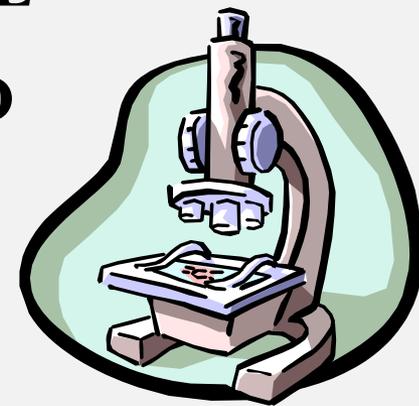




МОНИКИ 240 лет

Гуревич Лариса Евсеевна

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО  
АЛГОРИТМА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ НЭО: ПЕРВИЧНЫЕ  
ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗЫ ИЗ НЕ  
ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО  
ОЧАГА**



A world map is visible in the background of the top section of the slide, rendered in a light blue color against a darker blue background. The map shows the continents of North America, South America, Europe, and Africa.

НЭО достаточно редкие и в подавляющем большинстве медленно растущие новообразования, при которых существенное ухудшение качества жизни пациентов даже при наличии метастазов обычно происходит уже на поздней стадии болезни.

Долгие годы большинство НЭО не относили к злокачественным опухолям, что оказалось большим заблуждением.

# 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)*

- *тимус*
  - *молочной и щитовидной железах*
  - *почках*
  - *яичниках*
  - *простате*
  - *коже*
- и других органах*

*в сумме 88,3%*

*Долгие годы большинство НЭО не относили к злокачественным опухолям, что оказалось большим заблуждением.*

# Основные причины ошибок или поздней диагностики нейроэндокринных опухолей

*«Более половины НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии»*

*K. Öberg. Clinics (San Paulo), 2012, suppl 1, p.109-102*

- ❖ *Недостаточная информированность специалистов всех профилей 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*

## Что позволяет заподозрить НЭО?

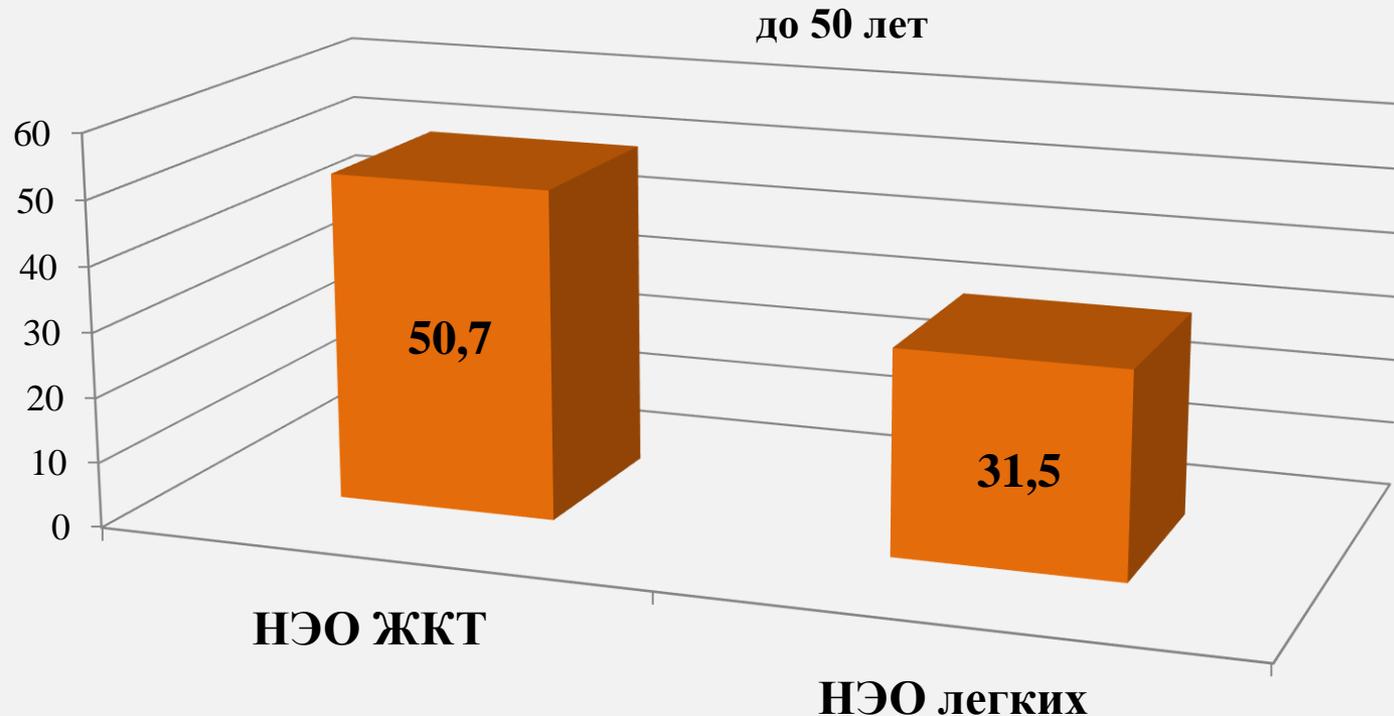
### На что следует обращать внимание?

- ✓ *молодой возраст пациентов*
- ✓ *наличие и длительность эндокринных синдромов*
- ✓ *определение в сыворотке и моче повышенного уровня специфических биомаркеров (хромогранина А, гормонов – инсулина, глюкагона, серотонина и других)*
- ✓ *множественные опухоли в одном или нескольких эндокринных органах (синдромы МЭН-1 и МЭН-2)*
- ✓ *предшествующий онкологический и семейный анамнез*

## Примеры запоздалой диагностики НЭО

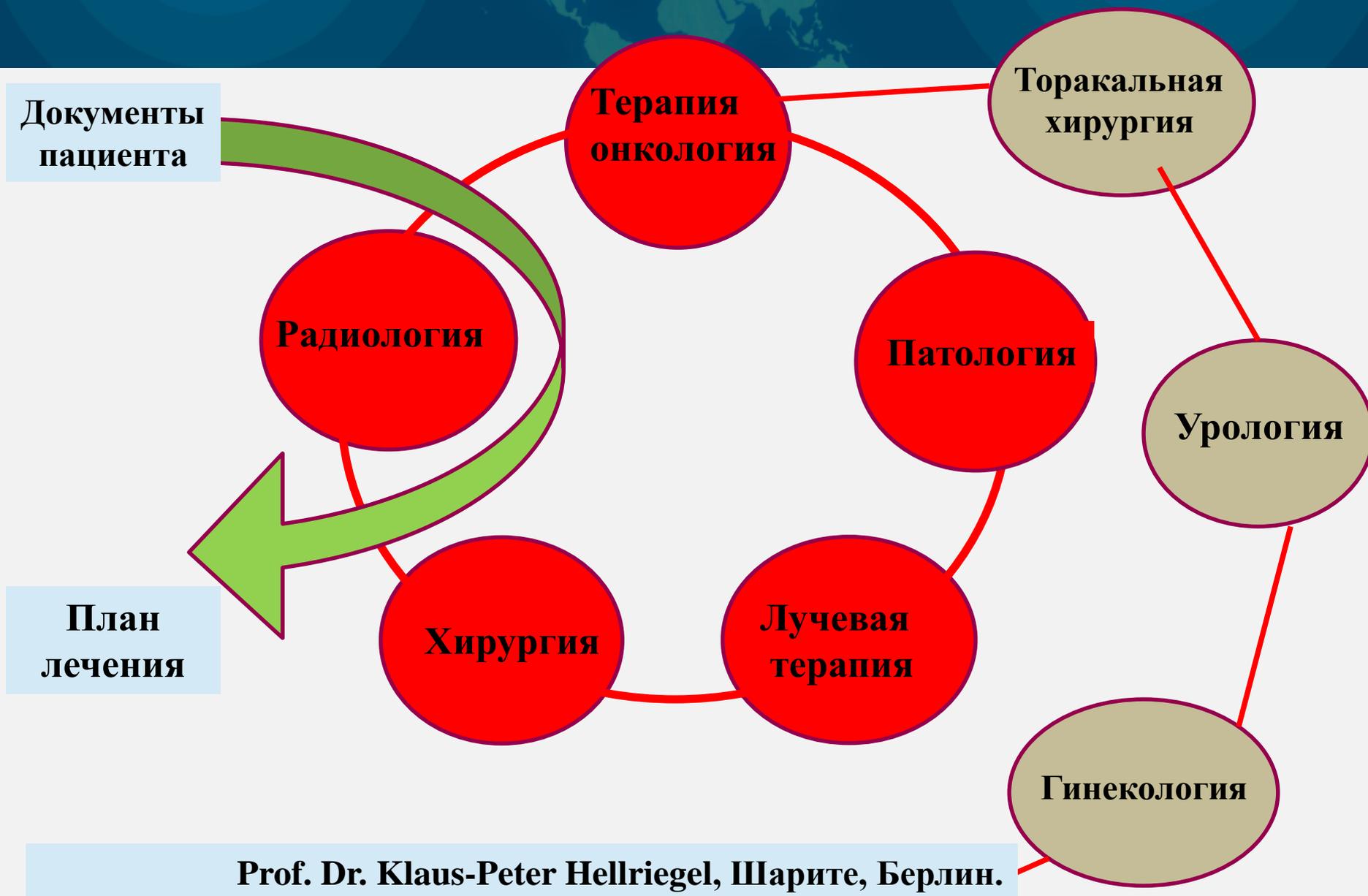
- *Пациентка М., 64 года, с НЭО ПЖ G1 (инсулиномой) наблюдалась в течение 12 лет по поводу эпилепсии.*
- *Пациент М., 53 года, с НЭО ПЖ G1 (инсулиномой) поступил в военный госпиталь в тяжелом состоянии, впал в кому и умер. Инсулиному разм. 2 см, без метастазов обнаружили только на вскрытии.*
- *Пациентка З., 52 года, с НЭО G2 (карциноидом) тонкой кишки наблюдалась с 2 крупными солитарными метастазами в печень в течение 12 л.*
- *Пациент С., 60 лет, с НЭО G2 (карциноидом) тонкой кишки наблюдался в 2 крупных медицинских учреждениях Москвы в течение 9 лет с образованием 2,3 см, которое за это время увеличилось до 4,5 см; в результате - метастазы в печень. Только после этого ему была выполнена операция.*

# Возрастной состав пациентов с НЭО ЖКТ и легких (в %, $n=493$ )



*Большинство пациентов с НЭО – это люди трудоспособного возраста или очень молодые (до 30 лет, в том числе дети), которые нуждаются в длительном наблюдении и лечении*

# Схема онкологического консилиума



# ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЭО

СТАДИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ

GRADE ОПУХОЛИ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ  
ПЕРВИЧНОЙ  
ОПУХОЛИ

ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ  
БОЛЬНОГО

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
АКТИВНОСТЬ

ВЫБОР  
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ

# 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>Гастронома (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> некротическая 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

# Основные задачи морфологического исследования НЭО

## *I. Первичные опухоли (операционный материал)*

Определить:

- Тип опухоли
- Степень дифференцировки и степень злокачественности (Grade) опухоли
- Факторы прогноза
- Мишени для терапии (при распространенных опухолях)

## *II. Метастазы без первичного очага (диагностические биопсии или операционный материал)*

Определить:

- Гистогенез и первичную локализацию опухоли (при возможности)
- Степень дифференцировки и степень злокачественности (Grade)
- Факторы прогноза
- Мишени для терапии

# Алгоритм современной морфологической диагностики НЭО

- Гистологическое исследование опухоли
- Определение иммунофенотипа клеток опухоли:

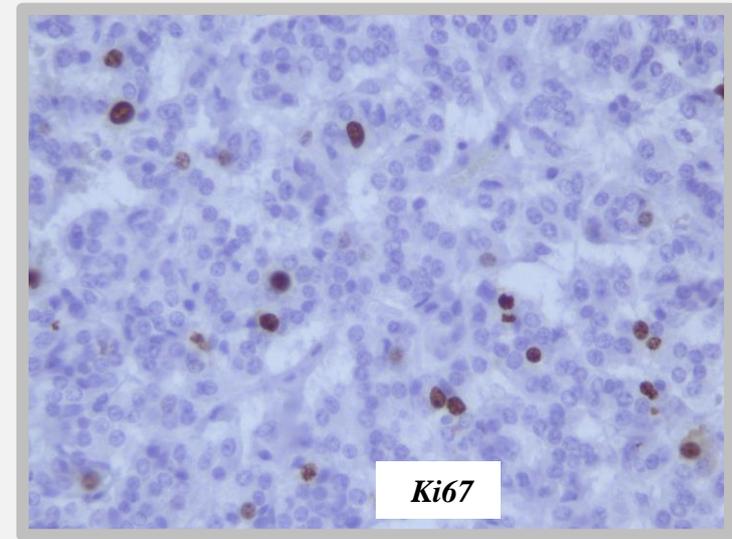
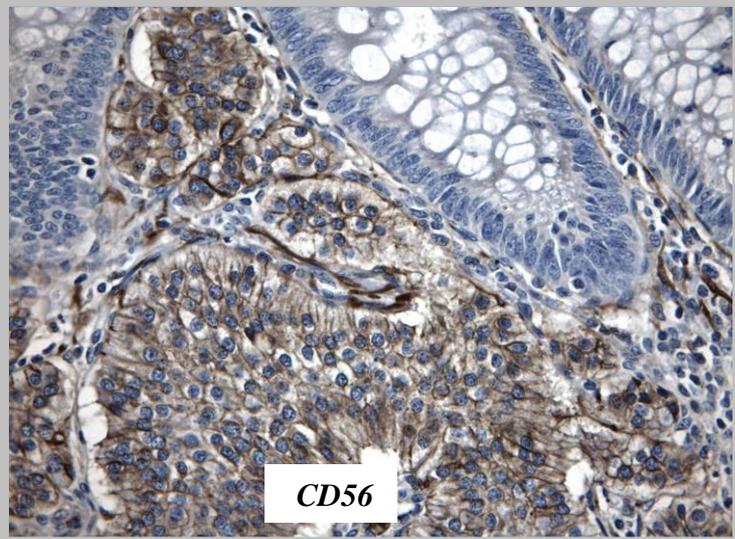
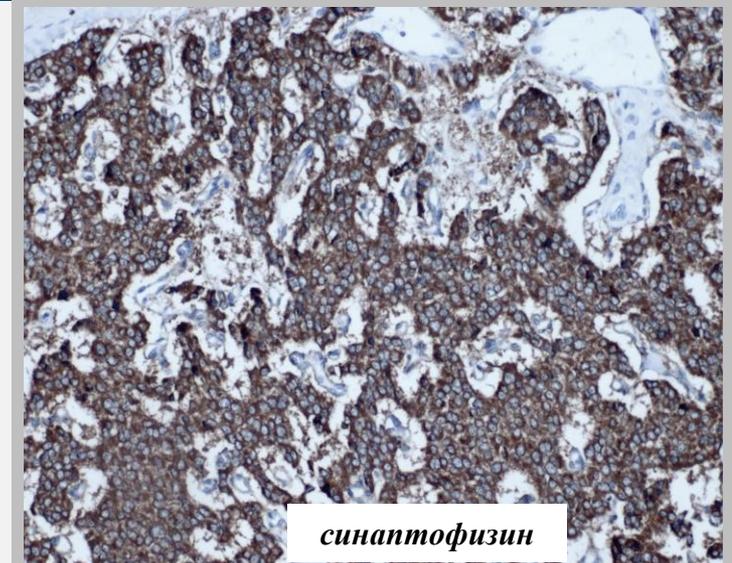
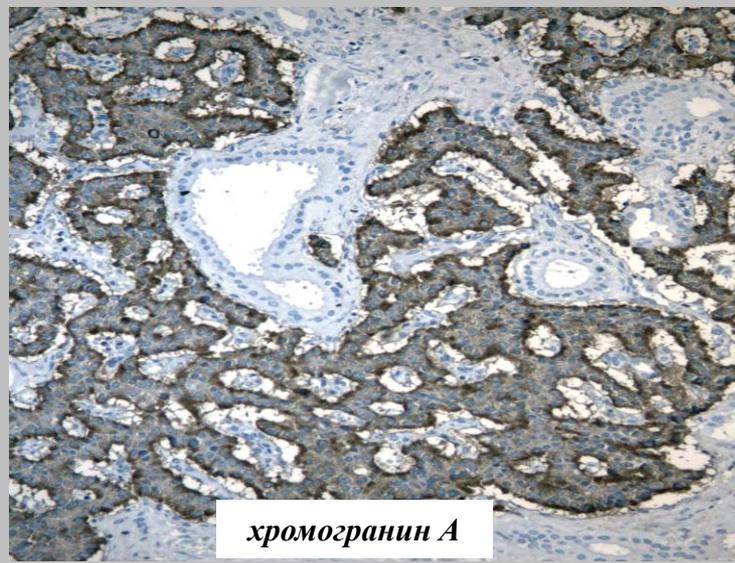
## ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ

- ❖ *определение экспрессии общих нейроэндокринных маркеров: хромогранина А, синаптофизина, CD56;*
- ❖ *определение индекса пролиферации Ki67 и митотического индекса*

## ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ МЕРКЕРЫ

- ✓ *определение экспрессии **спектра гормонов** (инсулина, глюкагона, соматостатина, панкреатического полипептида, гастрин, серотонина, АКТГ, кальцитонина и многих других);*
- ✓ *определение экспрессии маркеров, являющихся факторами прогноза;*
- ✓ *выявление клеточных мишеней для выбора оптимальных схем терапии;*
- Формулировка окончательного диагноза.

# Обязательная (минимальная) панель: определение нейроэндокринной дифференцировки и Grade опухоли



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

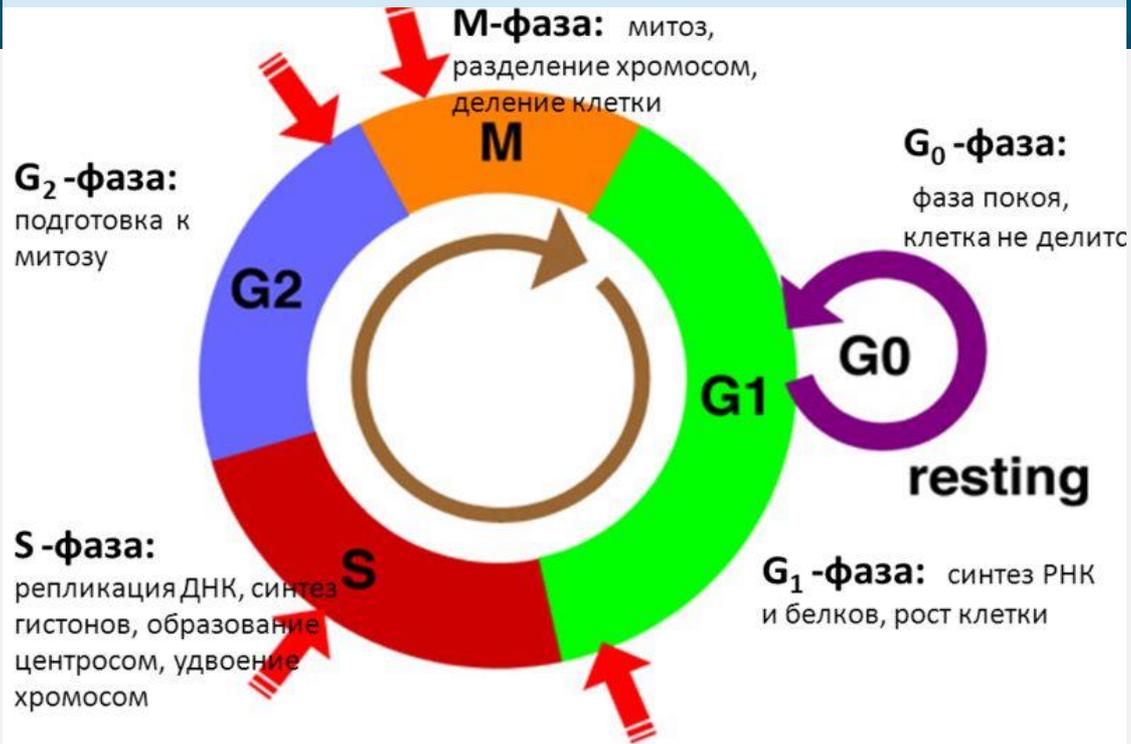
Классификация	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
Нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G1 (карциноид)	<2	≤2
Нейроэндокринная опухоль (NET) НЭО G2	2-20	3-20
Нейроэндокринная карцинома (NEC) НЭК G3 (крупноклеточный или мелкоклеточный тип)	>20	>15-20
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)		

# 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*

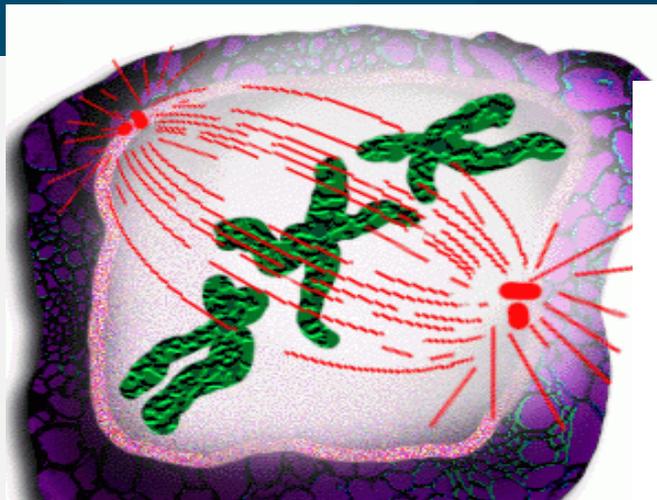
Критерий	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
Митозы	0-1	2-10	>10 (сред. 70)	>10 (сред. 80)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да	да
Индекс Ki-67	< 5%	< 20%	40-50%	50-100%

## Клеточный цикл



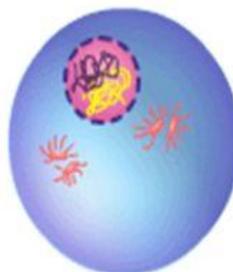
- Ki-67- ядерный антиген, присутствующий во всех стадиях клеточного цикла (G<sub>1</sub>, S, G<sub>1</sub> и M), кроме фазы G<sub>0</sub>, который быстро разрушается после выхода клеток из цикла деления.
- При ИГХ исследовании ткани опухоли определяется «*Индекс пролиферации*», который принципиально важен при выборе тактики лечения многих злокачественных новообразований, в частности, нейроэндокринных.

# Маркер РННЗ позволяет метить только фазы митоза

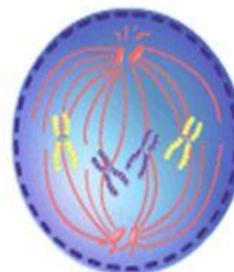


## Фазы митоза

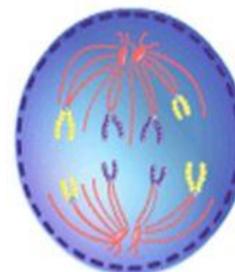
Профаза



Метафаза



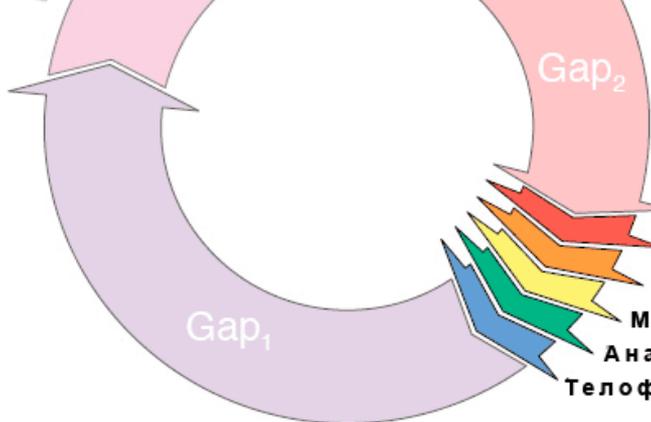
Анафаза



Телофаза



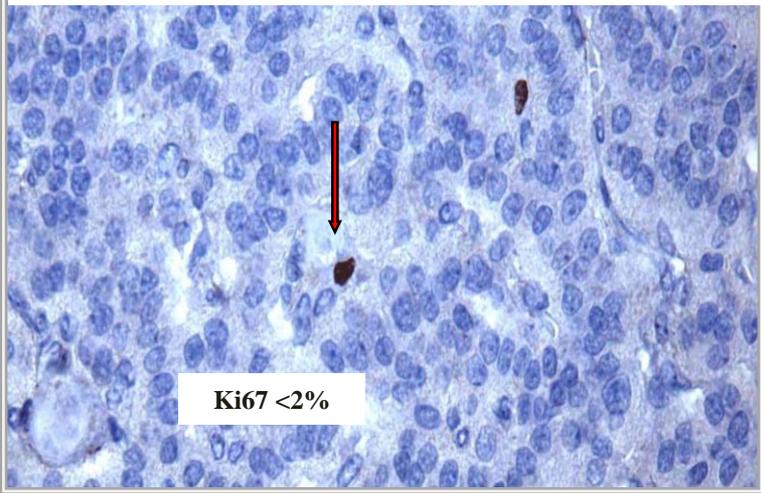
ИНТЕРФАЗА



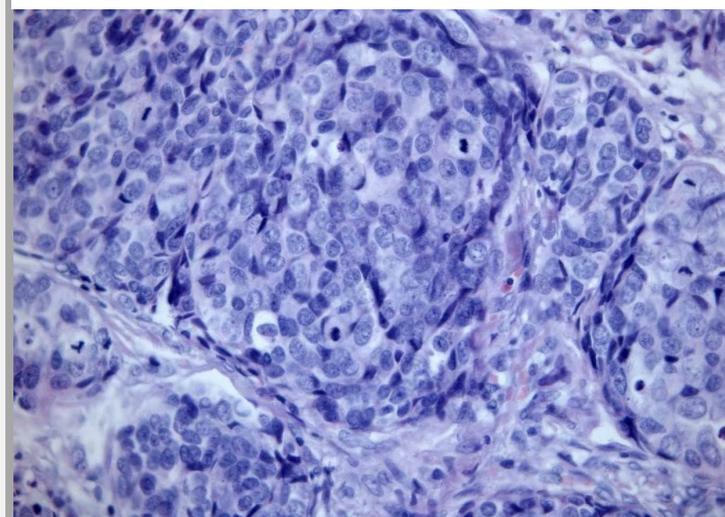
- Профаза
- Прометафаза
- Метафаза
- Анафаза
- Телофаза / Цитокинез

# Определение степени злокачественности НЭО – Grade

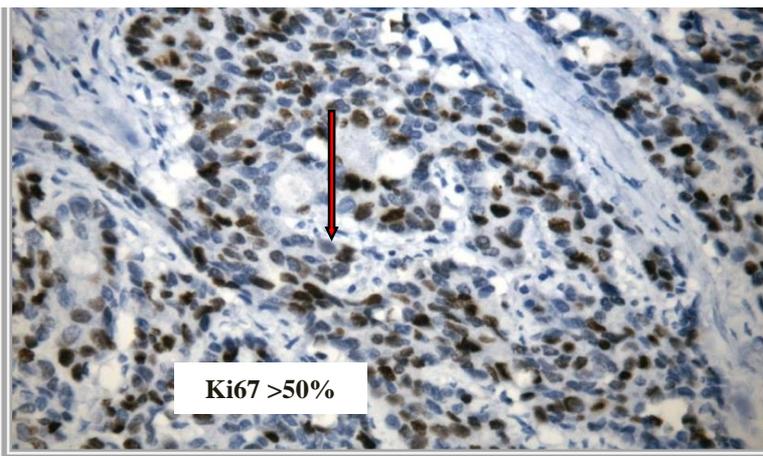
ВД НЭО (G1)



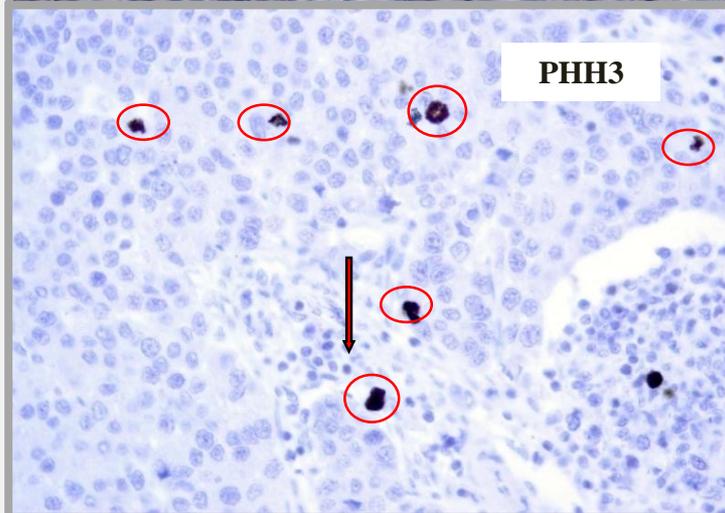
Митозы в КК НЭК



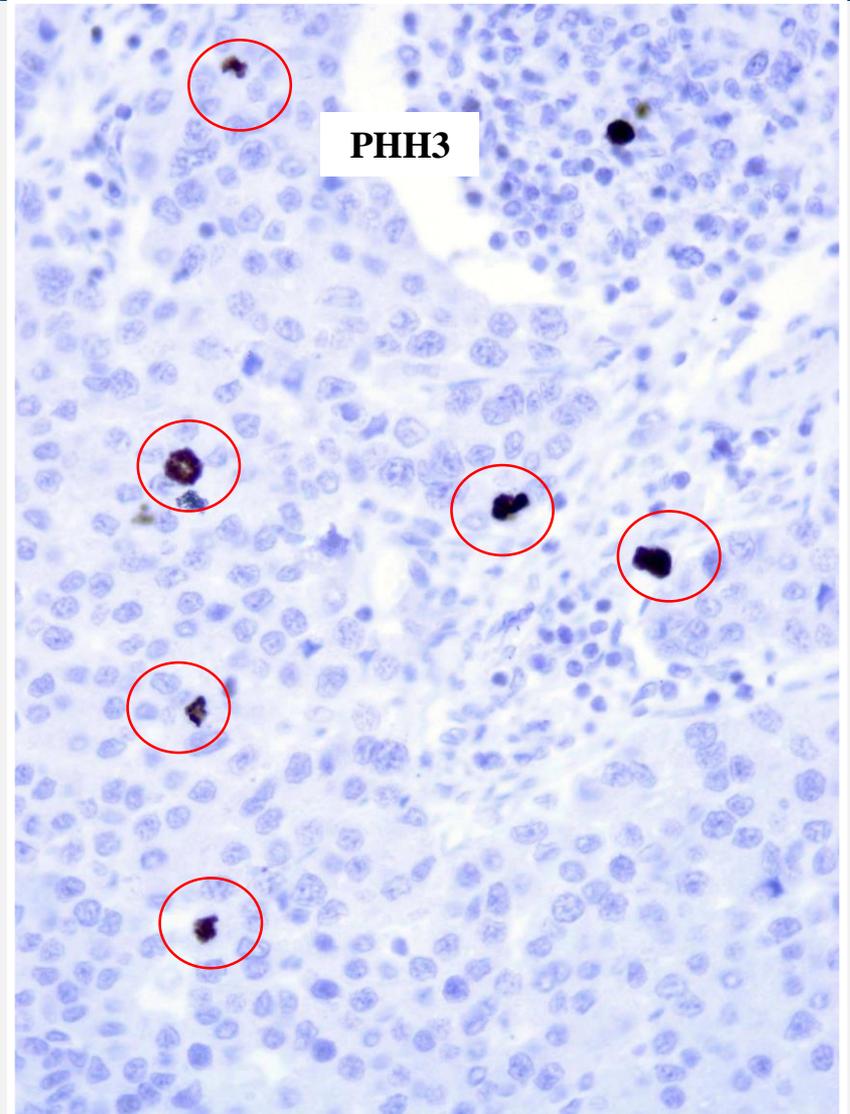
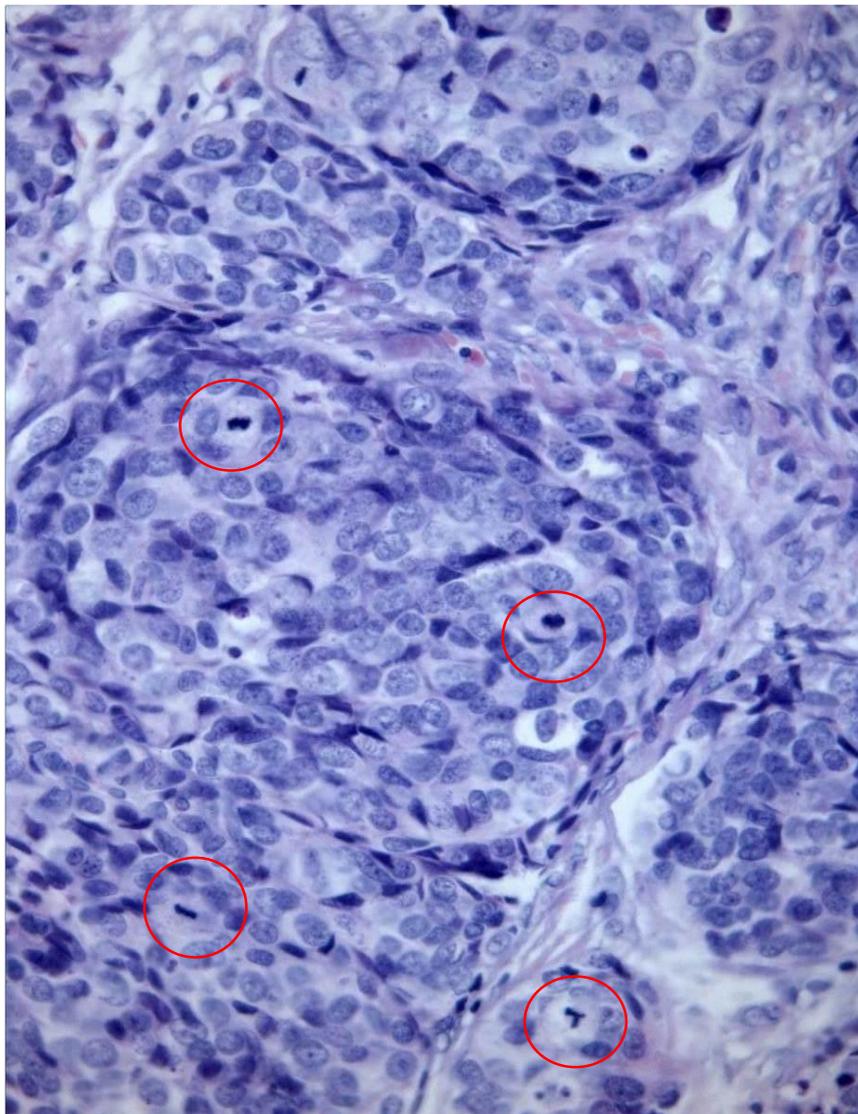
НД НЭК (G3)



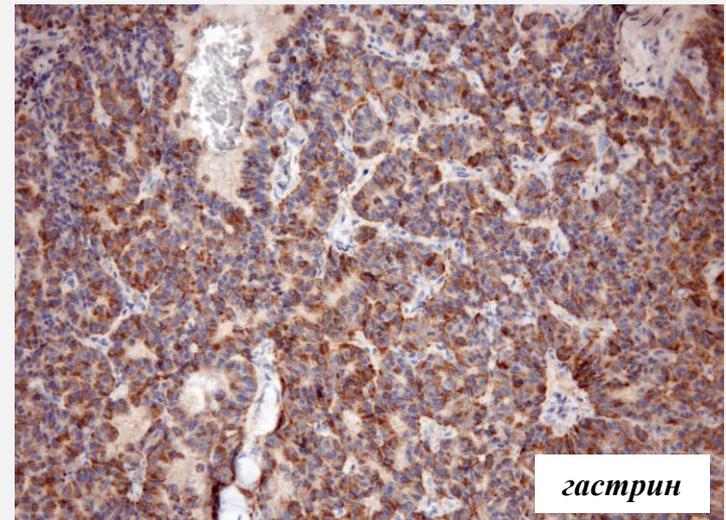
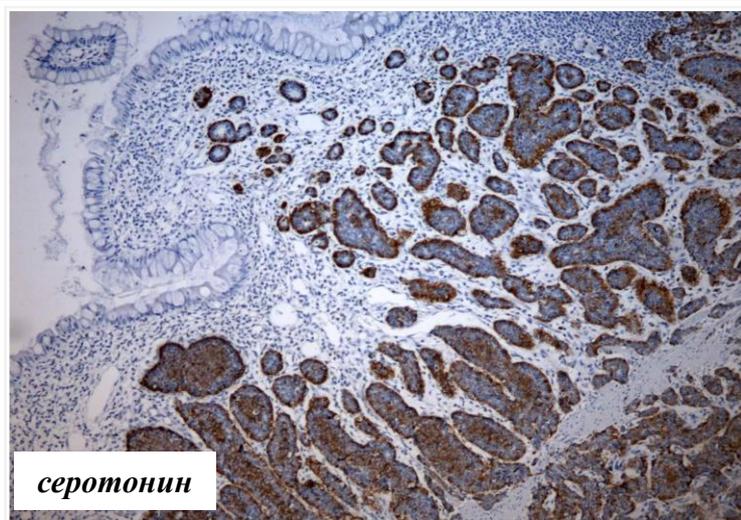
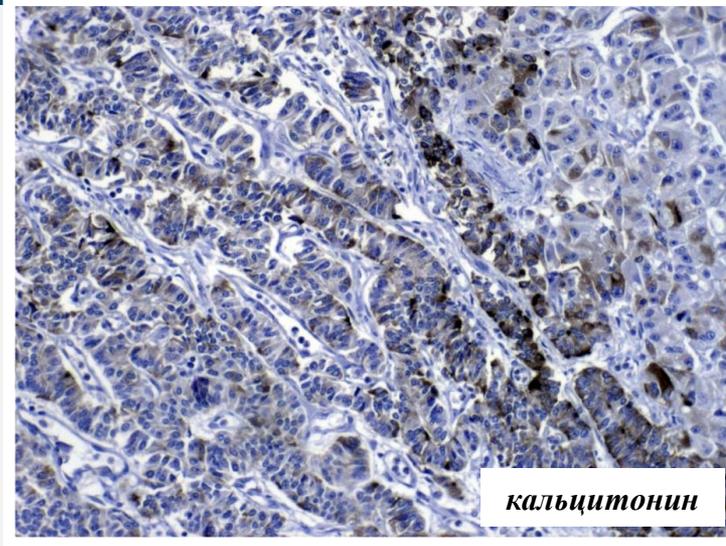
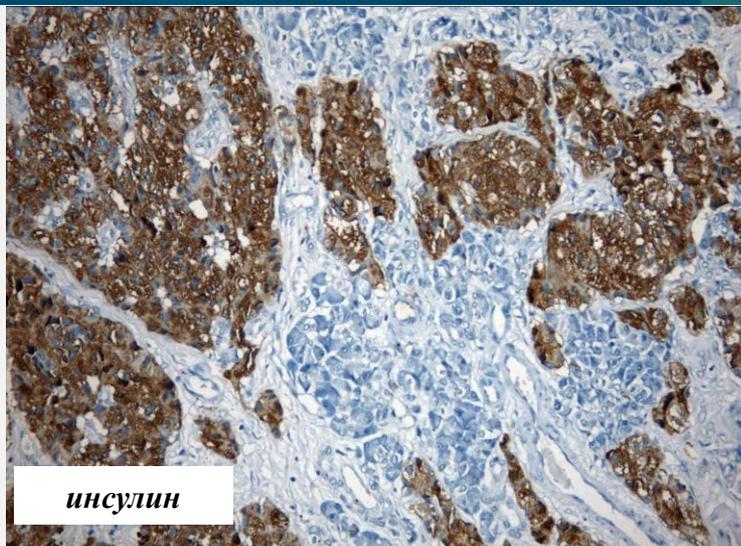
РННЗ



# МИТОЗЫ

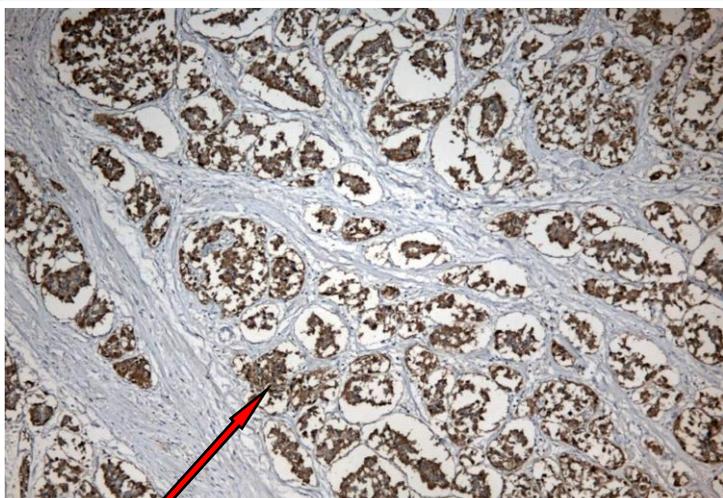


# Расширенная панель: определение типа опухоли

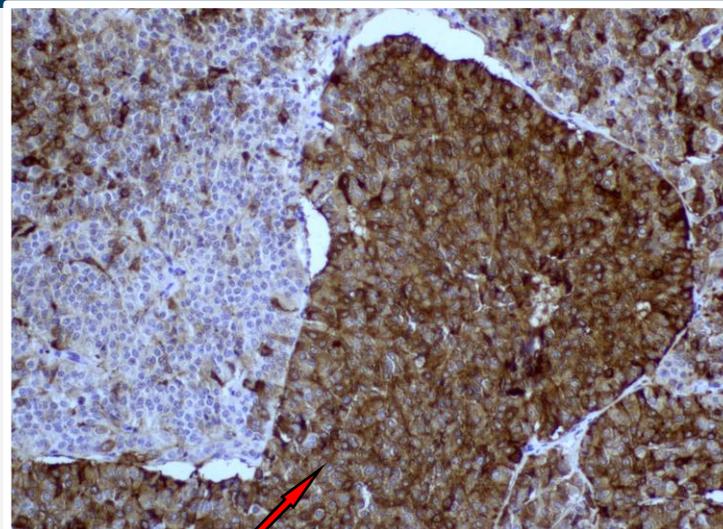
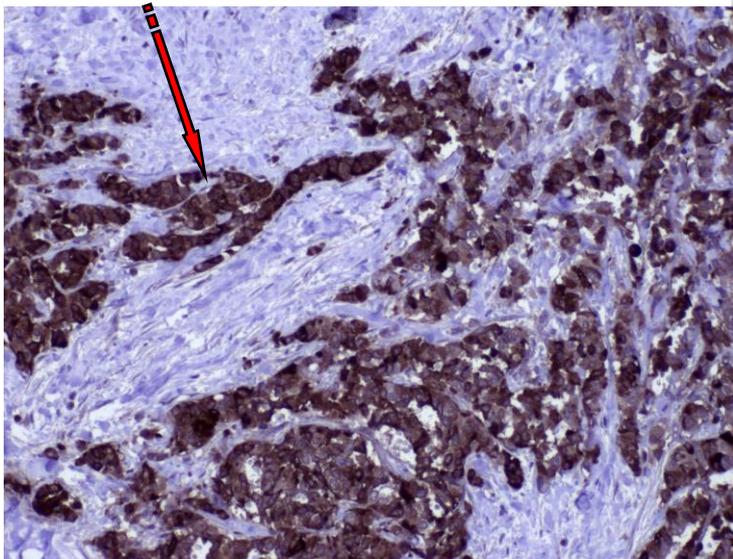


**Соматостатиномы 12-ти  
перстной кишки и  
поджелудочной железы**

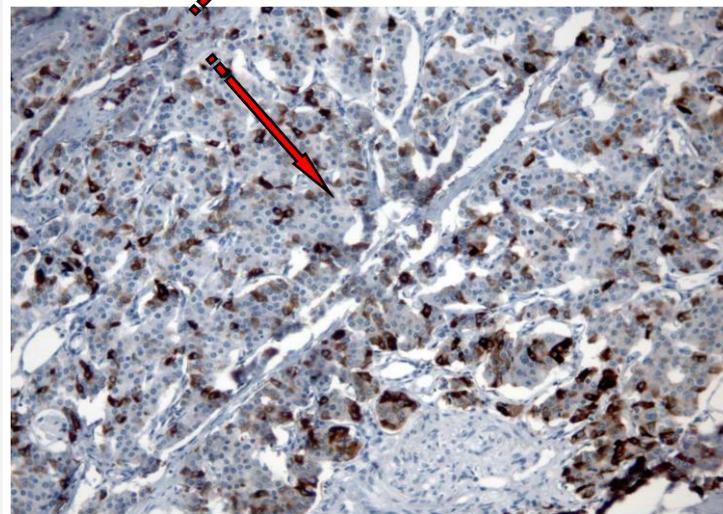
**АКТГ-омы легкого и слепой  
кишки 12-ти перстной кишки**



*соматостатин*



*АКТГ*



# Критерии злокачественности

## **Светооптически видимые морфологические критерии злокачественности:**

- число митозов более 2 в 10 РПЗ
- инвазия сосудов и нервов,
- некрозы
- инвазия окружающих органов и тканей, мультифокальный рост
- ядерный и клеточный полиморфизм

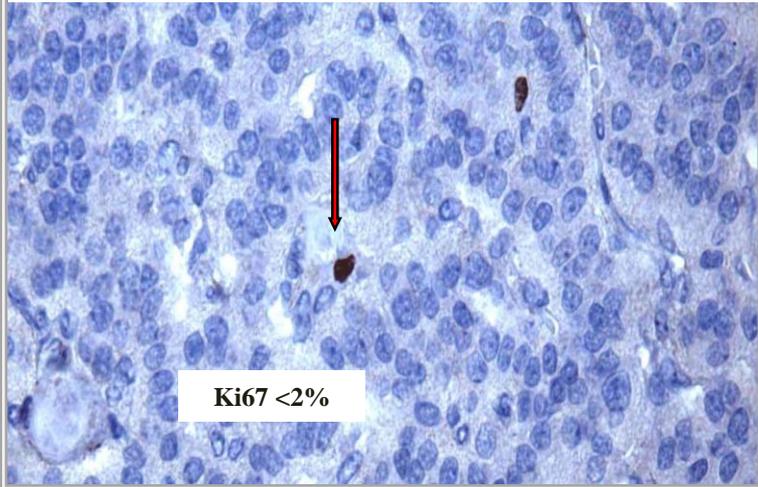
и т.д.

## **Иммунофенотипические критерии неблагоприятного прогноза:**

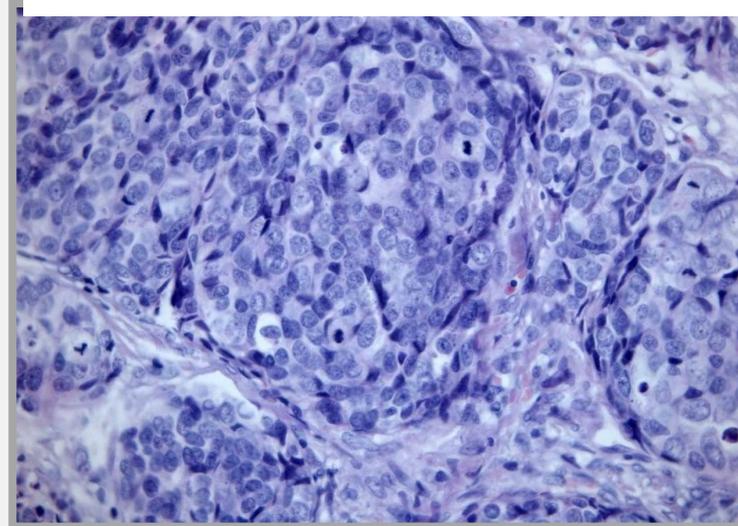
- высокий индекс Ki67
- экспрессия в клетках опухоли различных маркеров, свойственных более или менее дифференцированным клеткам:
  - цитокератина 19 (для НЭОПЖ),
  - эктопических для данного органа гормонов,
  - маркеров, свойственных эмбриональным или полипотентным клеткам (CD117 и некоторые другие).

# Определение степени злокачественности НЭО – Grade

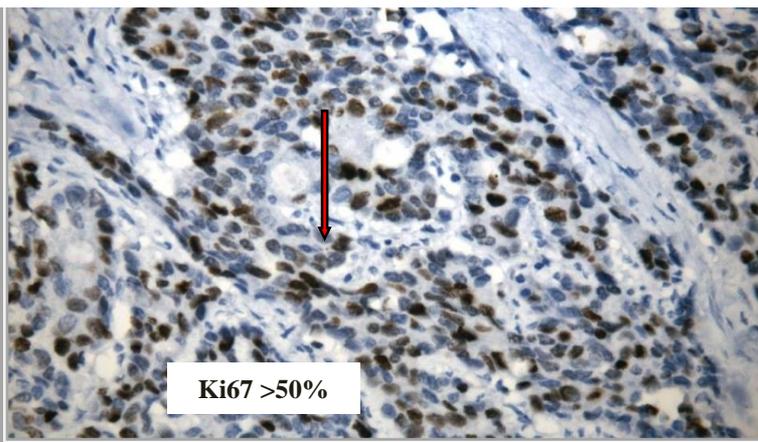
ВД НЭО (G1)



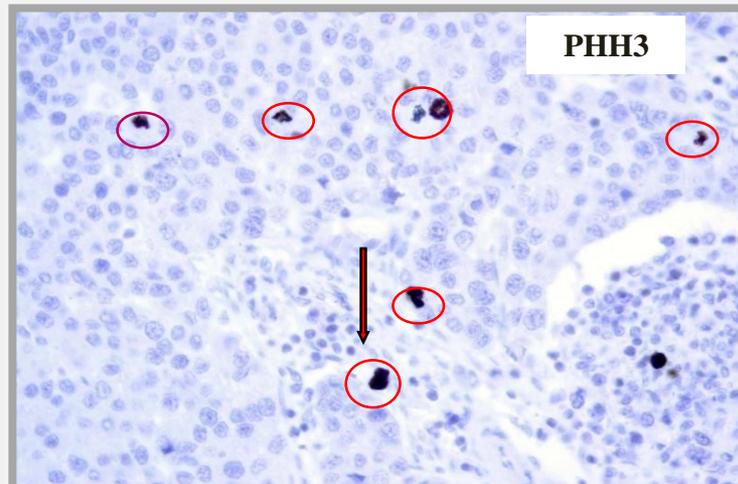
Митозы в КК НЭК



НД НЭК (G3)

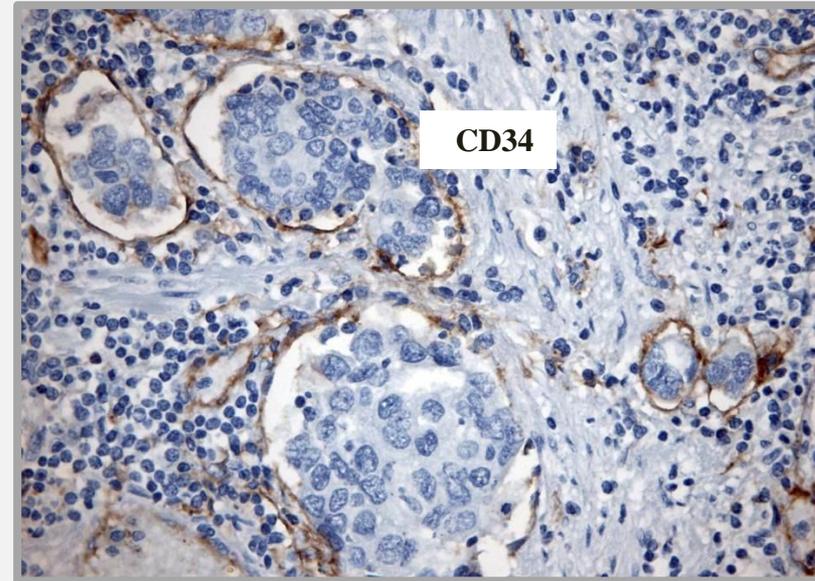
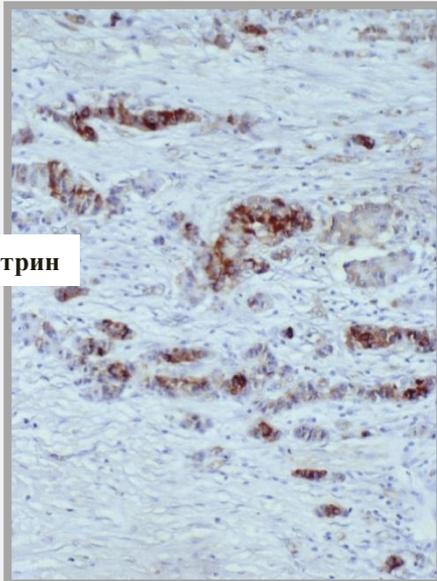
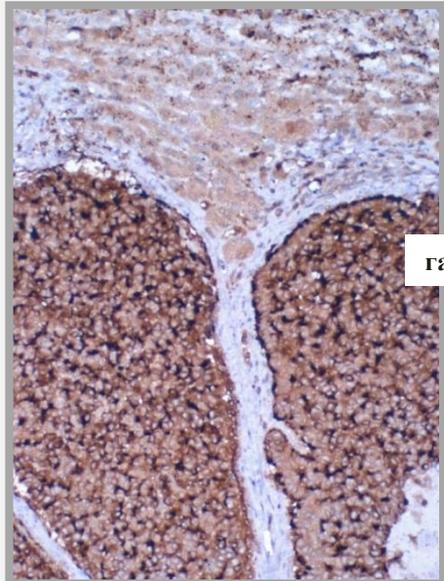
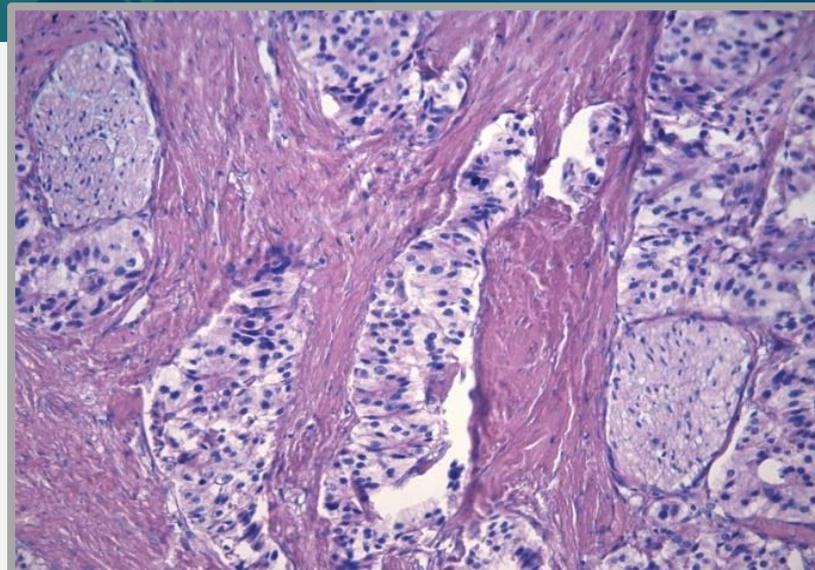
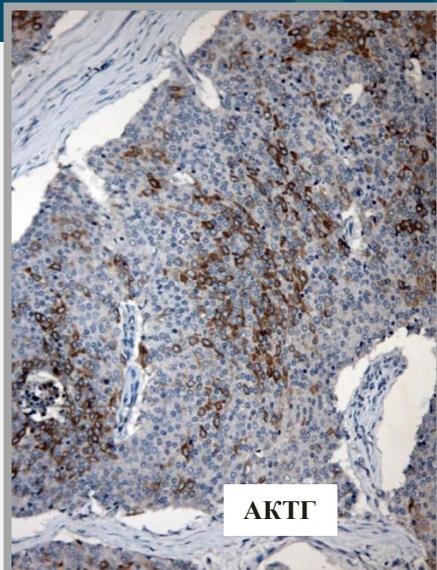
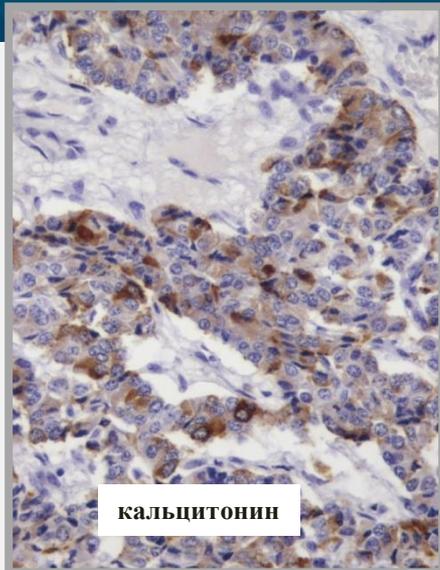


РННЗ

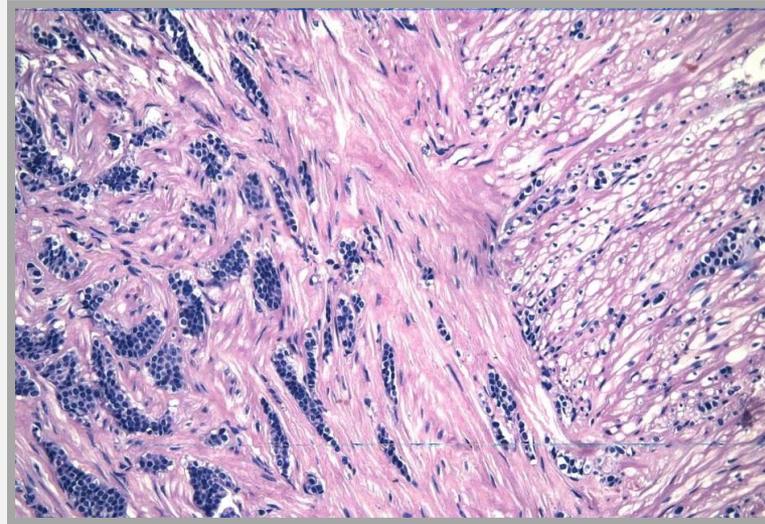
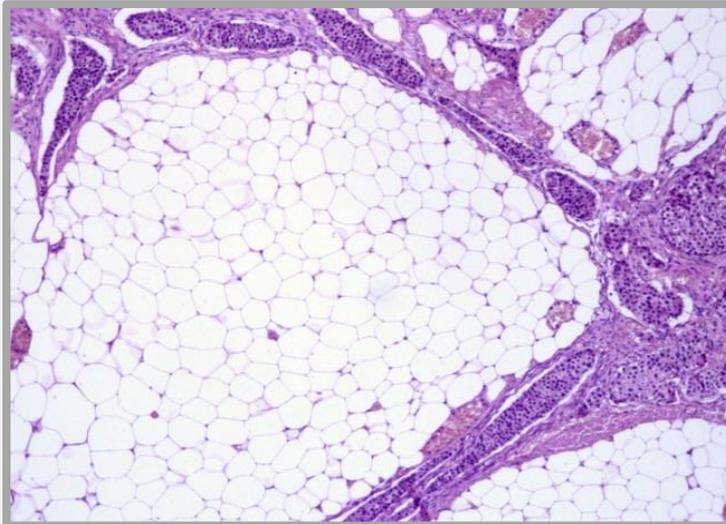
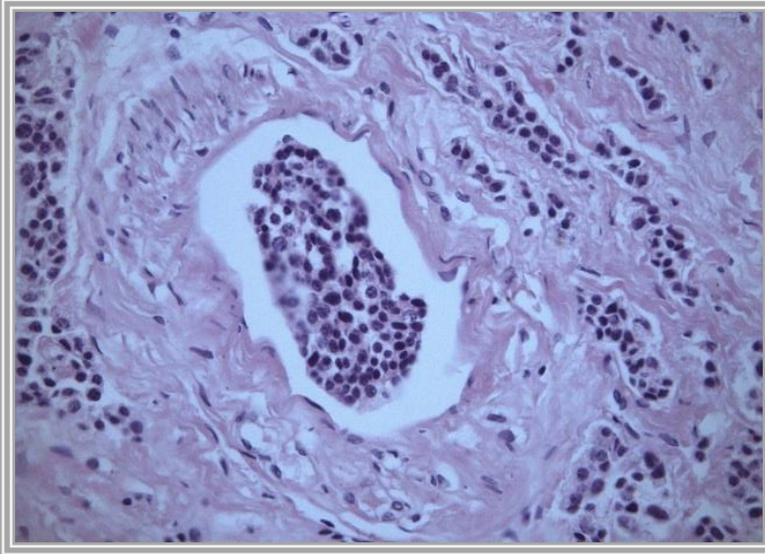
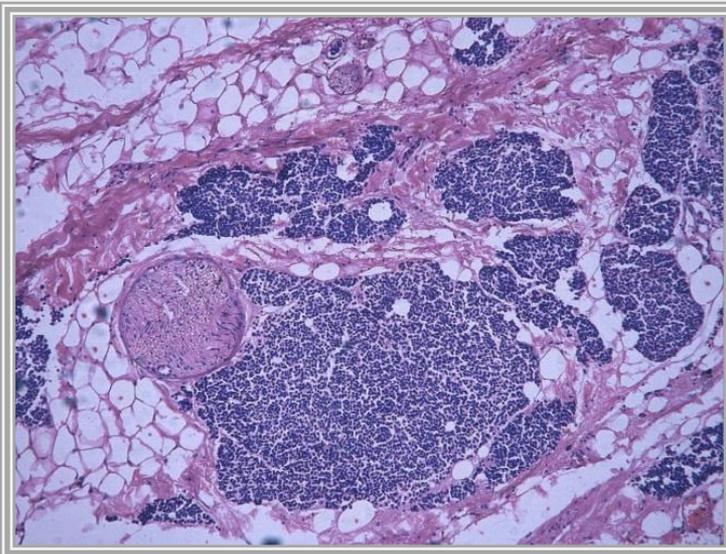


# Экспрессия в НЭО ПЖ эктопических гормонов

## Инвазия нервов, сосудов

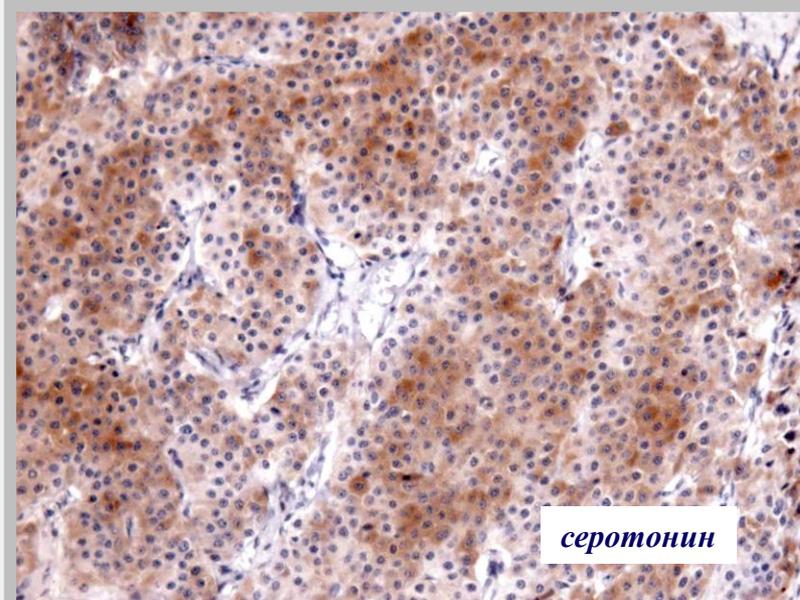
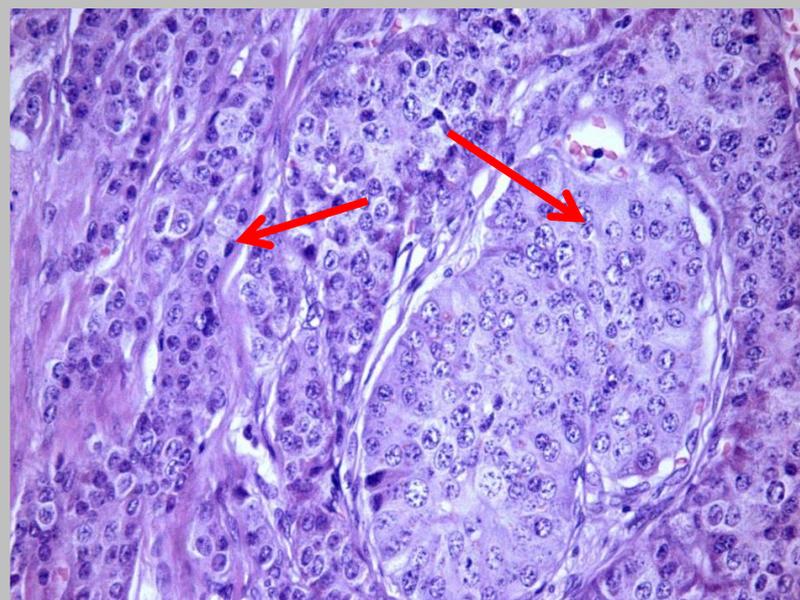
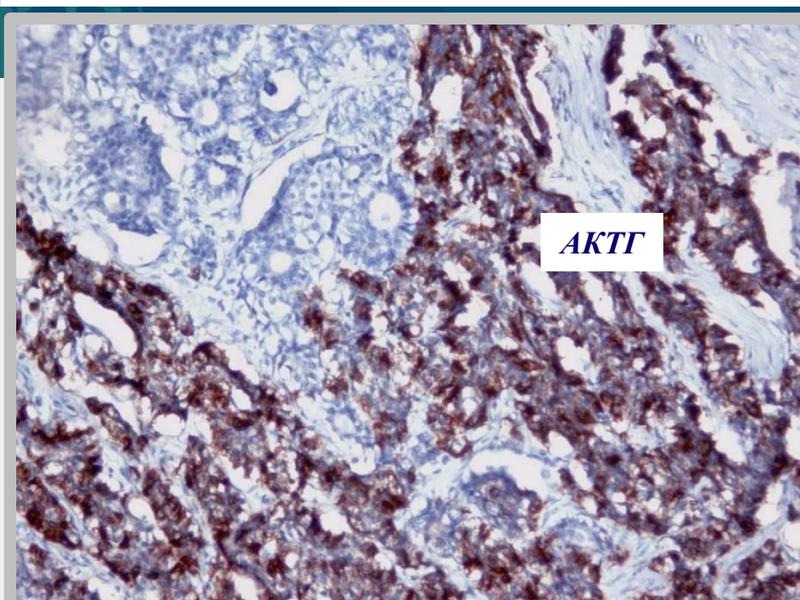
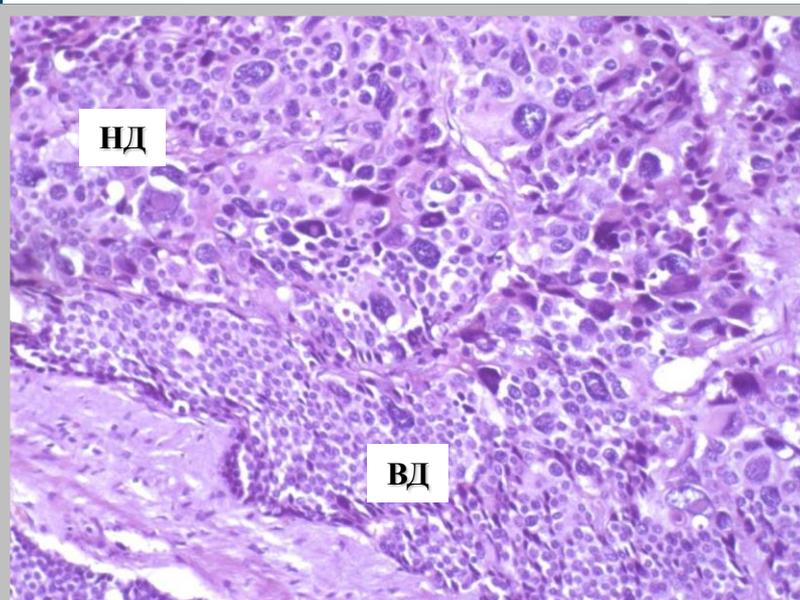


# Инвазия нервов, сосудов, жировой клетчатки, мышечной оболочки

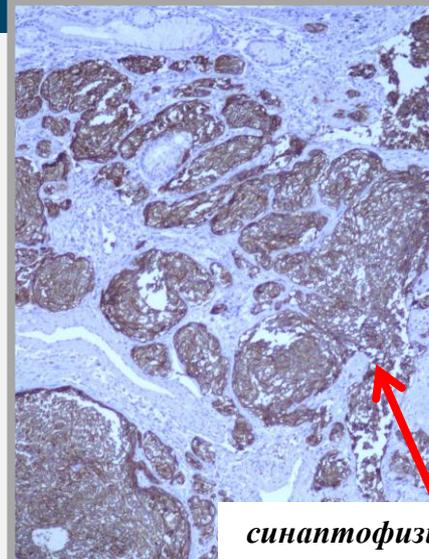
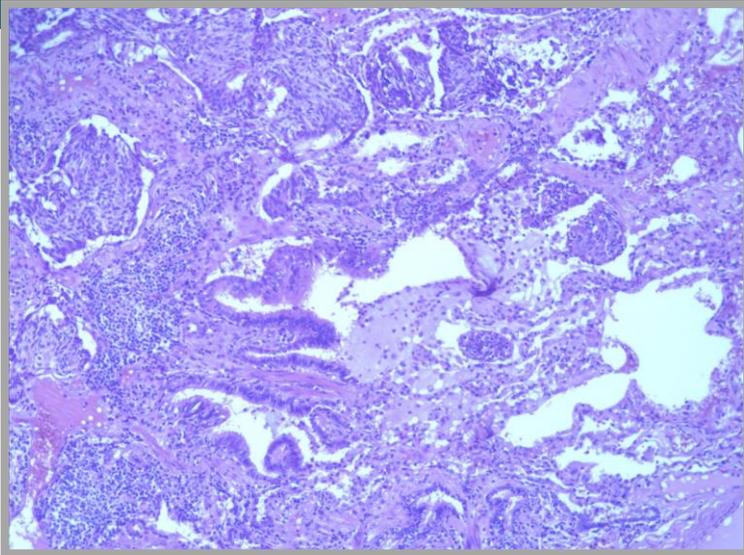


## НЭК слепой кишки: 2 компонента

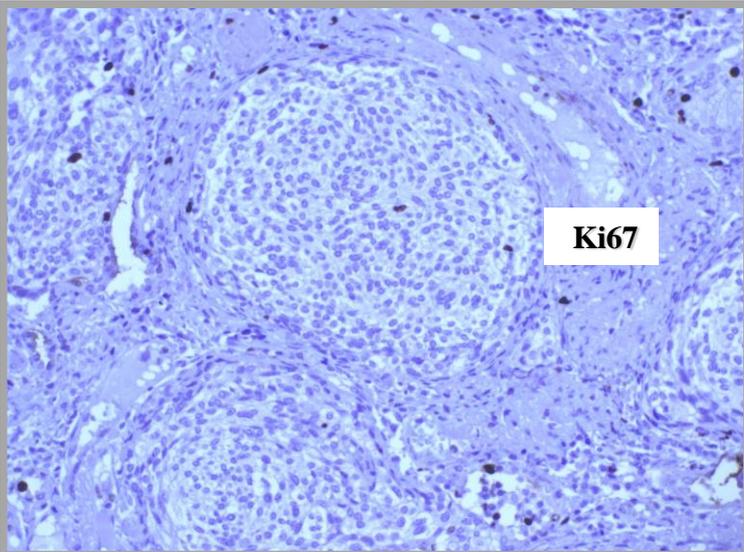
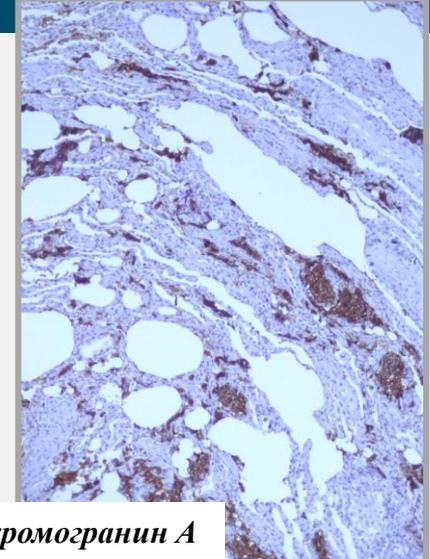
## 2-х компонентная НЭО слепой кишки с эктопическим синдромом Кушинга



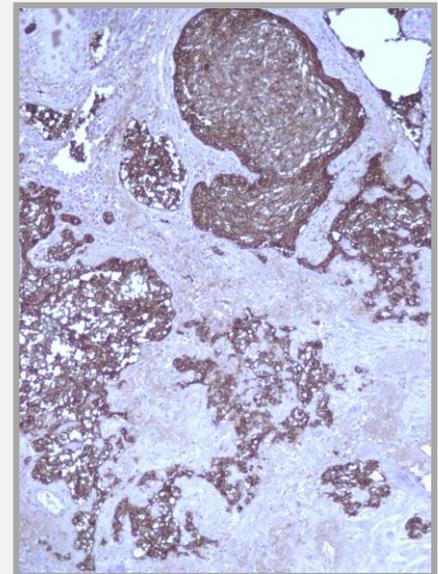
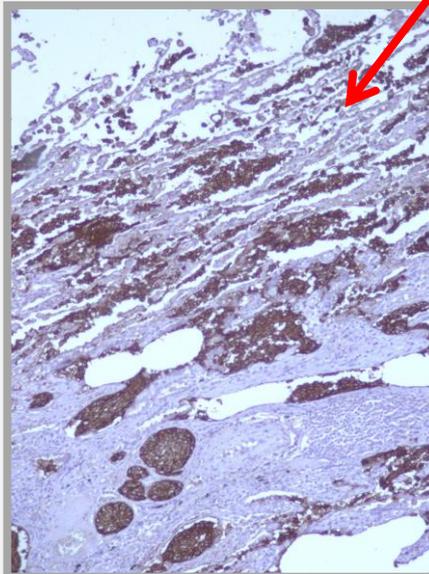
# Типичный карциноид легкого с мультифокальным типом роста



*синаптофизин, хромогранин А*



**Ki67**



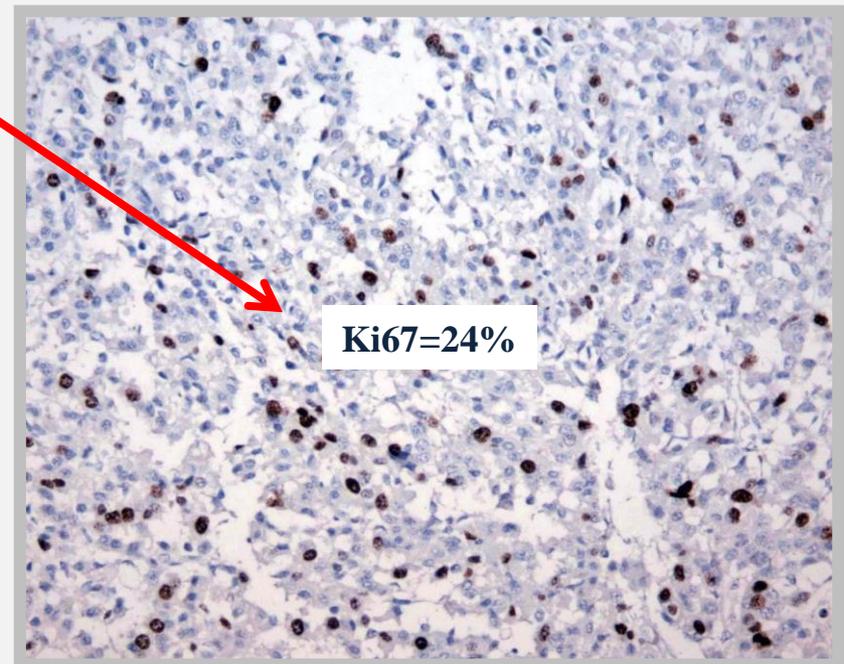
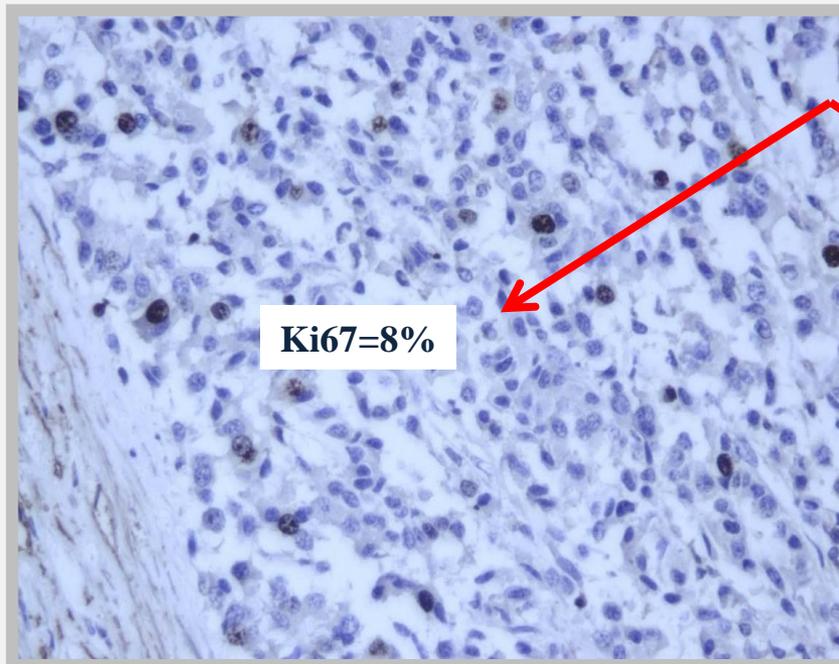
# Локализация НЭО и прогноз

- *Спорадические гастриномы ПЖ* обладают более злокачественным потенциалом, чем соответствующие опухоли 12- перстной кишки.
- *Соматостатиномы ПЖ* имеют менее благоприятный прогноз, чем *соматостатиномы 12-перстной кишки*
- *АКТГ-продуцирующие опухоли с* эктопическим синдромом Кушинга при их локализации в бронхах и различных отделах легких отличаются более благоприятным клиническим течением, чем соответствующие опухоли ЖКТ, ПЖ, тимуса, щитовидной железы

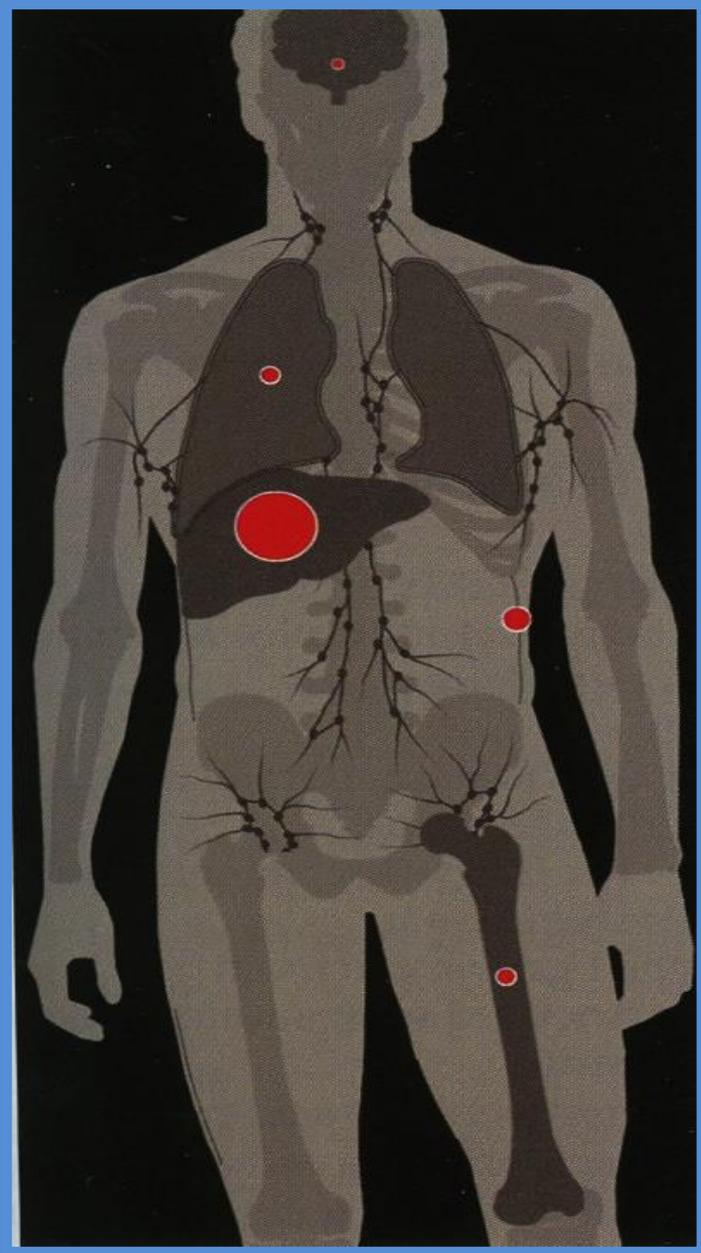
# Изменение пролиферативной активности высококодифференцированных НЭО ПЖ при прогрессировании и под воздействием терапии

*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.*



**Определение  
происхождения  
метастазов  
опухолей без  
выявленного  
первичного очага**



**Для определения гистогенеза метастазов опухолей без выявленного первичного очага используют органо- и тканеспецифические маркеры:**

*спектр цитокератинов (пан-цитокератины, 5/6, 7, 19, 20 и т.д.)*

*TTF-1*

*p63*

*CDX-2 (кишечник, желудок, мочевого пузыря)*

*Villin (кишечник, желудок)*

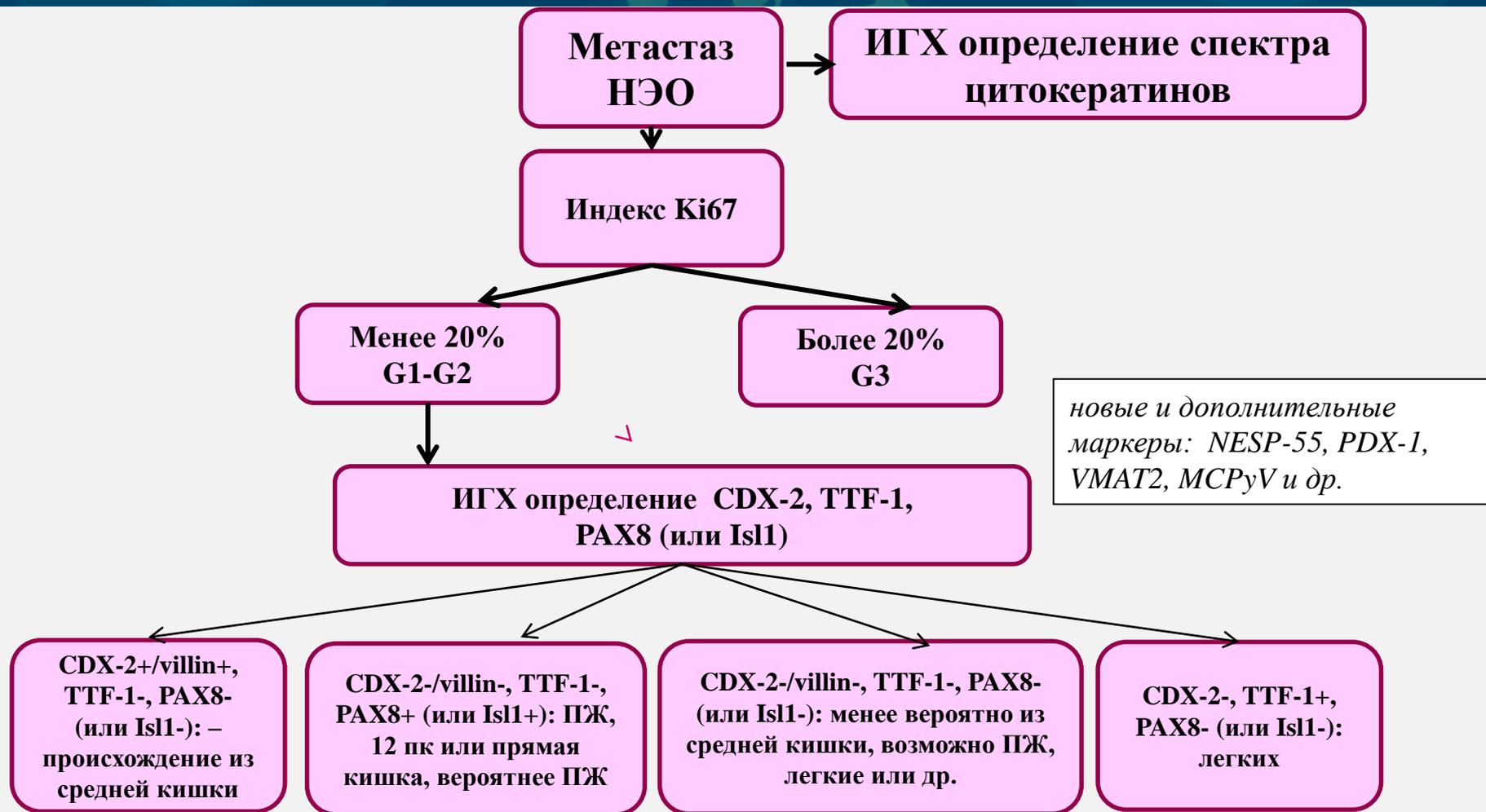
*РАХ8 (ПЖ, ЩЖ, почки)*

*спектр гормонов*

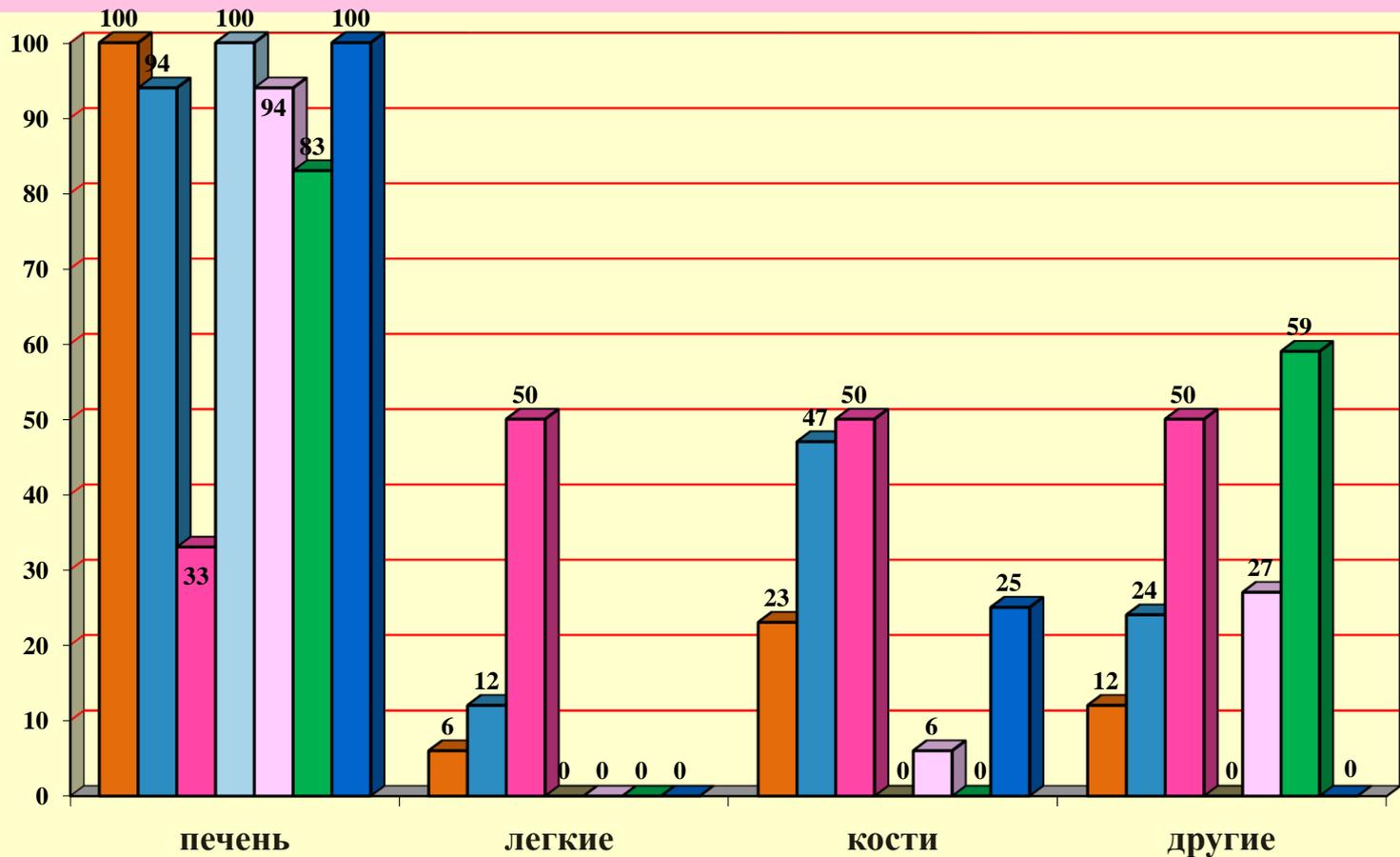
*муцины 1,2, 5А, 6 типа*

*и другие*

# Алгоритм ИГХ исследования для определения гистогенетического происхождения метастазов НЭО



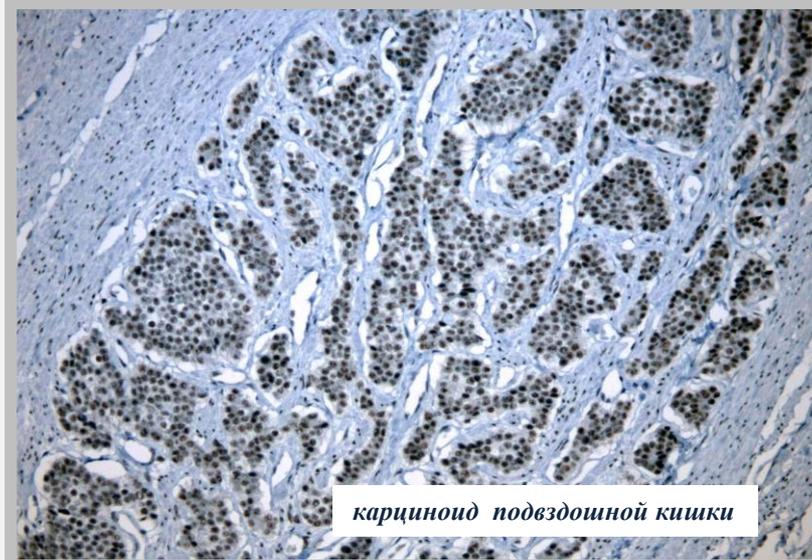
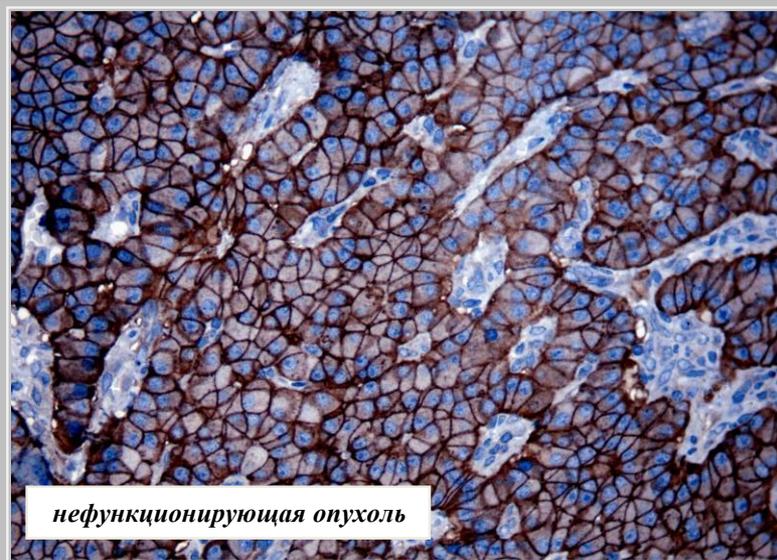
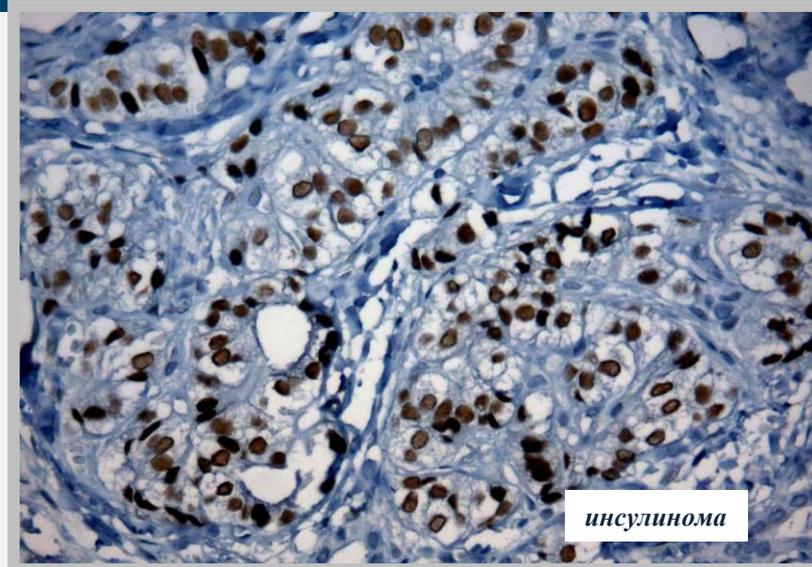
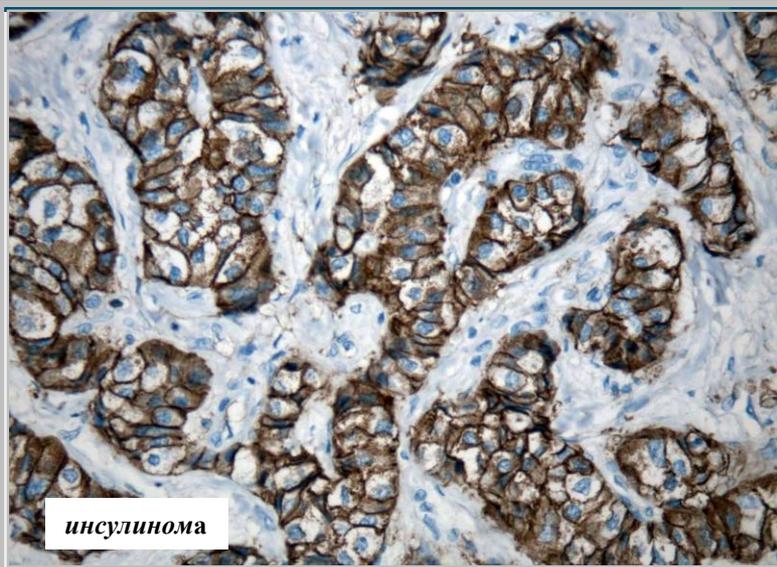
# Преимущественная локализация метастазов при НЭО различной локализации



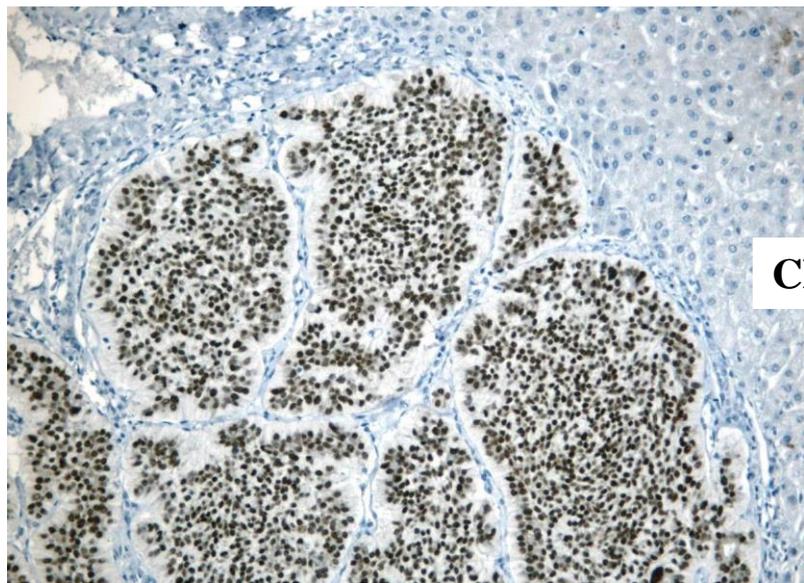
■ ПЖ  
 ■ легкие  
 ■ тимус  
 ■ желудок-12 пк  
 ■ тощая кишка  
 ■ толстая к.  
 ■ толстая-прямая к.

# Мембранная экспрессия CD99 в НЭО

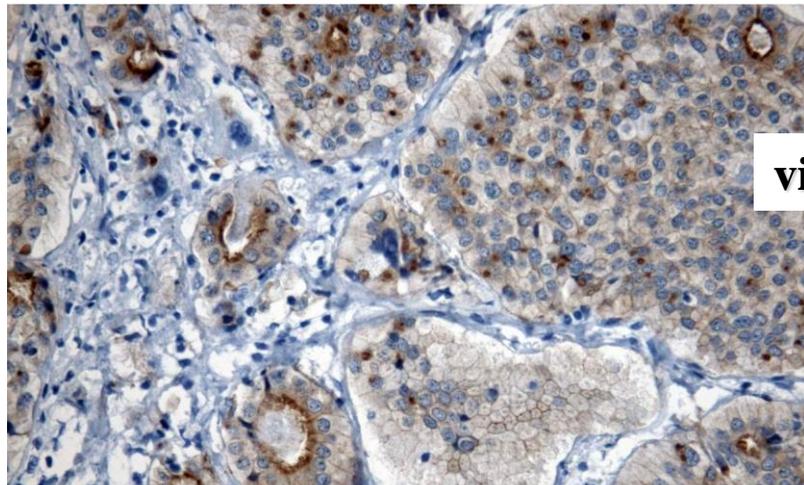
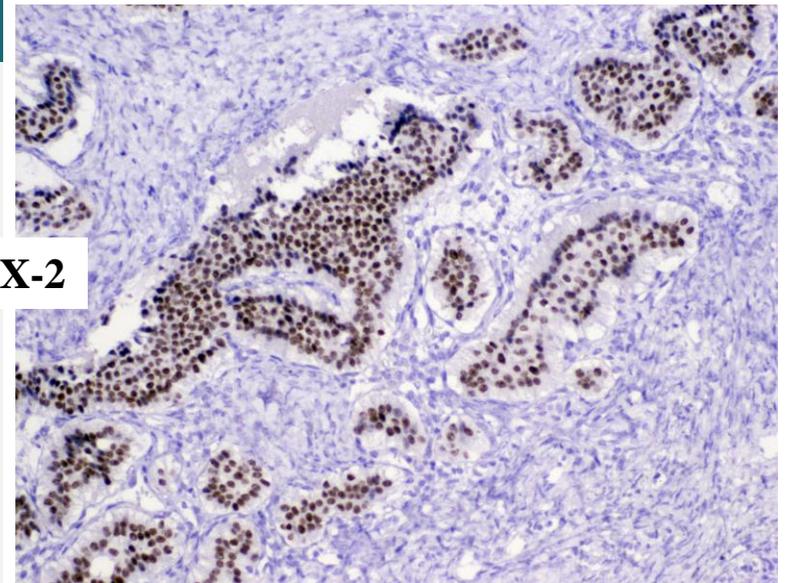
# Экспрессия рецепторов к прогестерону в НЭО



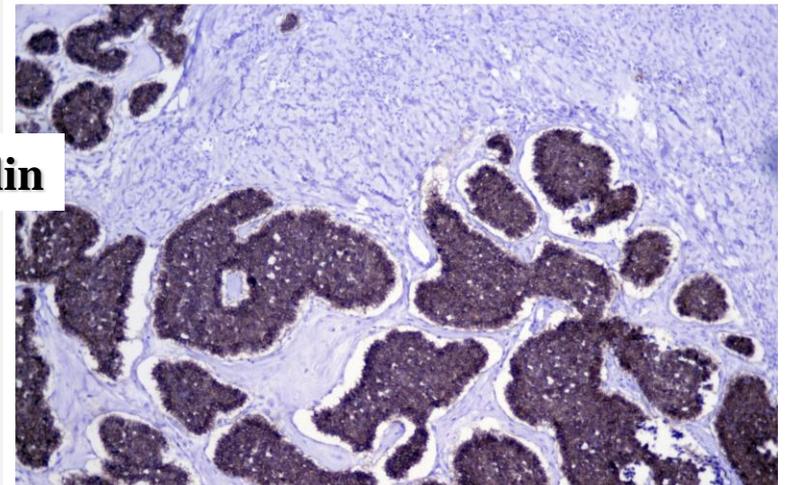
# Экспрессия CDX-2 и виллина



**CDX-2**

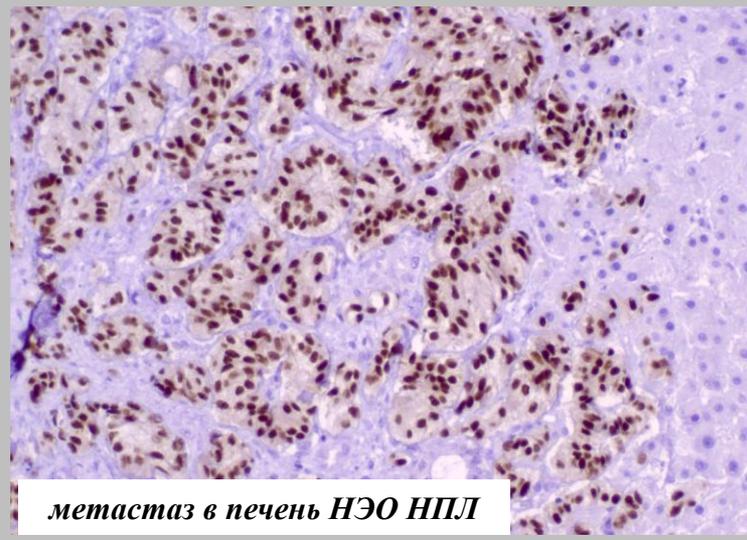
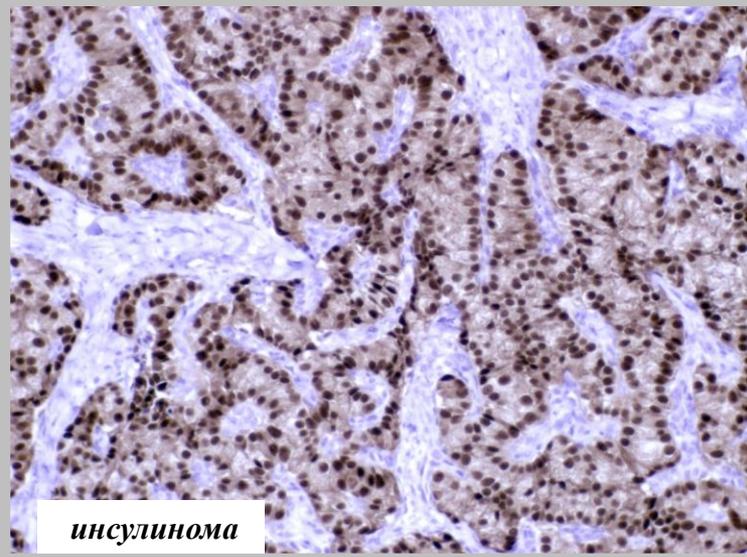


**villin**

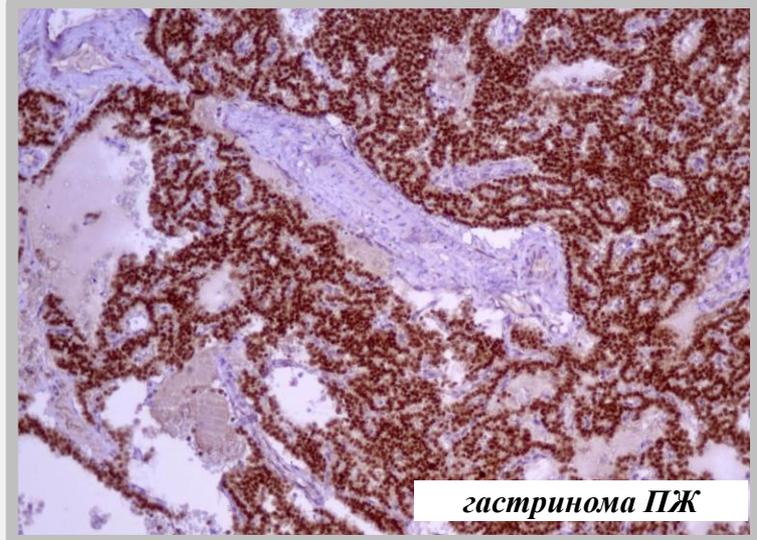
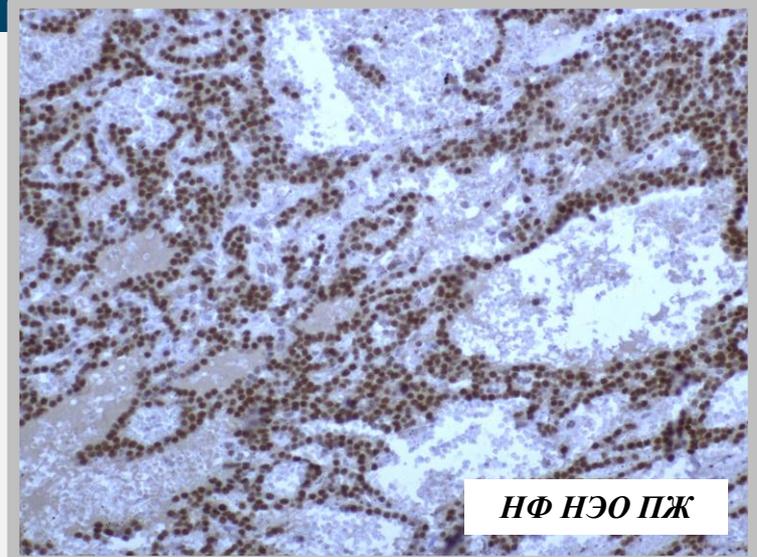


**Метастазы карциноидов тощей кишки в печень и яичники**

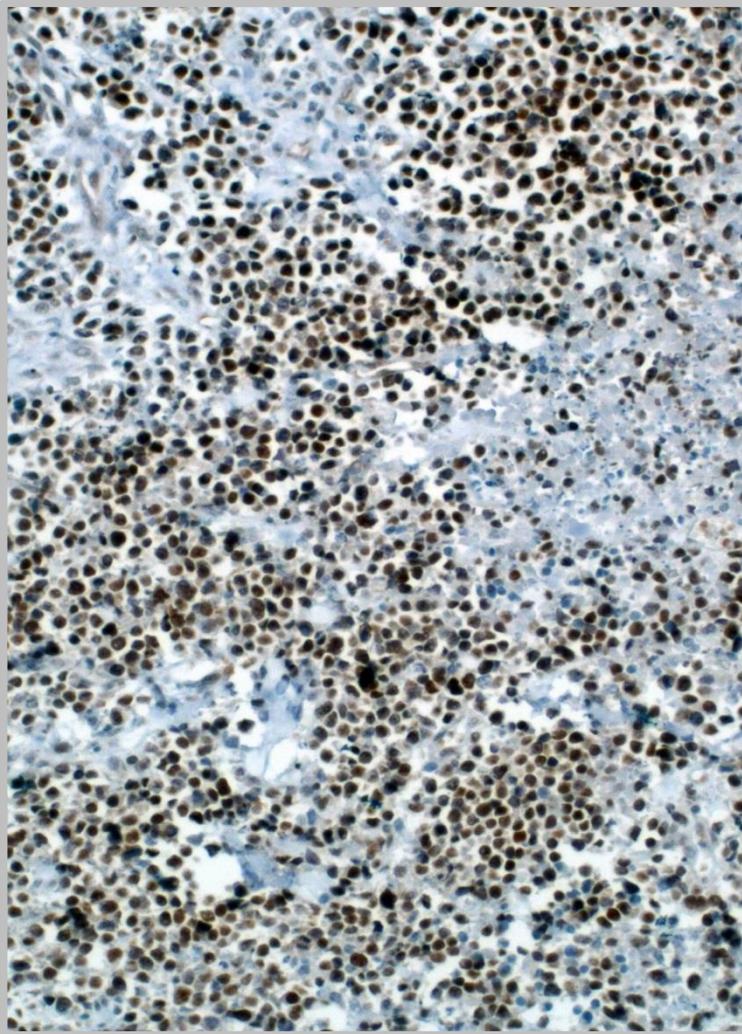
**Экспрессия тканеспецифического  
маркера PDX-1 (ПЖ, 12 пк, прямая  
кишка)**



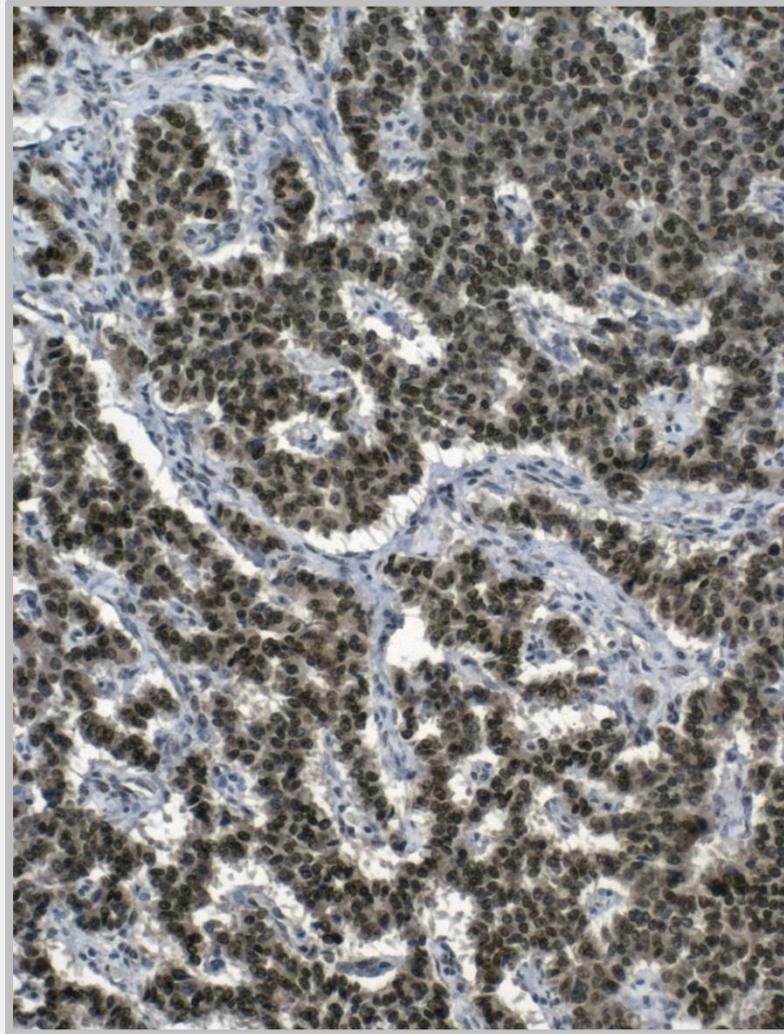
**Экспрессия тканеспецифического  
маркера Isl-1 (ВД НЭО ПЖ)**



# Экспрессия NESP-55

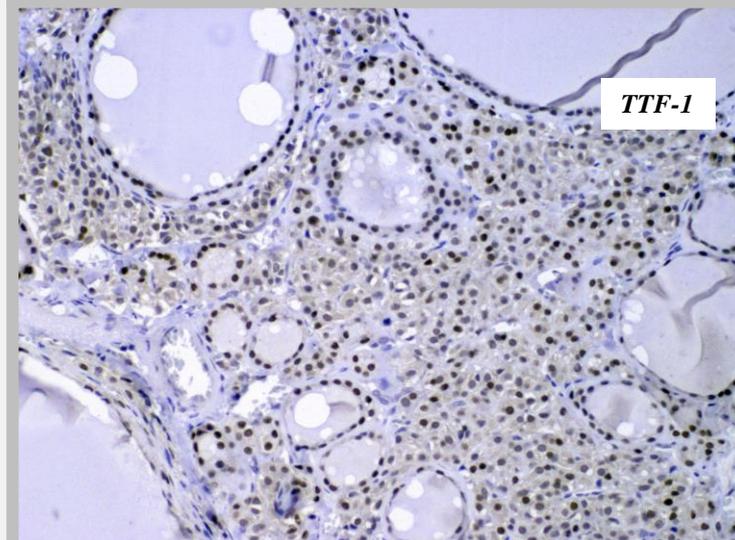
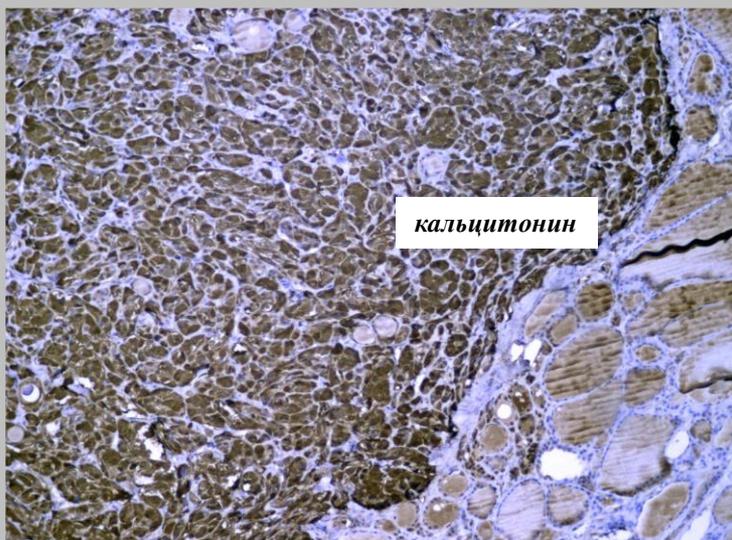
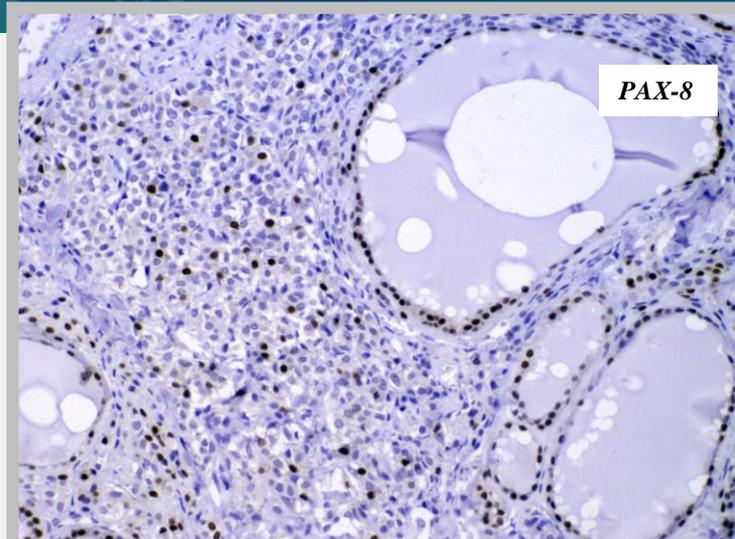
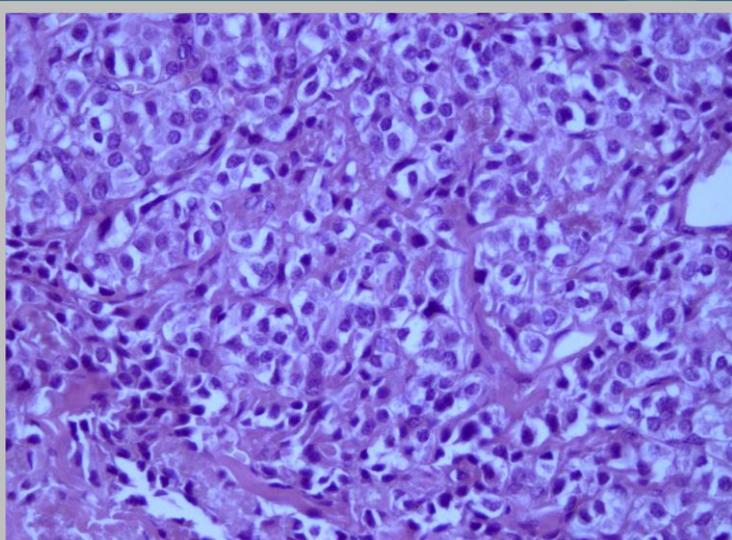


**Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома желудка**



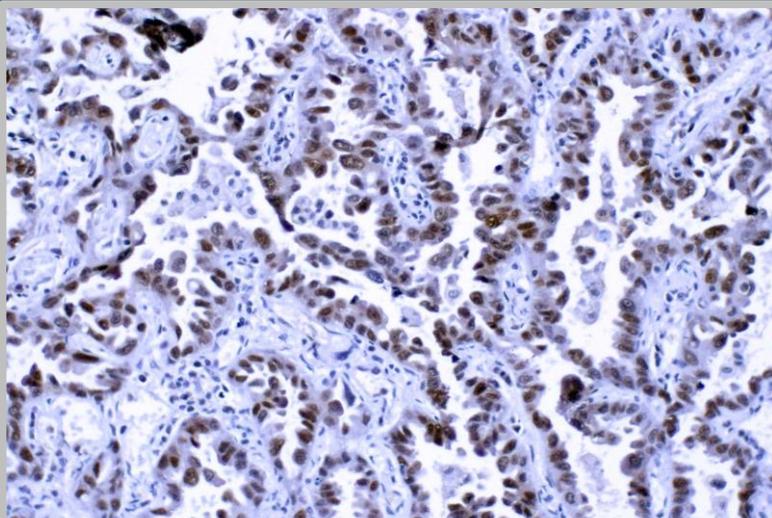
**Инсулинома поджелудочной железы**

# Экспрессия PAX-8

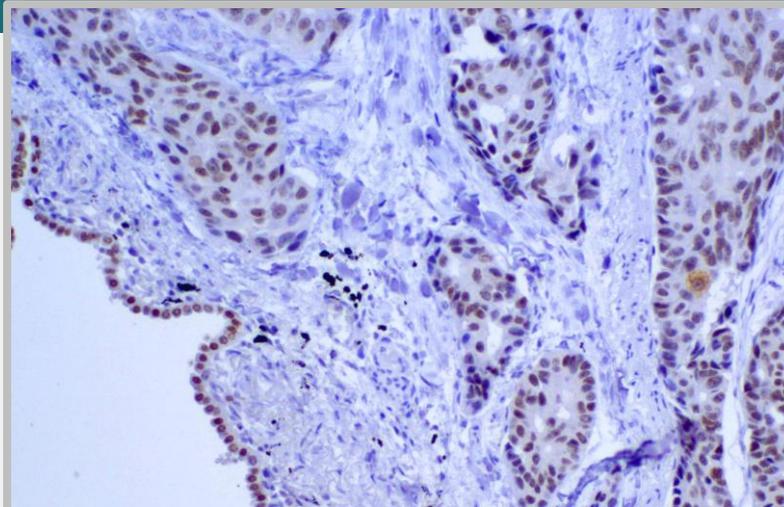


**Медуллярный рак щитовидной железы**

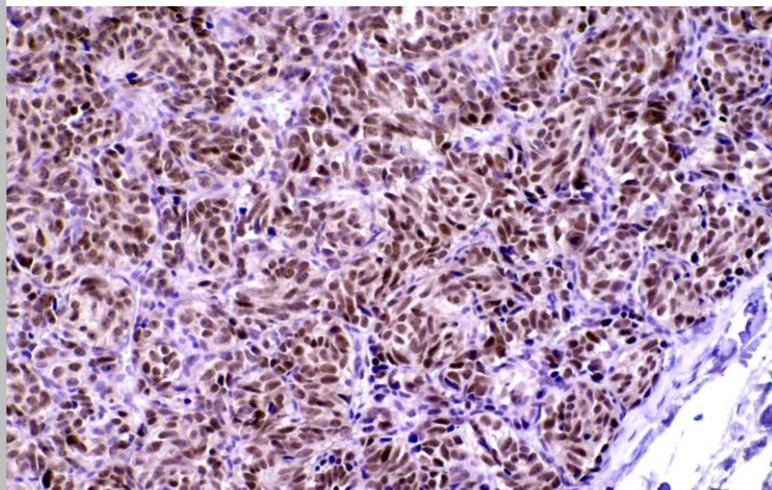
# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ТТФ-1



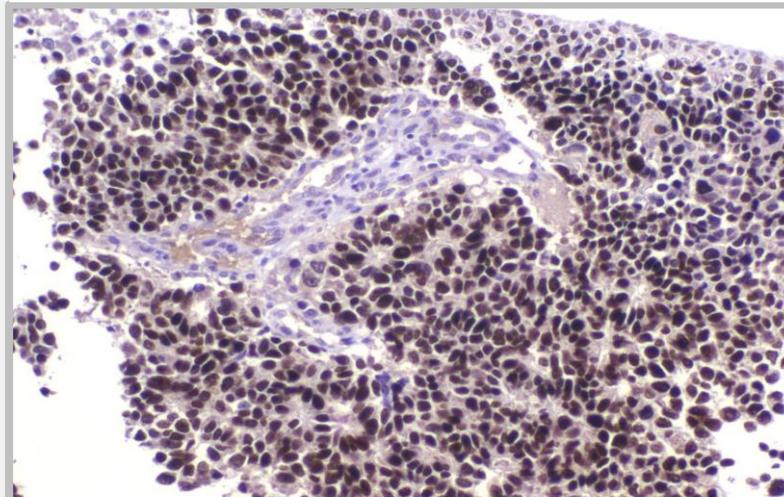
*аденокарцинома легких*



*крупноклеточная нейроэндокринная  
карцинома легкого*

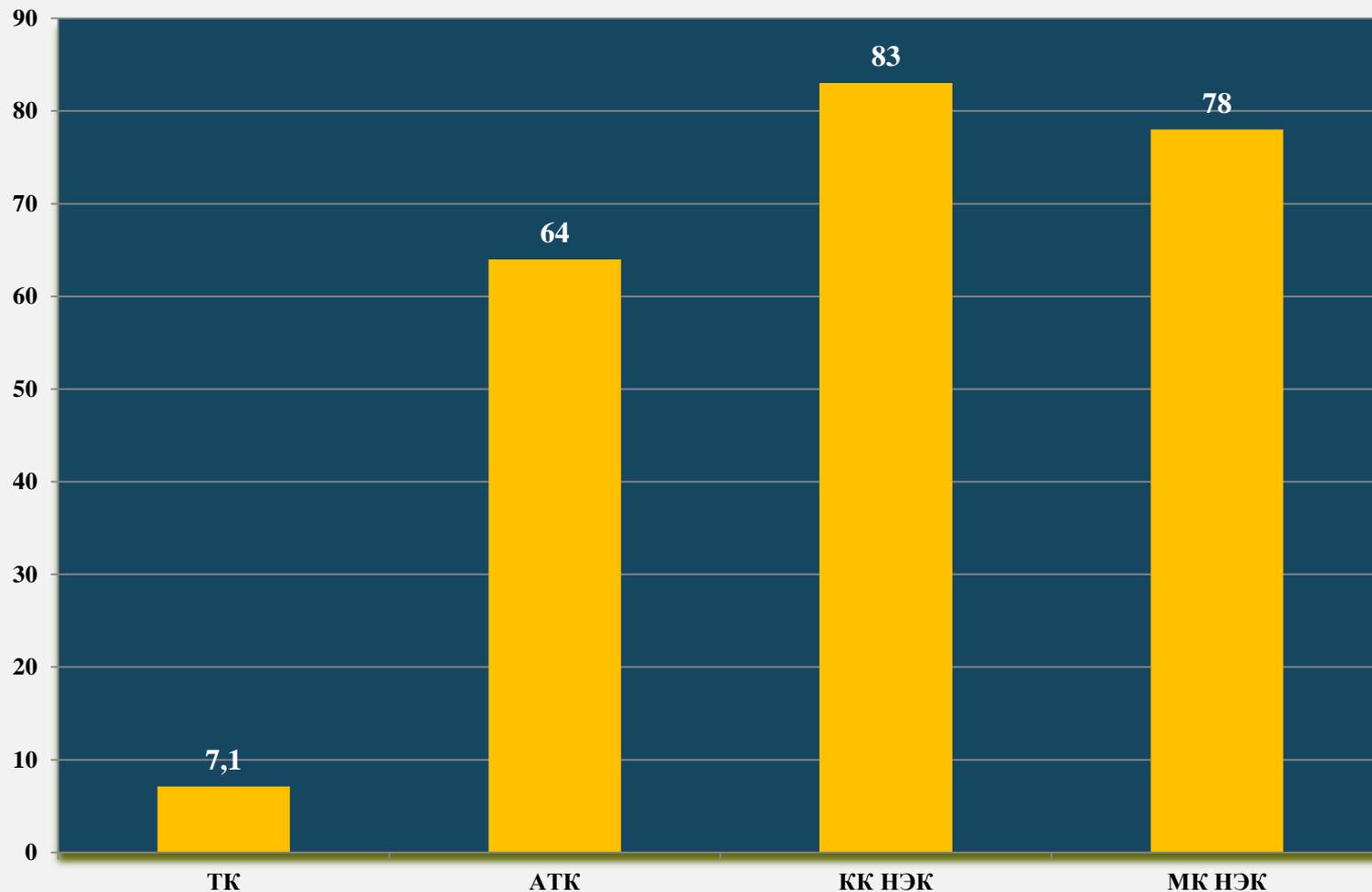


*атипичный карциноид легкого*

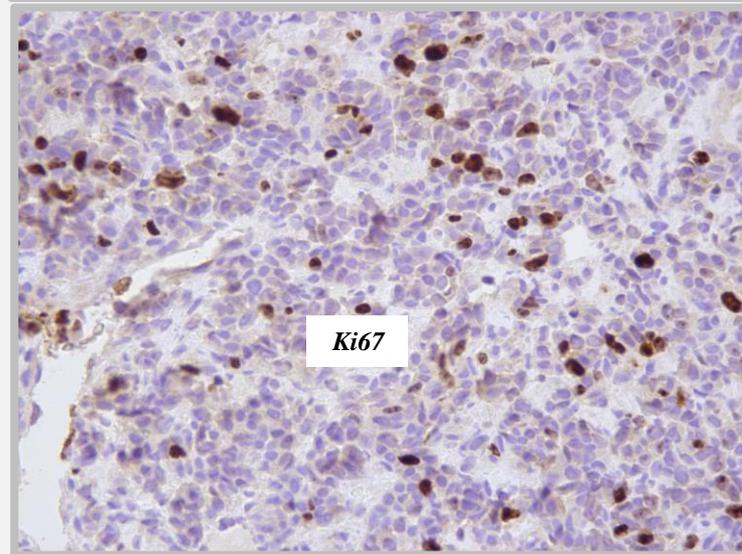
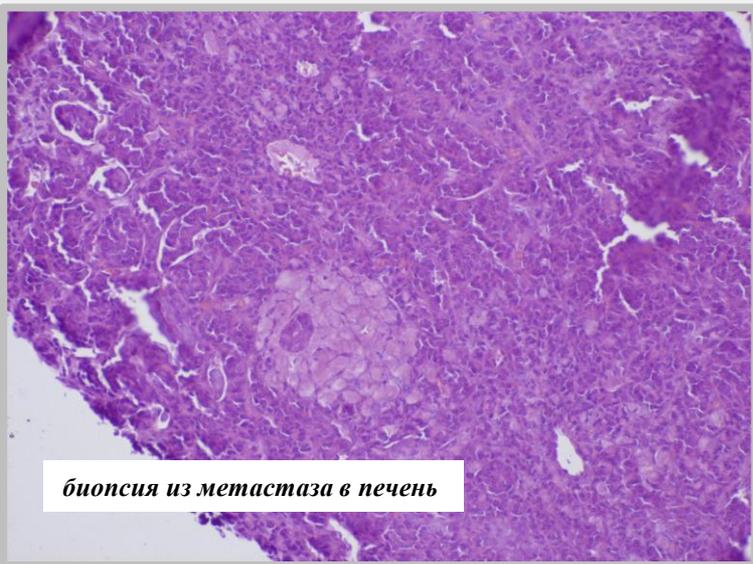
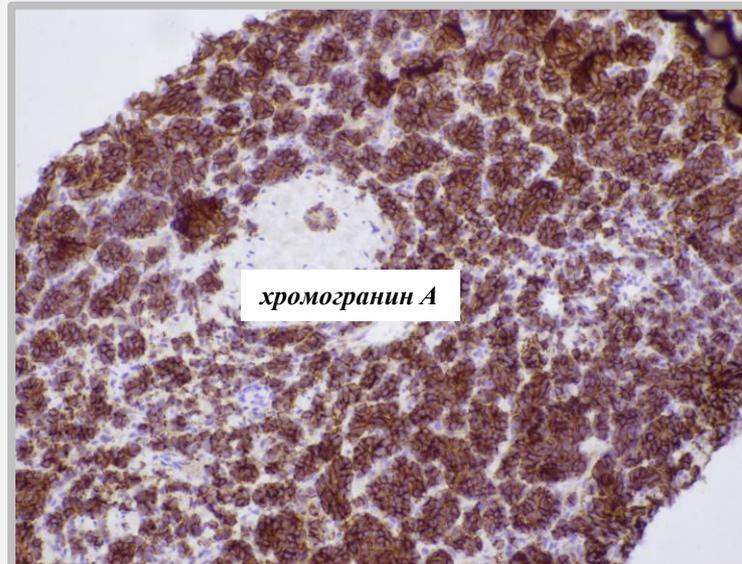
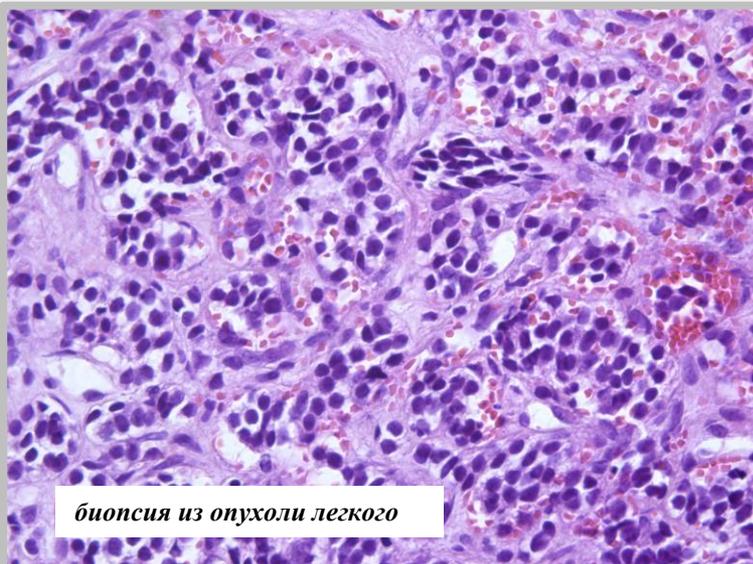


*мелкоклеточная нейроэндокринная  
карцинома легкого*

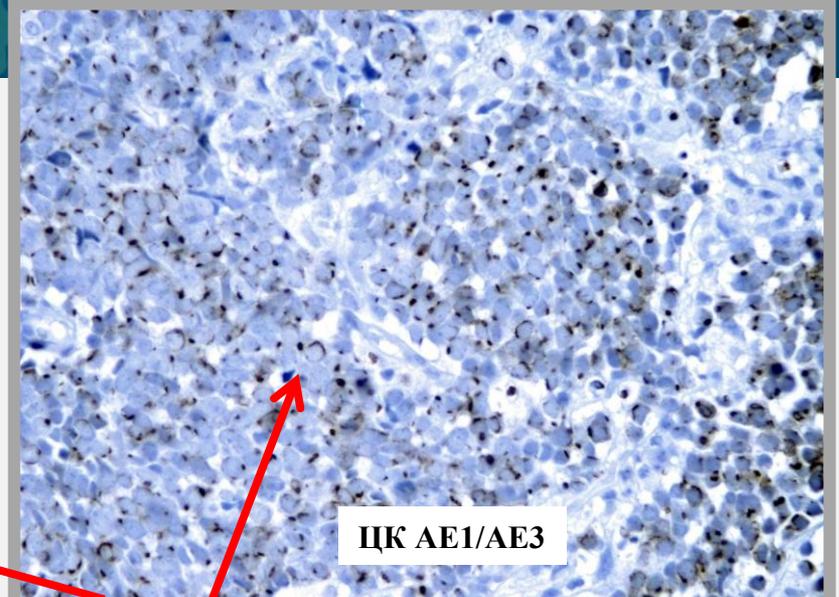
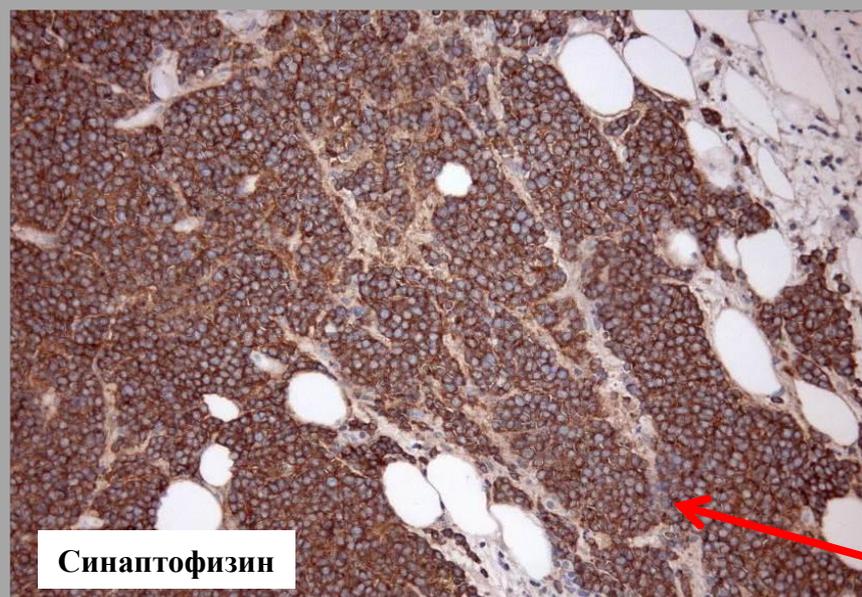
# Экспрессия ТТФ-1 в нейроэндокринных опухолях легких



# Опухоль легкого. Метастаз в печень. Диагноз?

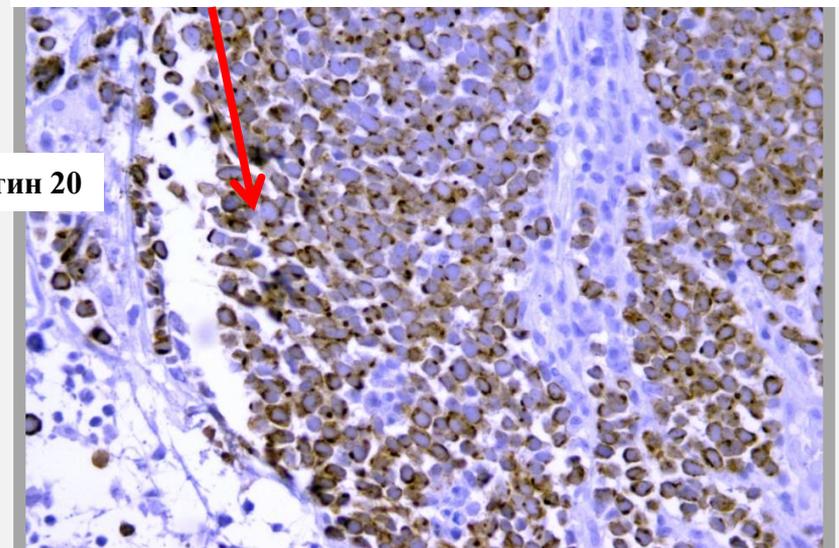
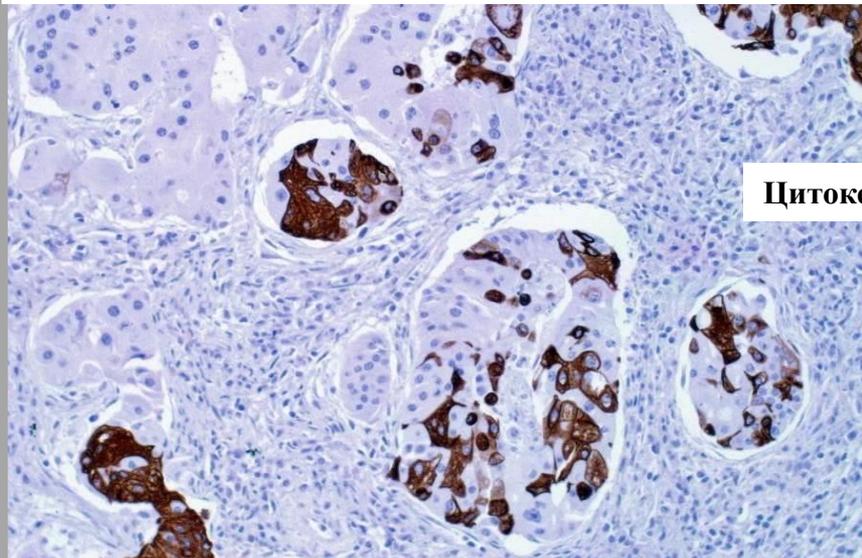


# Диагностическое значение цитокератина 20

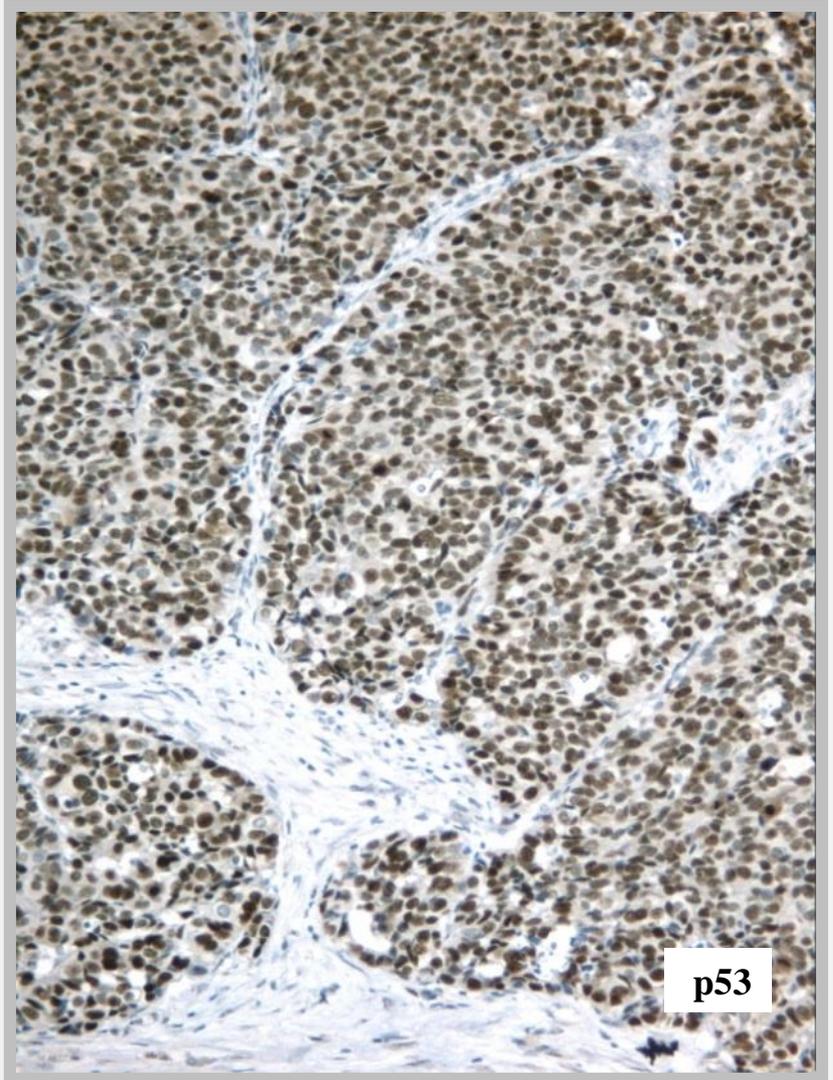
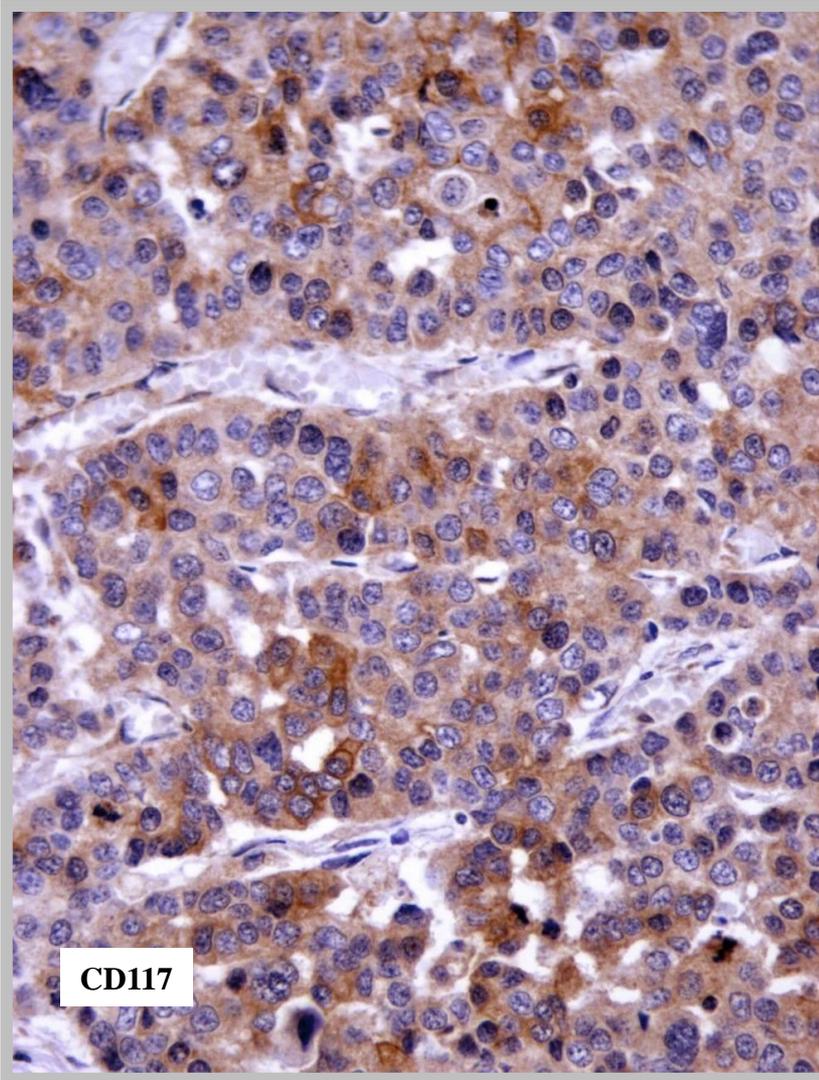


Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легких

Карцинома из клеток Меркеля

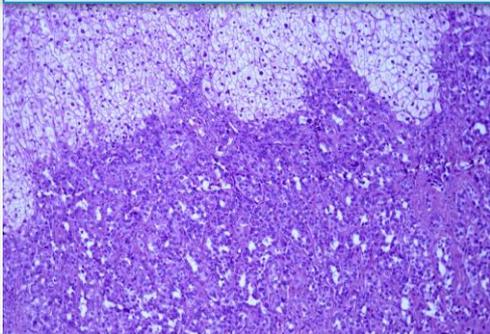


# Маркеры неблагоприятного прогноза НЭО

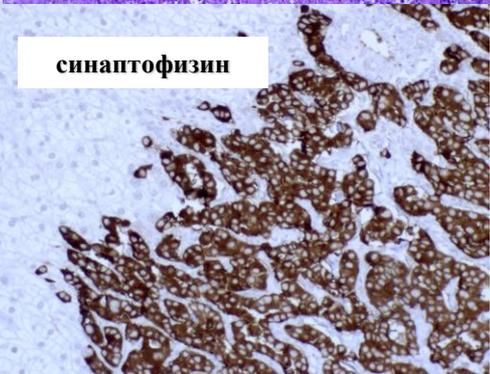


# Диагностические биопсии НЭО ПЖ

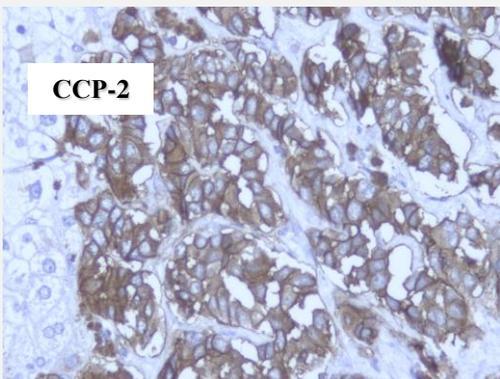
## Биопсия из печени



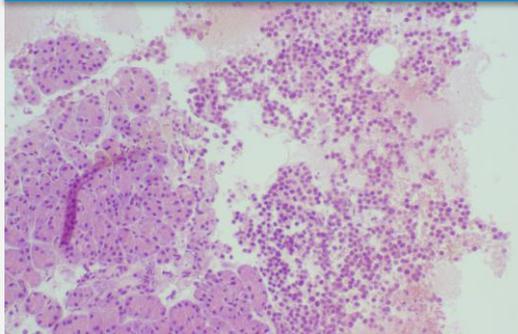
синаптофизин



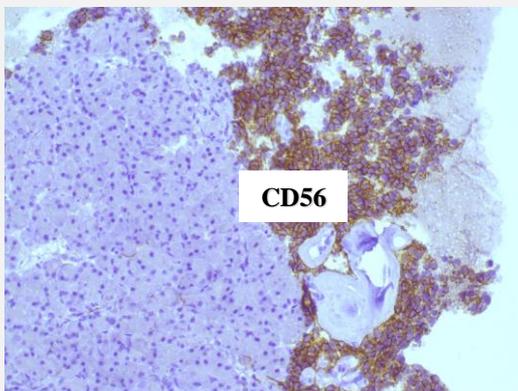
ССР-2



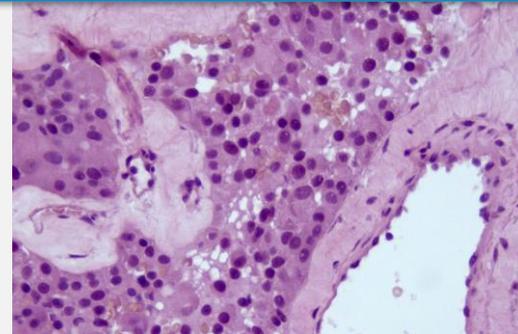
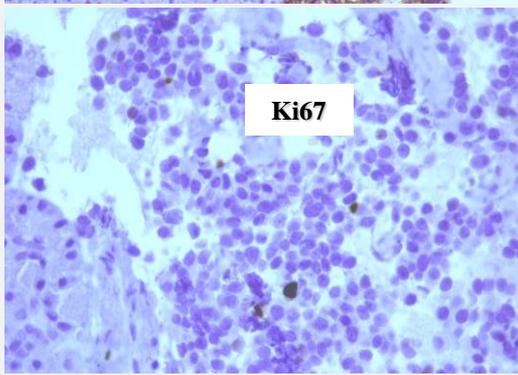
## Биопсии из ПЖ



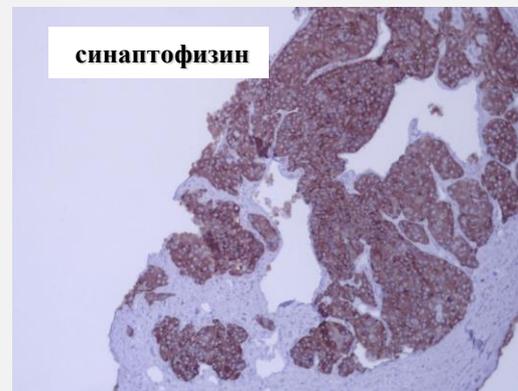
CD56



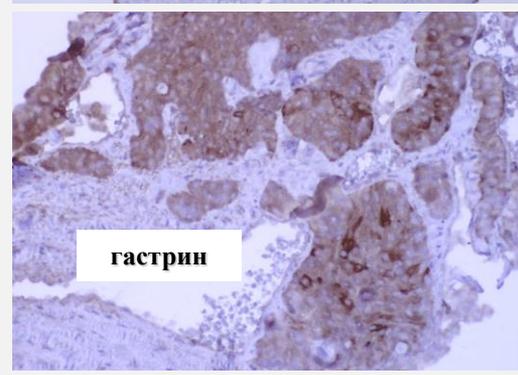
Ki67



синаптофизин

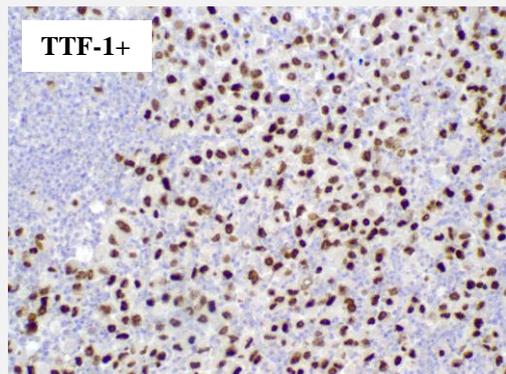
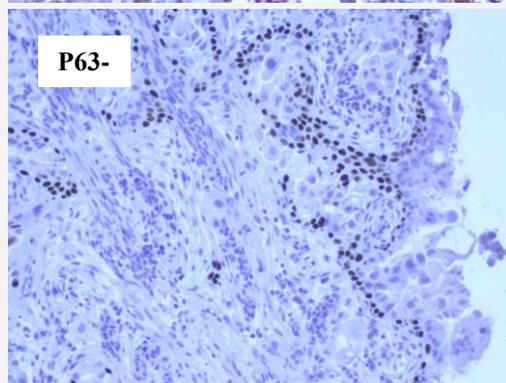
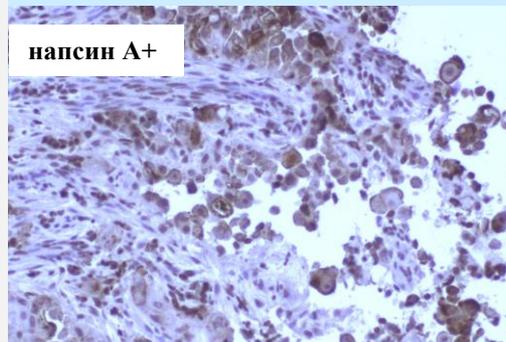


гастрин

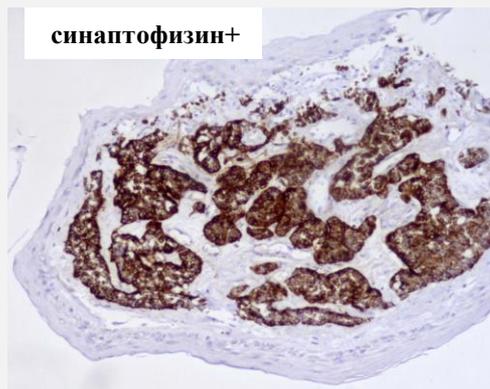
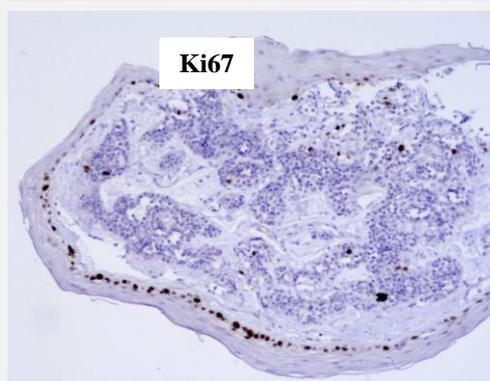
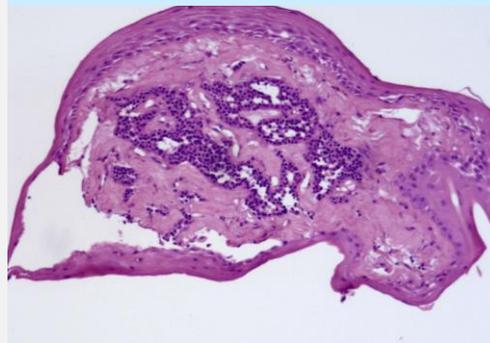


# Диагностические биопсии легких

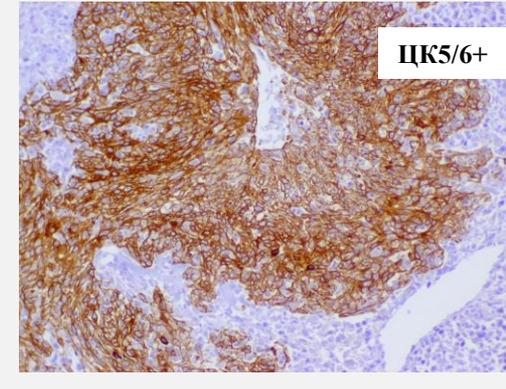
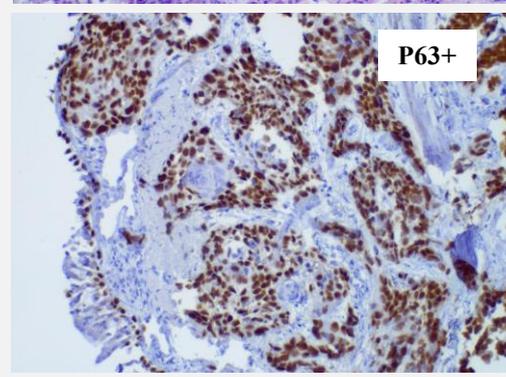
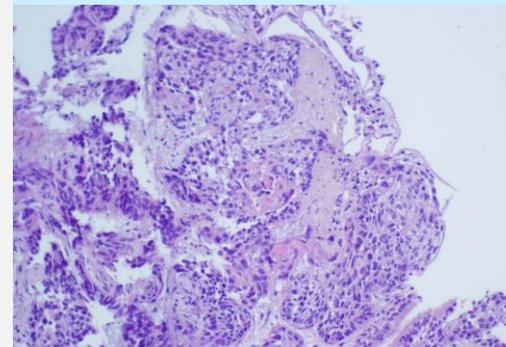
**АК легкого**



**Карциноид**



**Плоскоклеточный рак**



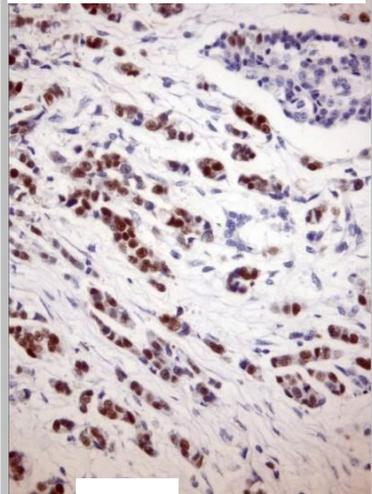
# Метастазы в поджелудочную железу опухолей различного гистогенеза

МТС рака МЖ

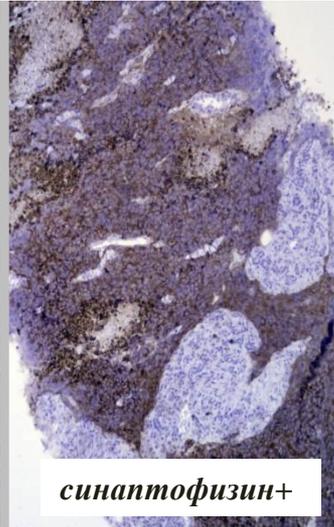
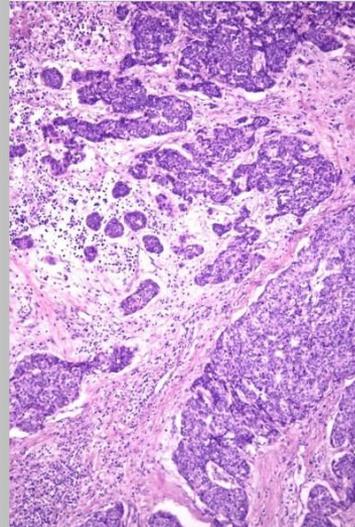
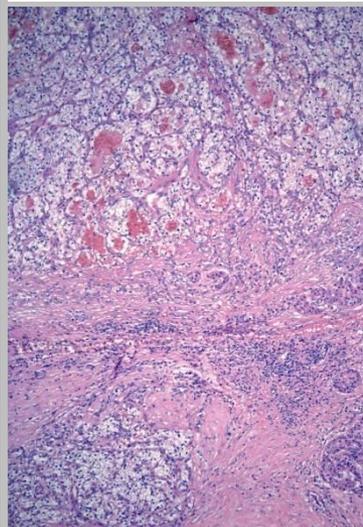
МТС рака почки

МТС МК НЭК легкого

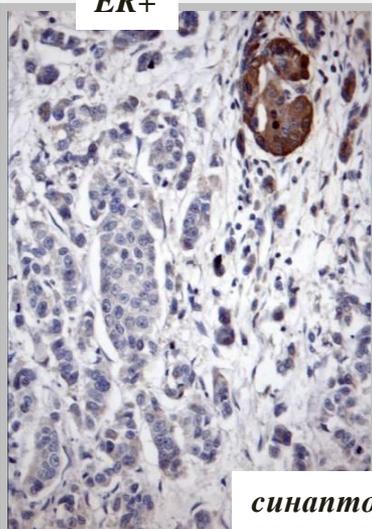
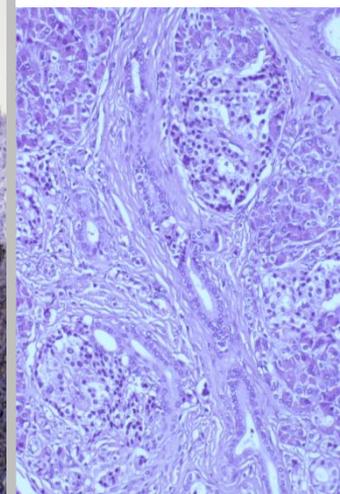
МТС АК толстой кишки



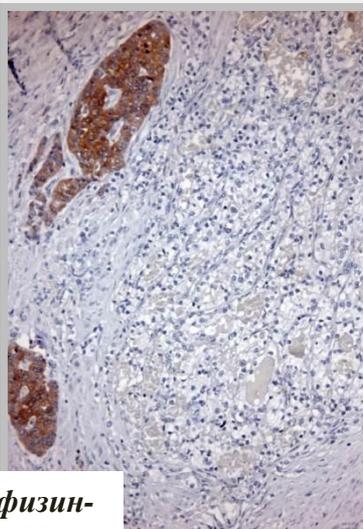
*ER+*



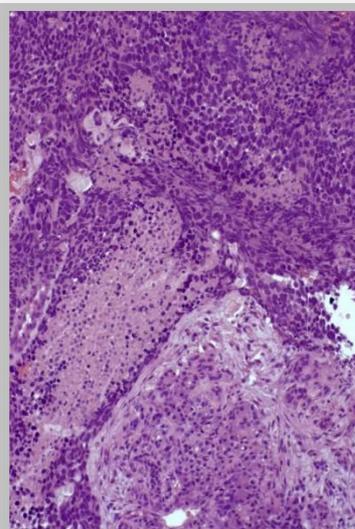
*синаптофизин+*



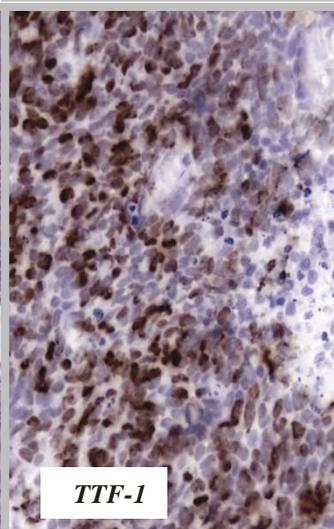
*ER+*



*синаптофизин-*



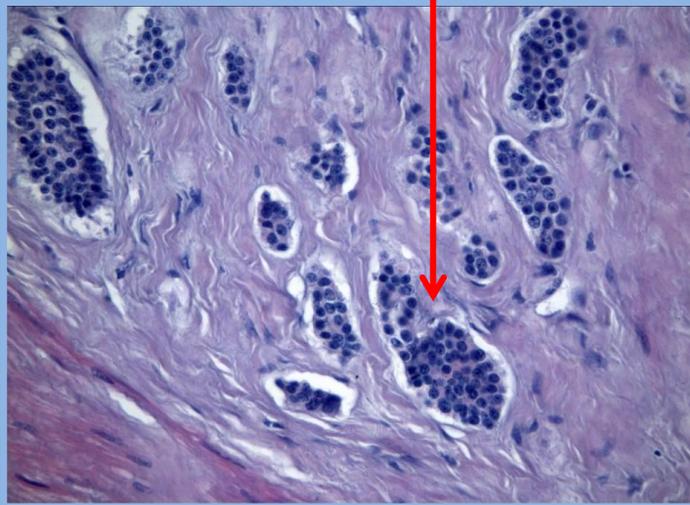
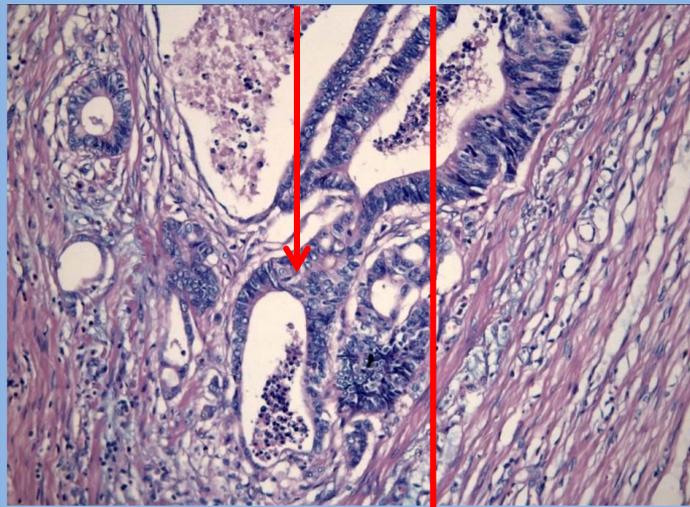
*TTF-1*



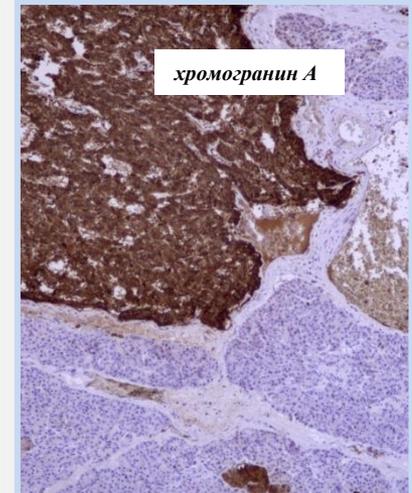
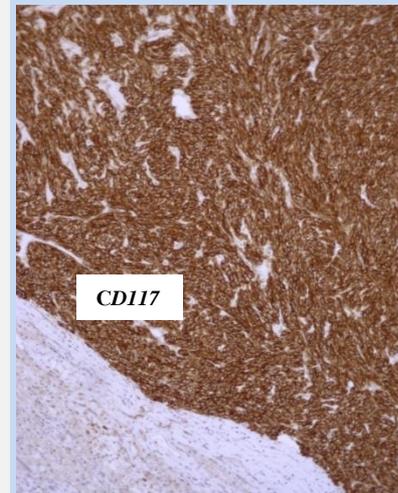
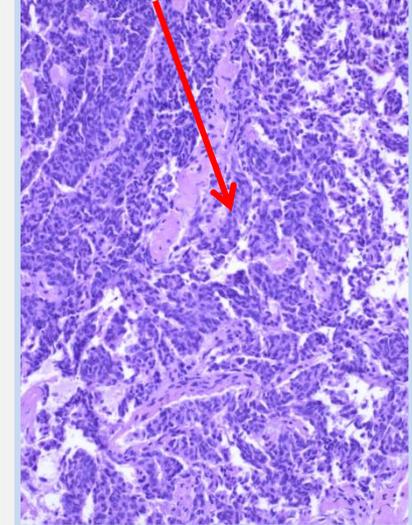
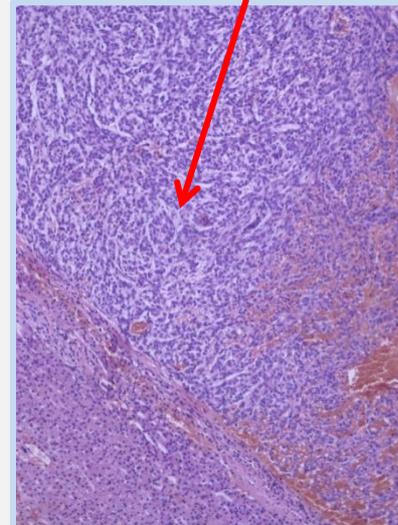
*ЦК20+*

# У 13% пациентов с НЭО ЖКТ встречаются синхронные и метасинхронные опухоли

Аденокарцинома толстой кишки+карциноид тощей кишки



ГИСТ 12 пк +НЭО головки ПЖ



A decorative header featuring a world map in a light teal color, centered against a darker teal background with faint circular patterns.

# **Использование новых маркеров для определения молекулярных мишеней для терапии**



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

# ИГХ определение экспрессии рецепторов к соматостатину

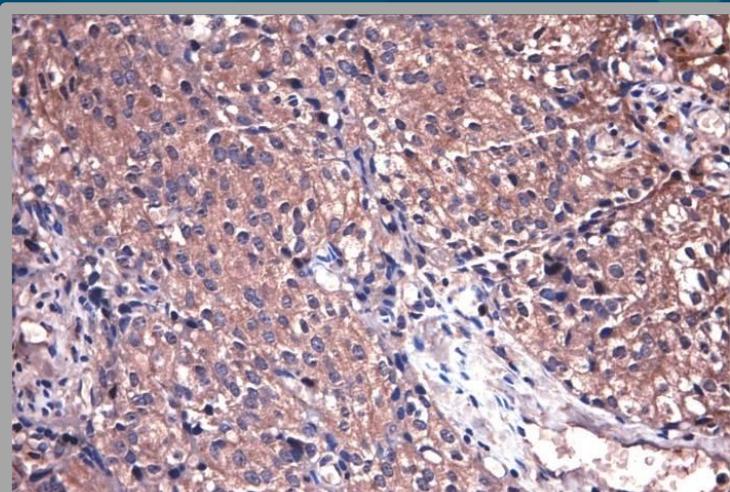
**Интенсивная мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 1-5 типа** на клетках неоперабельных НЭО или метастазов без выявленного первичного очага позволяет прогнозировать чувствительность опухоли к биотерапии аналогами соматостатина.

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

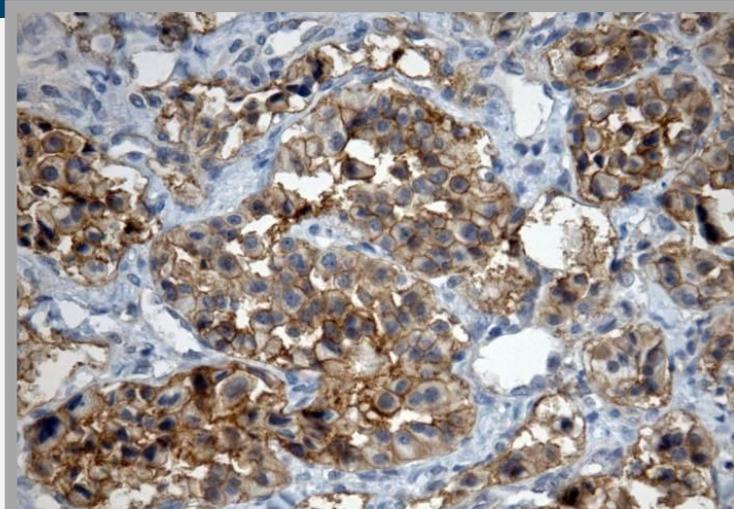
Экспрессию рецепторов к соматостатину 1 и 5 типов оценивают в соответствии с методикой, разработанной *Volante M. и соавт. (Volante M. et al. Modern Path., 2007, 20, 1172–82)*.

- ❖ **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**

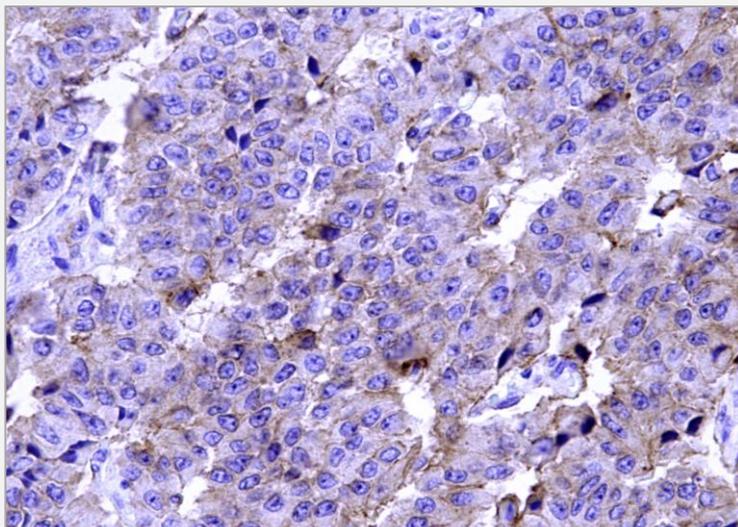
# Экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа



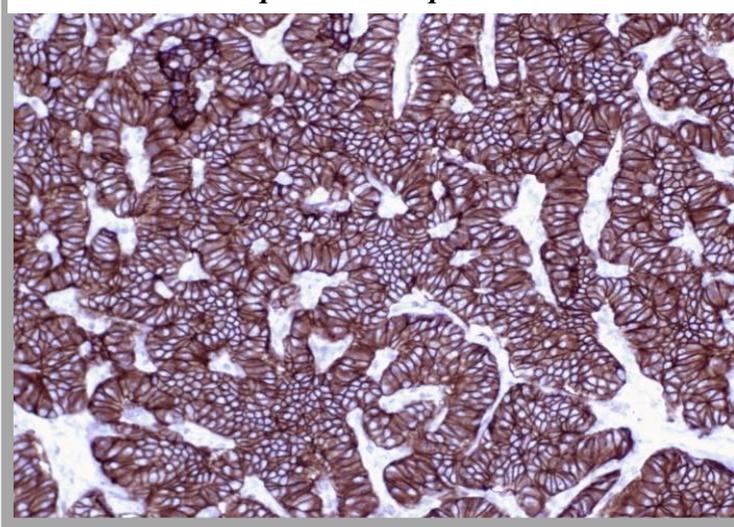
*Экспрессия 1+*



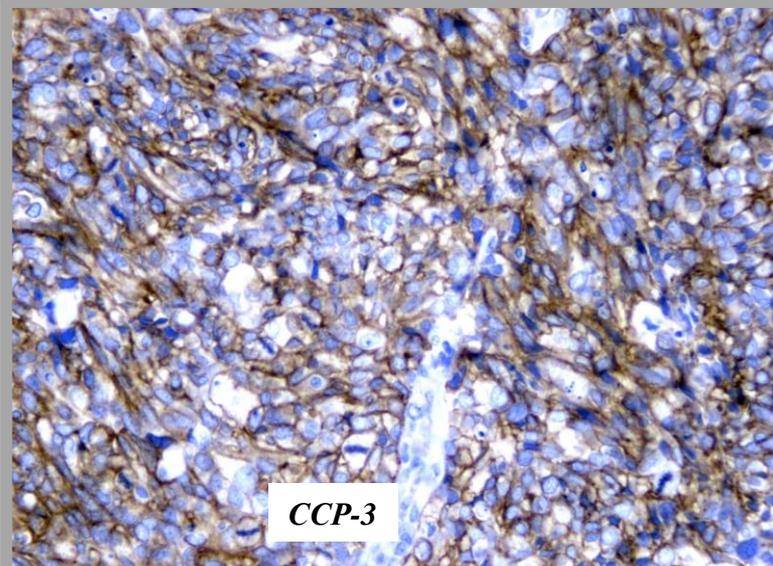
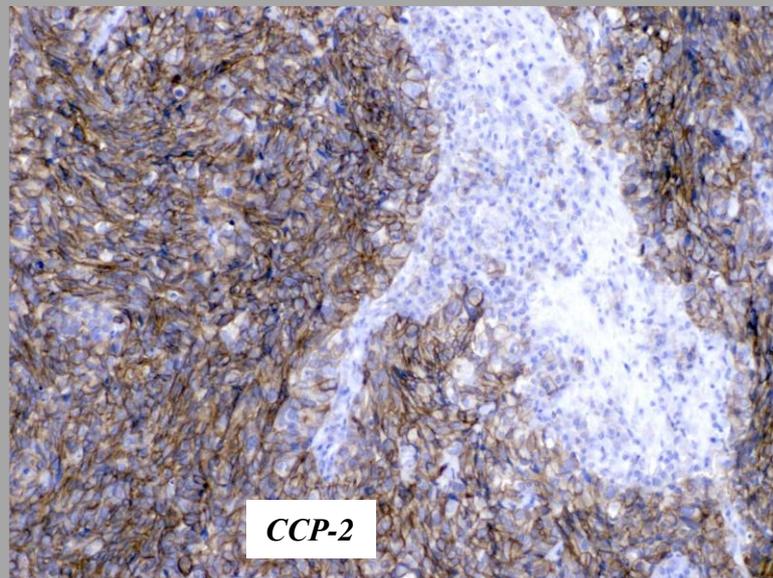
*Мембранная экспрессия 3+*



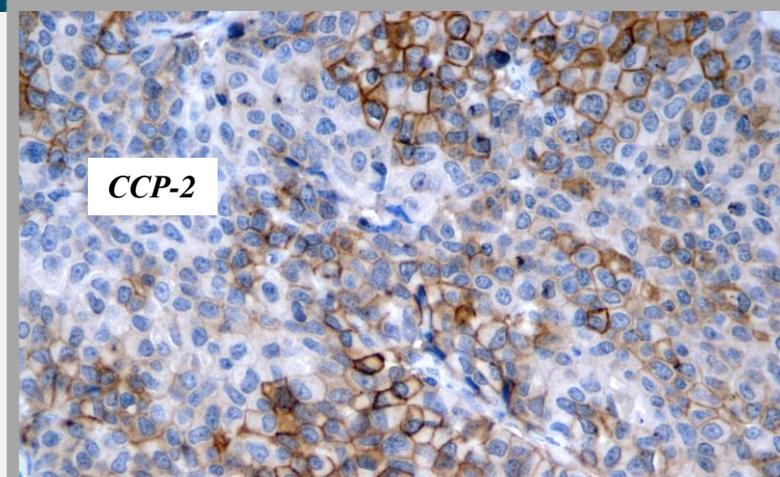
*Экспрессия 2+*



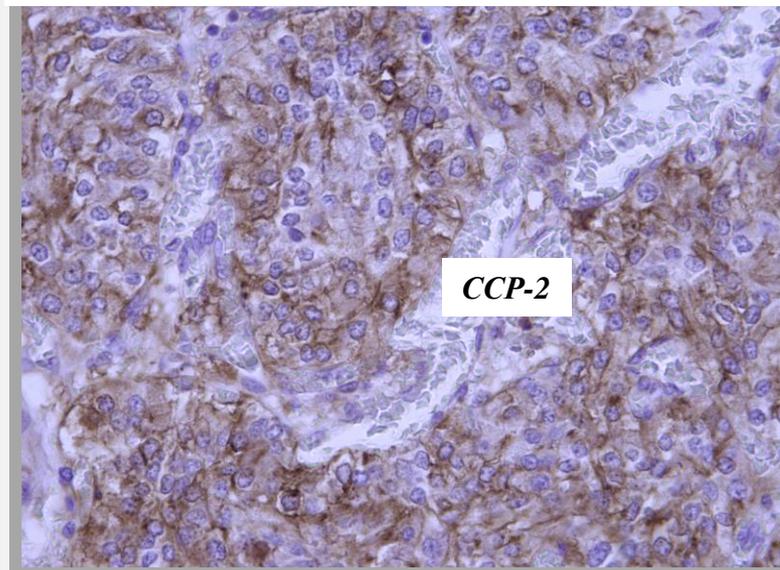
**Мелкоклеточная нейроэндокринная  
карцинома желудка, G3;  
«веретеновидноклеточный» вариант**



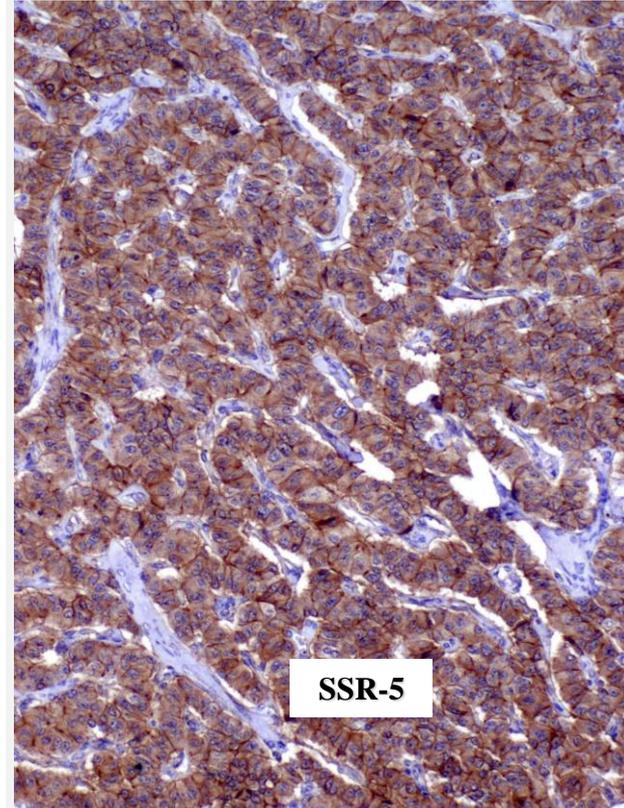
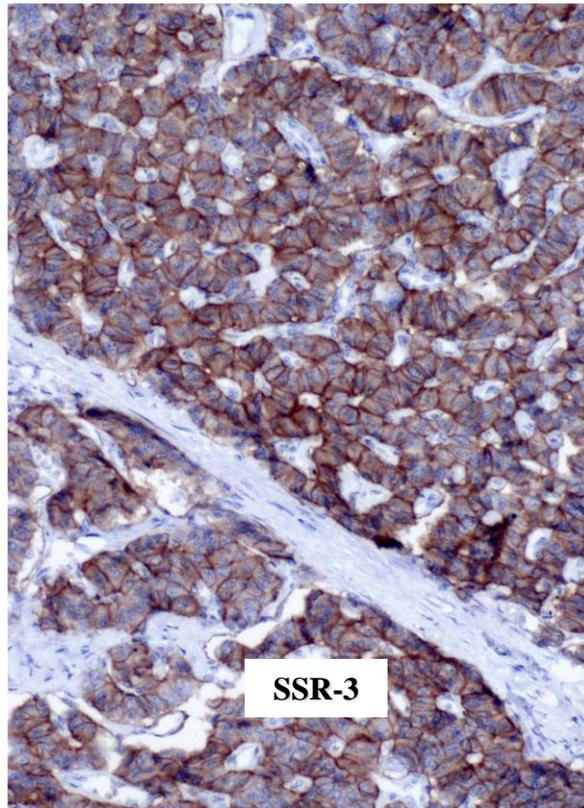
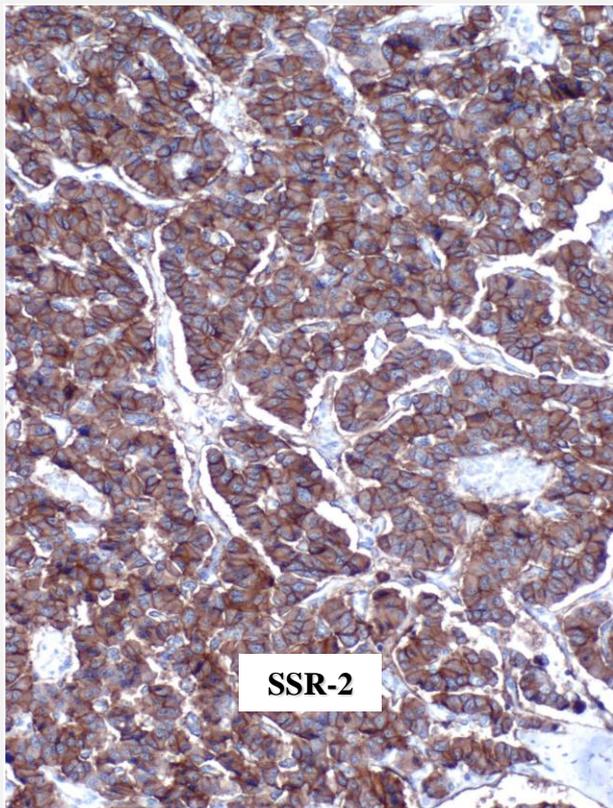
**Очаговая экспрессия рецепторов к  
соматостатину 2 типа в НЭК толстой кишки  
(G3)**



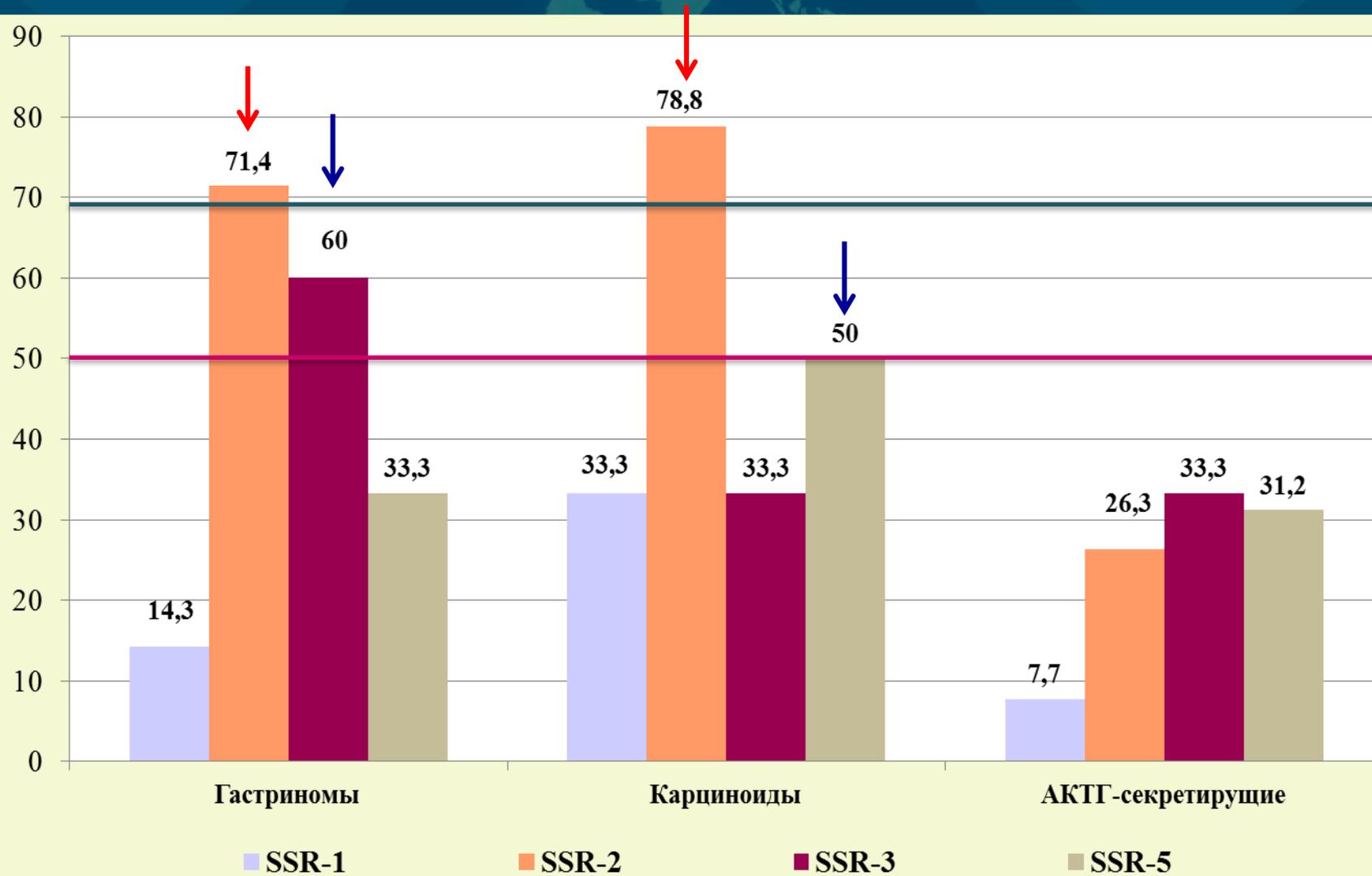
**Экспрессия рецепторов к соматостатину 2  
типа в параганглиоме**



# Экспрессия рецепторов к соматостатину в НЭО легких



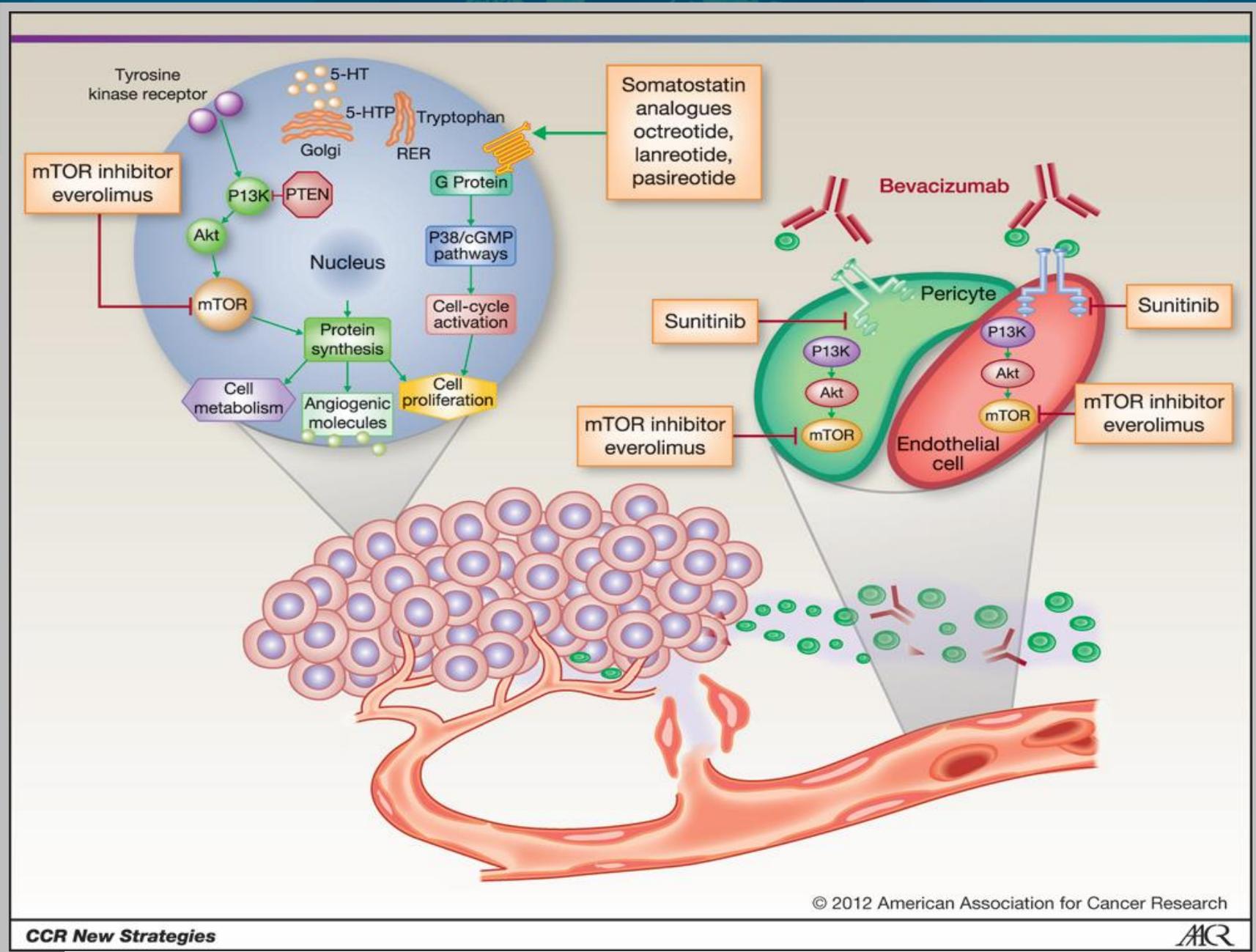
# Экспрессия рецепторов к соматостатину в функционирующих НЭО



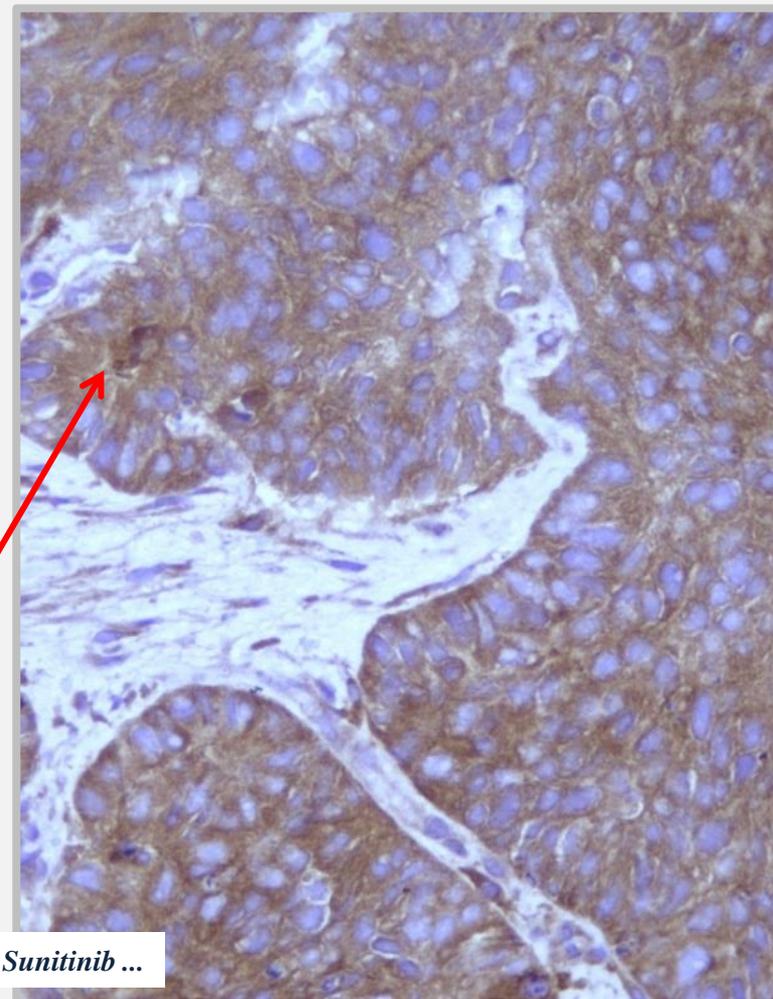
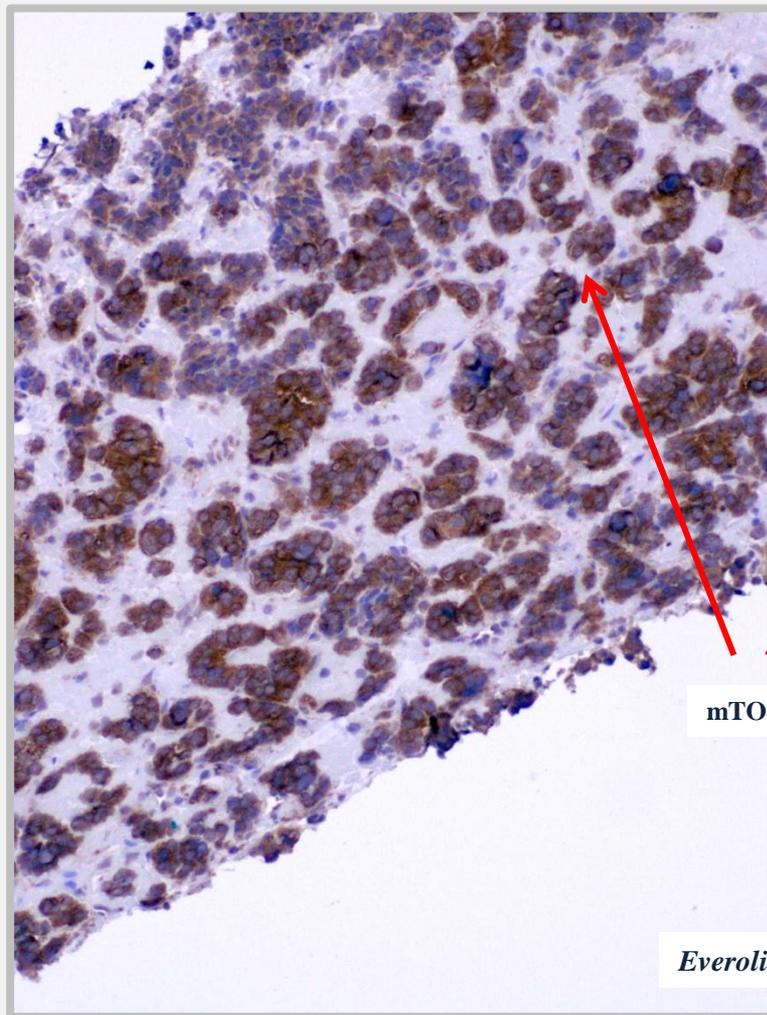


**Выявление экспрессии в клетках НЭО маркеров разных сигнальных путей, которые свидетельствуют об их активации-дезактивации и открывает новые возможности в короткие сроки подобрать пациентам индивидуальные схемы терапии:**

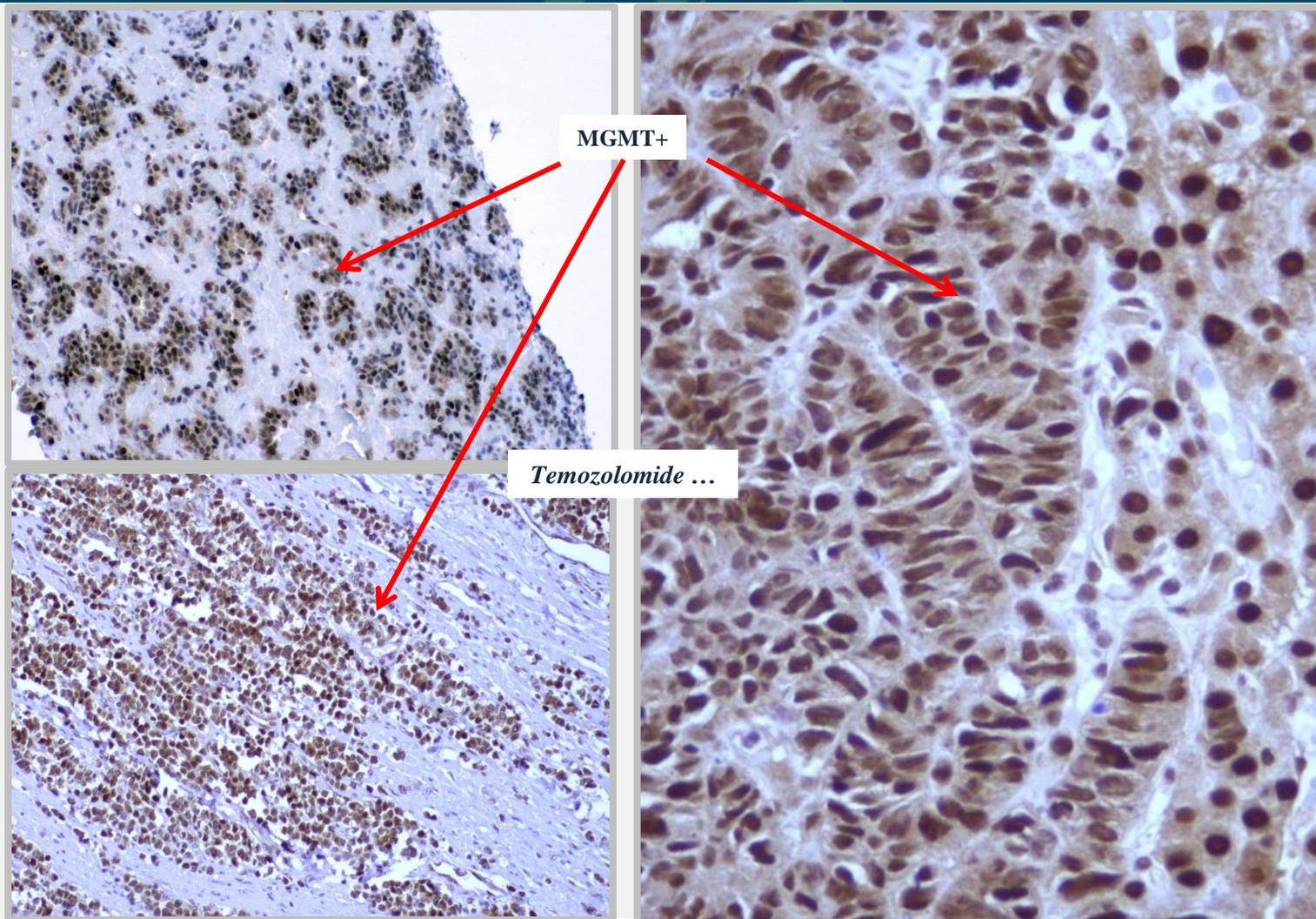
mTOR путь (IGF, PDGF, EGF, VEGF, TSC2, PTEN), MGMT, ALK, SMAD и др.



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



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



*MGMT дефицитность чаще встречается в НЭО ПЖ, чем в карциноидах, что может объяснить их чувствительность к терапии Temozolomide.*  
*M.H. Kulke 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.*

# Вопросы морфолога клиницисту

*Клинические данные пациента и анамнез:*

- *какие предъявлялись жалобы?*
- *случайная находка?*
- *какие были симптомы - специфические или неспецифические?  
длительность симптоматики?*
- *была ли какая-нибудь эндокринная симптоматика?*
- *как обследован пациент – биохимические данные, гормоны,  
КТ, МРТ, УЗИ..*
- *сроки наблюдения?*
- *был или нет предшествующий онкологический анамнез? если  
был, то какой был диагноз?*
- *в определенных случаях собран ли был семейный анамнез?*

# Вопросы клинициста морфологу

- *Тип опухоли (в соответствии с классификацией ВОЗ) и гормональная продукция опухоли*
- *Степень злокачественности опухоли*
- *Факторы прогноза*
- *Мишени для терапии*
- *Точный диагноз*
- *Гистогенез метастазов без известного первичного очага*

# 12th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease 11 - 13 March 2015, Barcelona, Spain

- **Увеличение экспрессии рецептора CXCR4 и снижение экспрессии SSTR2A** коррелирует с увеличением степени злокачественности НЭО. Полагают, что это может быть использовано в качестве новой мишени для диагностики и лечения НЭК G3 (*Kaemmerer D.A. et al., 2015*).
- **Мутации ATRX и Daxx определяют** злокачественный фенотип инсулином (*Neumayer B.A. et al., 2015*).
- **С экспрессией маркеров программированной клеточной смерти (PD-1 и PD-1-лиганд)** связана блокировка Т-клеточной иммунной супрессии, которая чаще наблюдается в НД НЭК, чем в ВД НЭО. Эти маркеры также может быть использованы как перспективные мишени для иммунотерапии (*Grabowski P.A. et al., 2015 g*).
- **Высокий уровень экспрессии SSTR2A, 5 и CXCR4 в МПЛ** открывает новые возможности для направленной таргетной и комбинированной терапии этих опухолей (*Schmidt L.A. et al., 2015*).

# 13th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease 9-11 March 2016, Barcelona, Spain

- **ИГХ прогностический индекс (IPS)** для оценки экспрессии 3-х маркеров - MGMT, NDRG-1 и PHLDA-3 является независимым предиктором общей выживаемости (OS), пациентов с НЭОПЖ. (*Viudez A.A. et al., 2016*).
- **Сверхэкспрессия PDL1** наблюдалась только в НЭК ЖКТ в IV стадии с Ki67 > 20% , что можно использовать для выбора соответствующих ингибиторов. (*Milione M.A. et al., 2016*).
- **Сверхэкспрессия PD-L1** ассоциировалась с **Grade НЭО** (*Li Z.A. et al., 2016*).
- **Экспрессия PD-L1** связана с более злокачественным потенциалом метастатических НЭО ЖКТ (Grade 3) и ее можно использовать в качестве фактора плохого прогноза (*Kim S.A., Park Y.A., 2016*).
- **Экспрессия онкофетального белка IMP3** в клетках метастазов карциноидов тонкой кишки в лимфатические узлы является предиктором прогрессирования заболевания (*Massironi S.A. et al., 2016*).

# Заключение

- ☺ *На современном этапе дальнейший прогресс в онкологии невозможен без максимального точного и расширенного морфологического диагноза с определением иммунофенотипа опухоли, степени ее злокачественности и факторов прогноза*
- ☺ *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*