринный рак?*

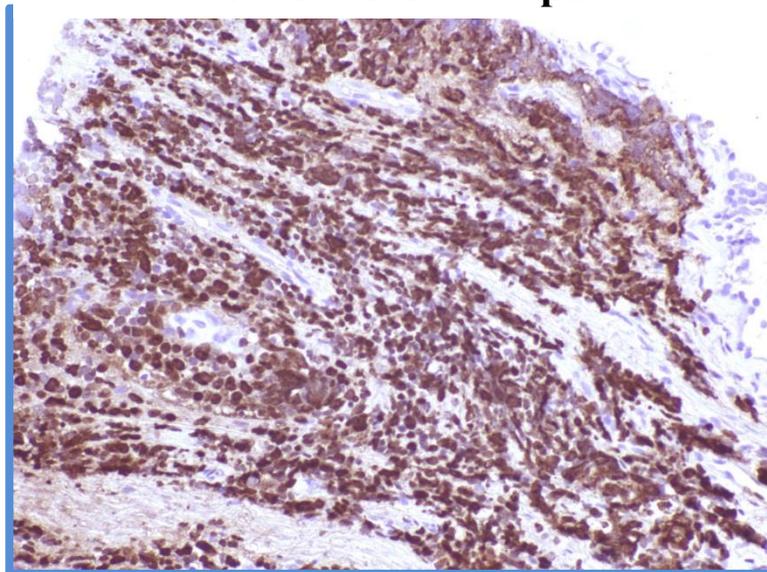
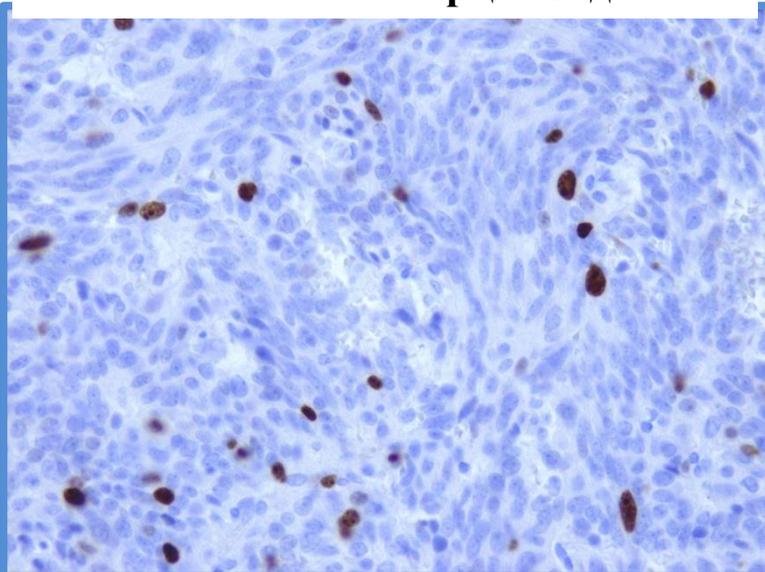
## ВЕРЕТЕНОКЕЛТОЧНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО



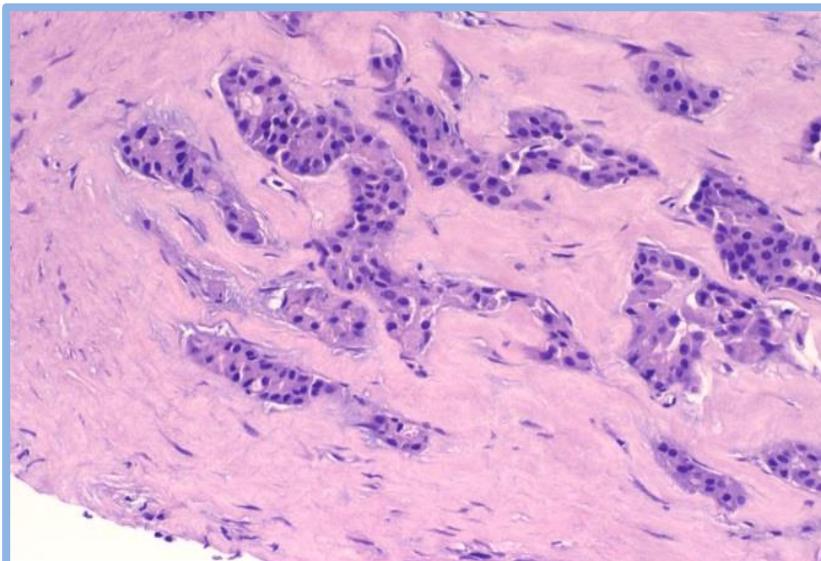
**Атипичный карциноид**



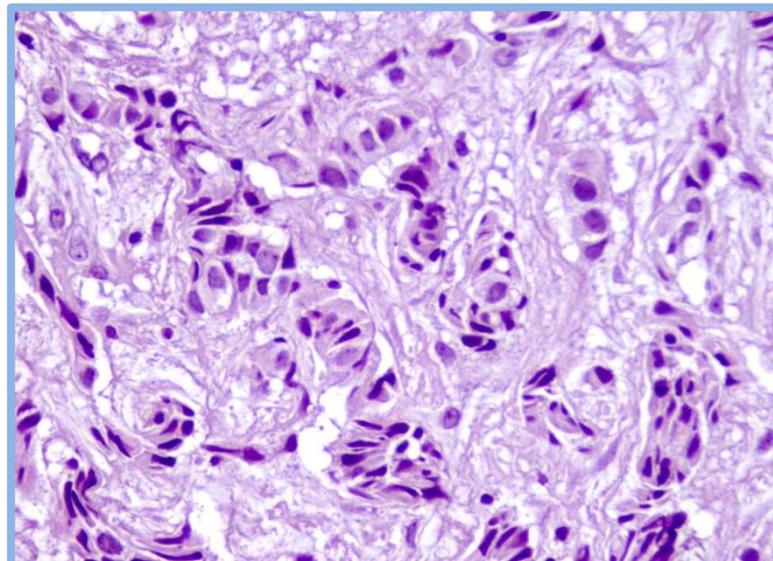
**Мелкоклеточный рак**



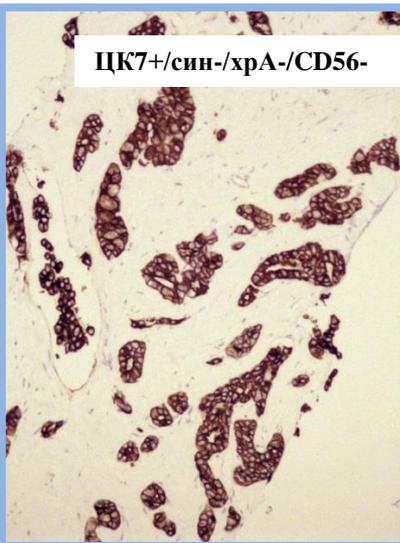
## Диагностическая биопсия метастаза в печень АК ПЖ



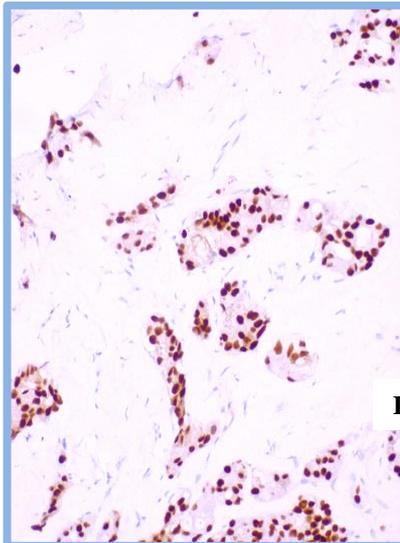
## Диагностическая биопсия метастаза в печень НЭО ПЖ



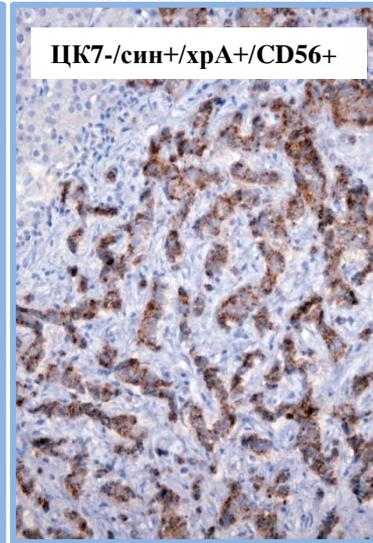
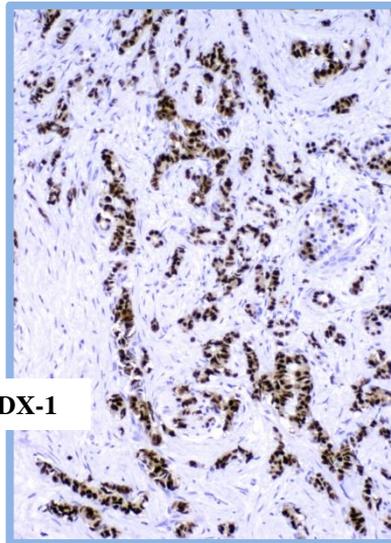
ЦК7+/син-/хрА-/CD56-



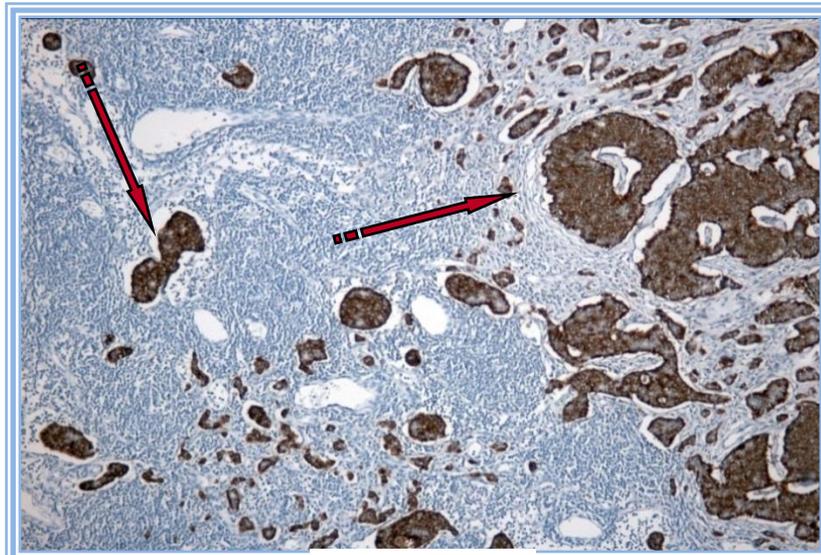
PDX-1



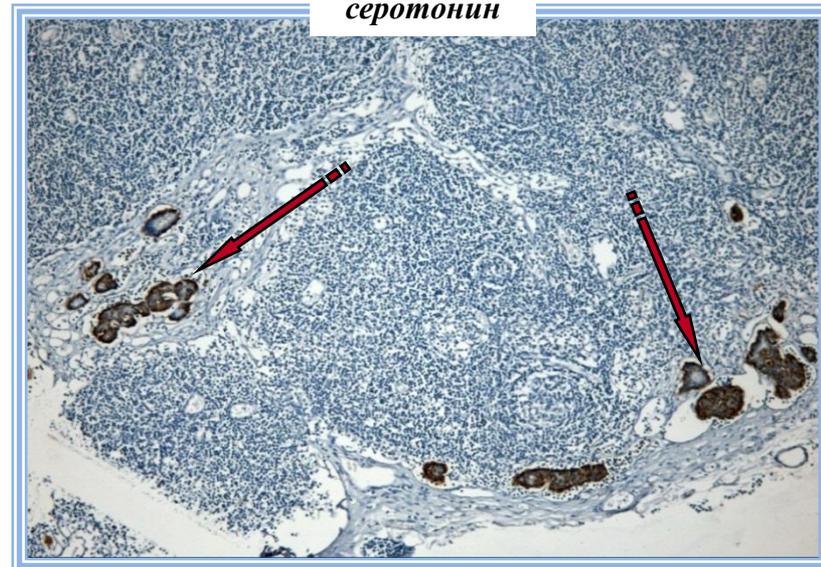
ЦК7-/син+/хрА+/CD56+



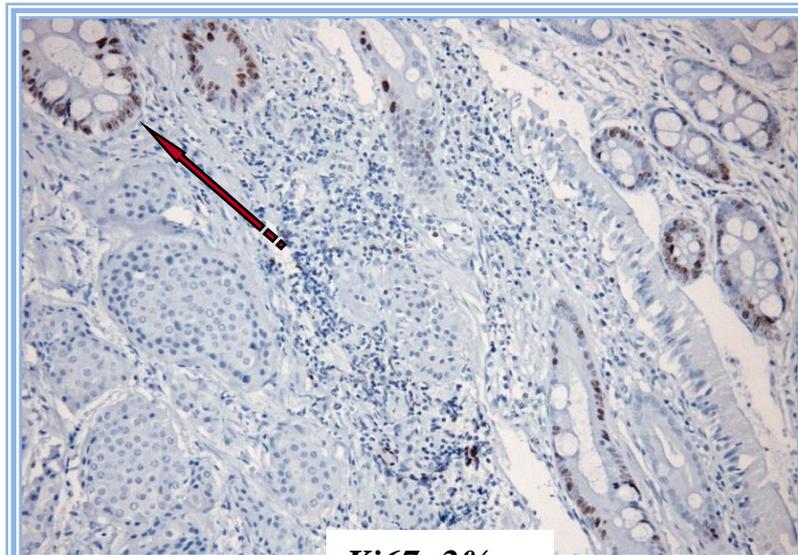
**Множественные метастазы карциноида  
подвздошной кишки Grade 1 - в 9/14  
лимфатических узлов  
(и в печень)**



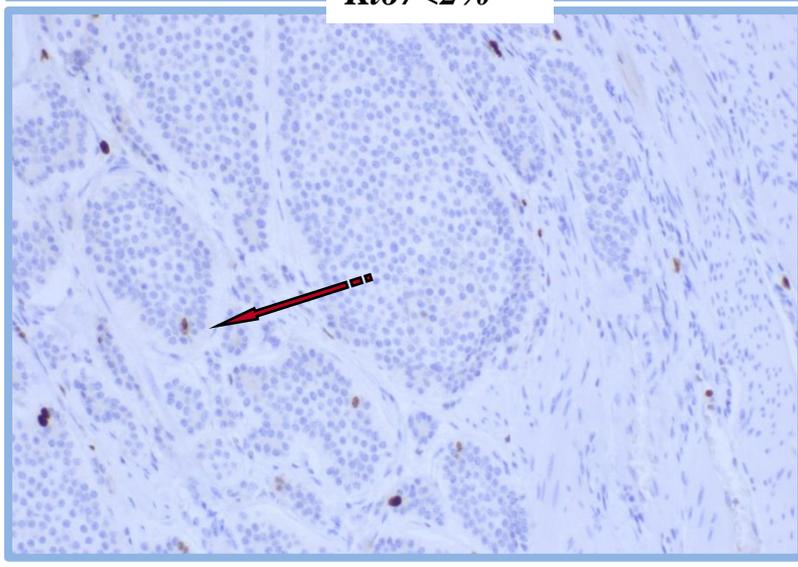
*серотонин*



**Карциноиды тонкой кишки G1**

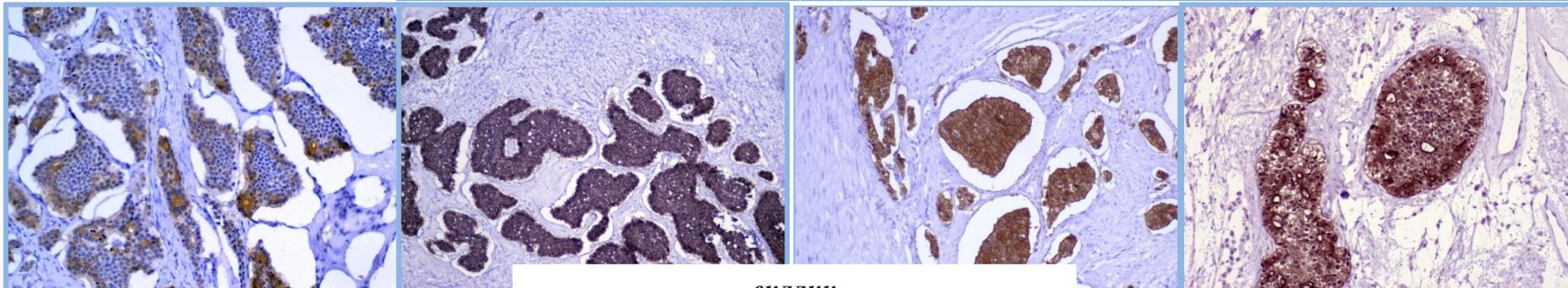
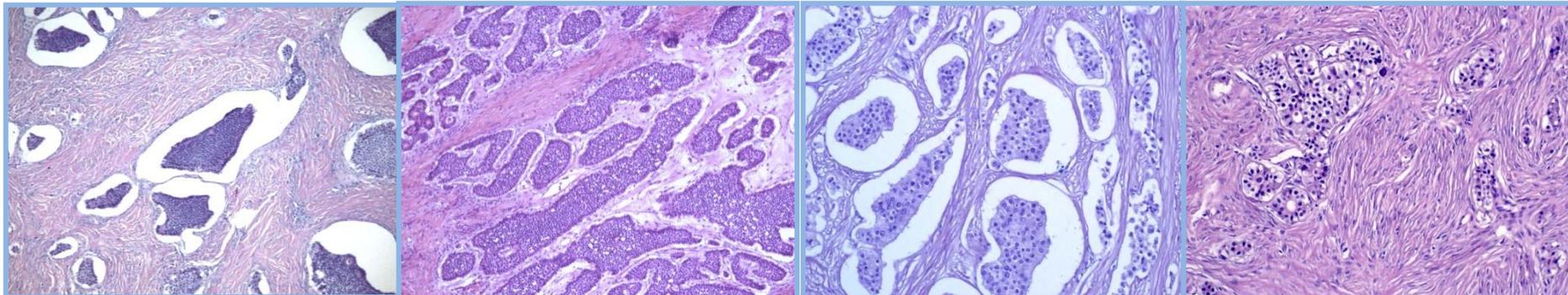


*Ki67 < 2%*

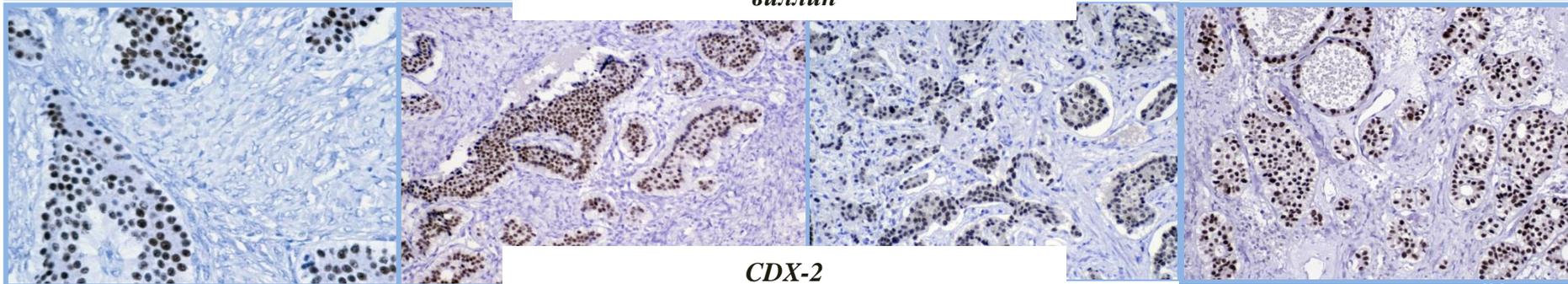


# Метастазы карциноидов тонкой кишки в яичники

(ж. 56, 64, 64 и 65 л.)

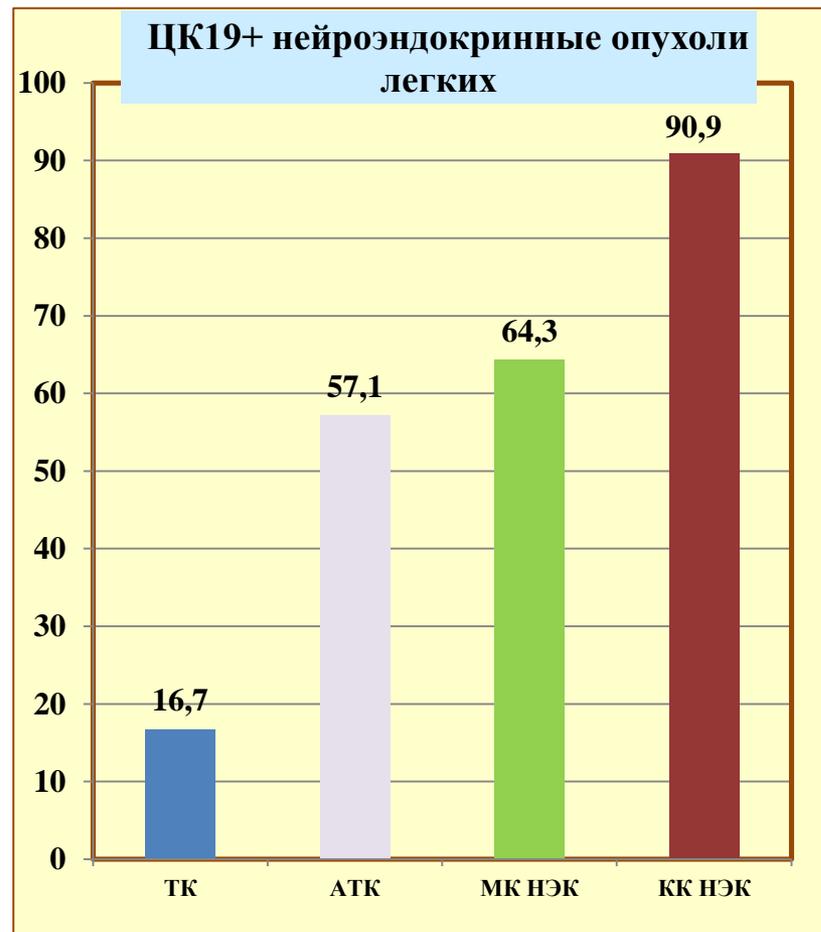
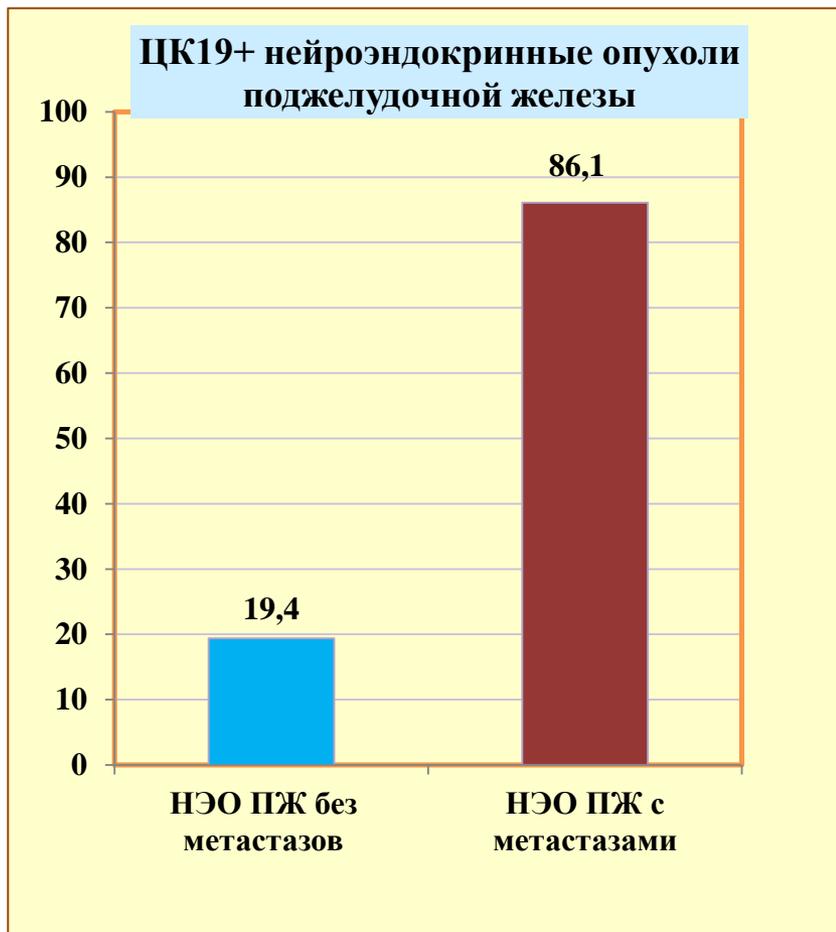


*виллин*



*CDX-2*

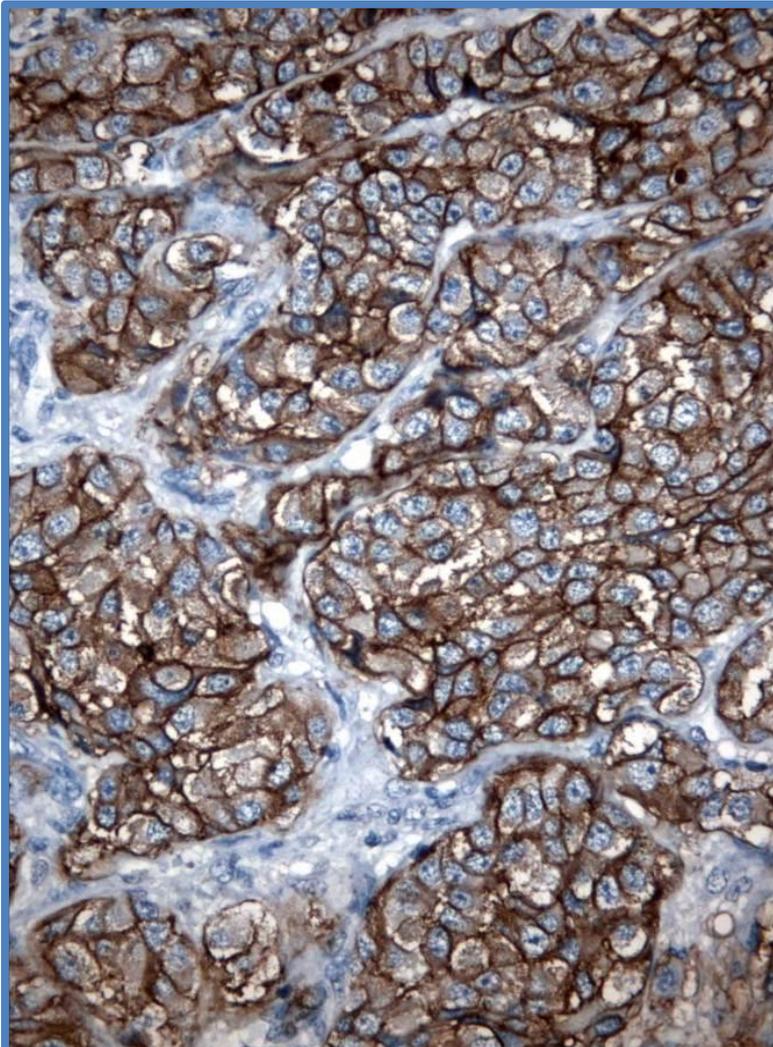
# Важный критерий злокачественности НЭО ПЖ и лёгких – экспрессия цитокератина 19



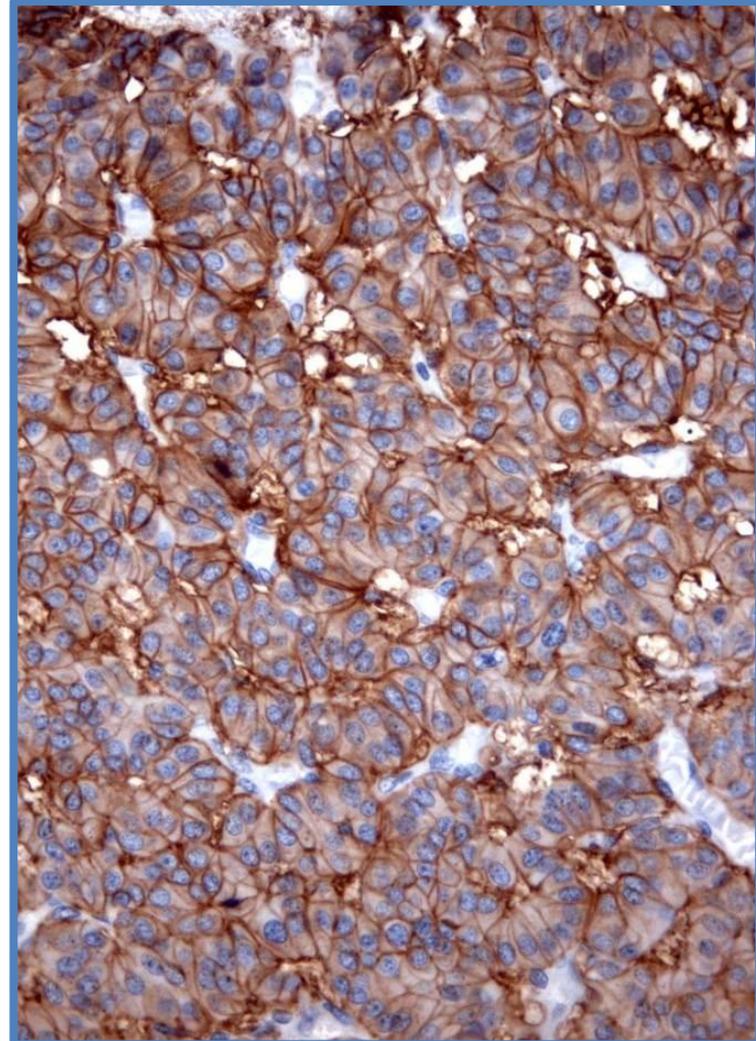
- 1. Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer*, 2003, 98, 9, p. 1967-76.
- 2. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и соавт. Морфологические критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (30-летний опыт). *Анналы хирургии*, 2007, № 3, С.41-46.
- 3. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А., Казанцева 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, т.44, №4, с.613-623.

*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.*

## Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа

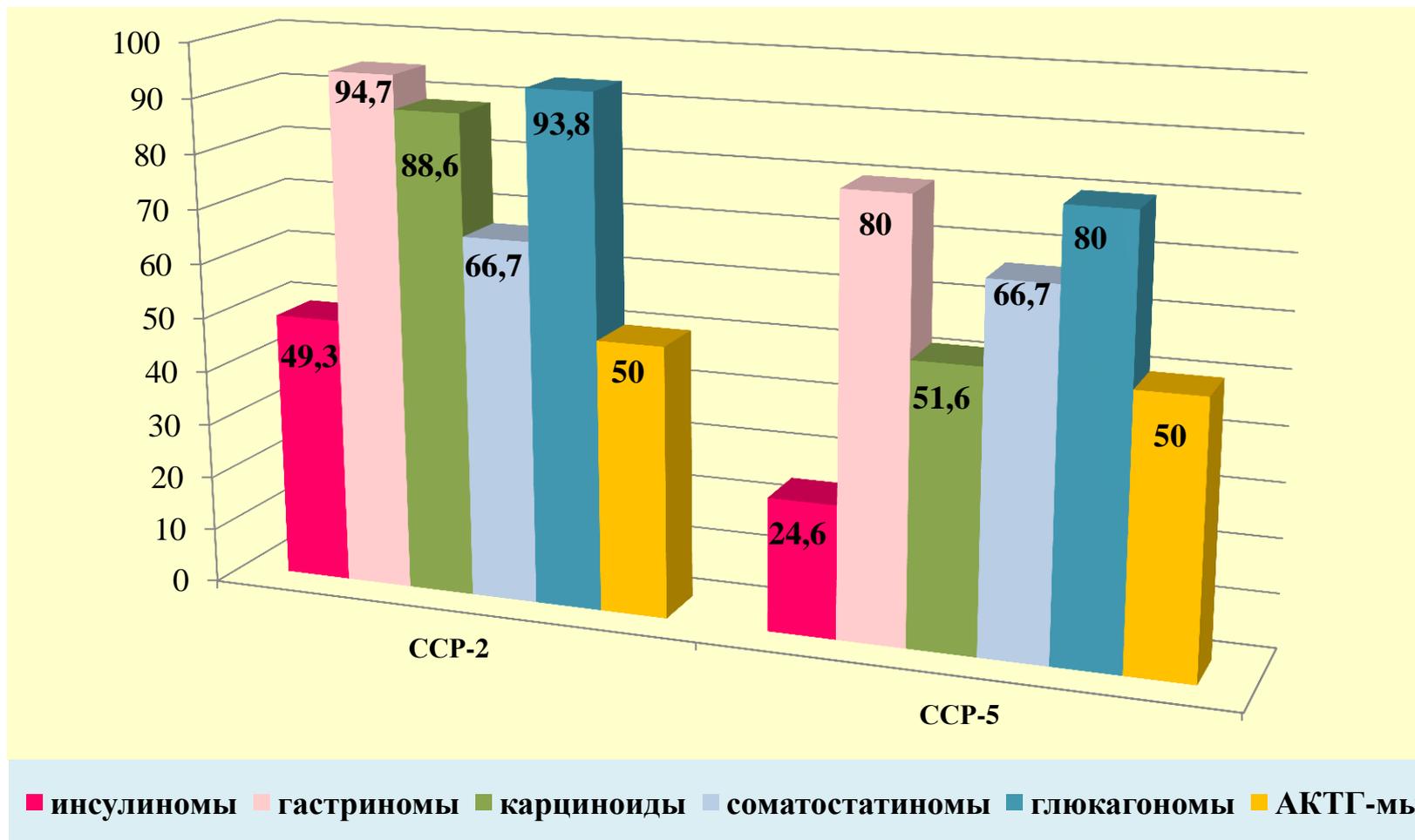


**Метастаз в печень НФ НЭО ПЖ**



**Метастаз гастриномы ПЖ в надключичный  
лимфатический узел**

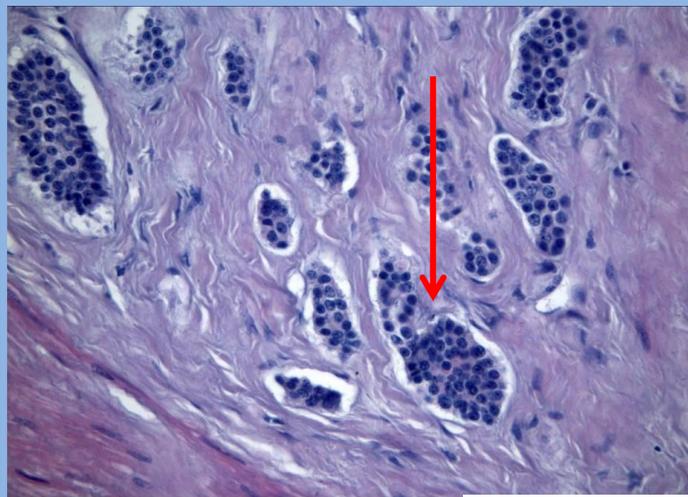
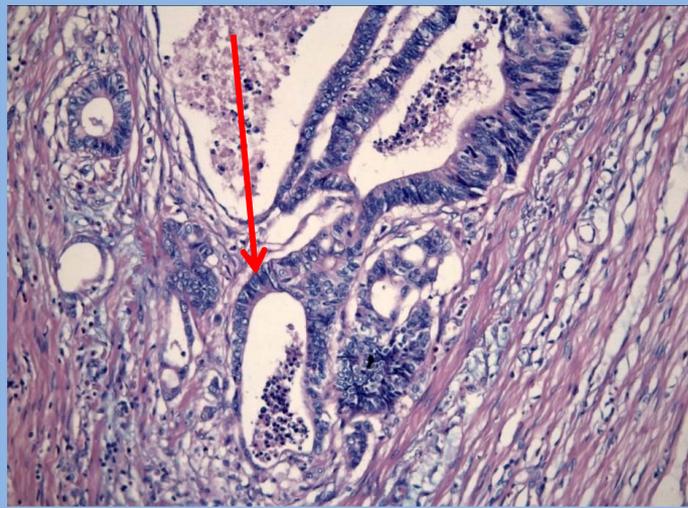
## Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 и 5 типа в НЭО различной функциональной активности



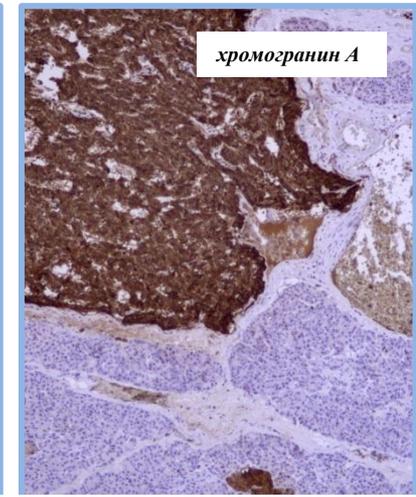
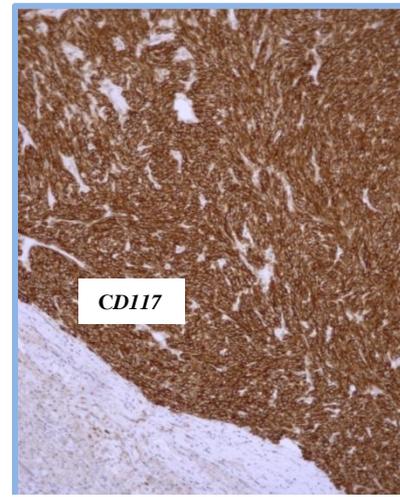
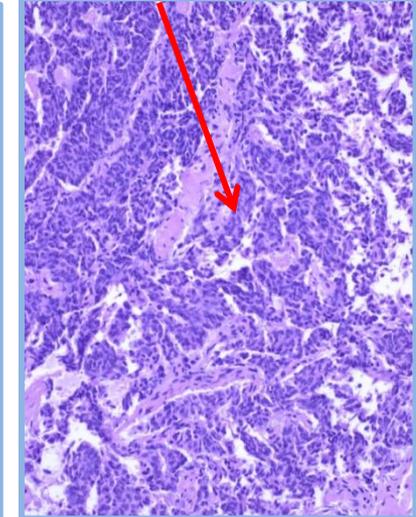
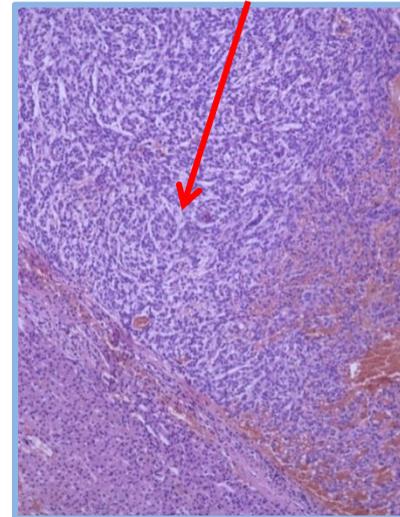
Гуревич Л.Е, Корсакова Н.А, Воронкова И.А. и соавт. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. Альманах клин медицины, 2016, 44, (4), стр. 378-90.

# У пациентов с НЭО могут встречаться синхронные и метасхронные опухоли разных типов и их метастазы

Аденокарцинома толстой кишки+карциноид тощей кишки



ГИСТ 12 пк +НЭО головки ПЖ



## 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*