

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-25

УДК: 616-006.04-076-097.3-079.4

НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ З НЕВІДОМОГО ПЕРВИННОГО ДЖЕРЕЛА: ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Пославська О.В., Усова О.М.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:
e-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com

Статтю отримано 7 грудня 2018 р.; прийнято до друку 10 січня 2019 р.

Анотація. Нейроендокринні пухлини відносяться до групи сприятливих карцином невідомої первинної локалізації, але 90% з них представлені низько диференційованими пухлинами, що потребують імуногістохімічного дослідження для встановлення гістогенезу клітин. Мета - дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик випадків нейроендокринних карцином без первинної локалізації для вдосконалення алгоритмів верифікації первинного джерела. Встановлювали гістологічні, морфометричні та імуногістологічні характеристики біопсійного матеріалу 107 пацієнтів з нейроендокринними пухлинами без первинної локалізації. Статистичний аналіз параметрів площин, периметрів та коефіцієнту круглості клітин проводили в програмах ImageJ та Microsoft Excel з розрахунком мінімального, максимального, медіани (M), середнього арифметичного (\bar{x}) та стандартного відхилення (SD). Аналіз розподілу спостережень груп був проведений за t-критерієм. Найбільш часта локалізація таких нейроендокринних пухлин описана в ретроперитонеальній ділянці, середостінні й периферичних лімфатичних вузлах (40%), печінці (25%) та кістках (10-15%). Із зменшенням ступеня диференціювання нейроендокринних пухлин достовірно збільшувались розміри ядер клітин та індекс проліферації у всіх досліджених групах (всі $p < 0,05$).

Ключові слова: нейроендокринний рак, Chromogranin A, Synaptophysin, ImageJ.

Вступ

Карцинома невідомої первинної локалізації є добре відомим клінічним синдромом, що визначається ранньою дисемінацією без маніфестного осередку первинного росту пухлини. З 2003 року всі карциноми невідомої первинної локалізації (КНПЛ) поділяють на сприятливі (20%) та несприятливі (80%) фенотипи, за можливістю вдалого системного або локального лікування з подовженням виживаності пацієнтів [7, 8]. Нейроендокринні пухлини (НП) відносяться до групи сприятливих КНПЛ, але 90% з них представлені низько диференційованими пухлинами, що потребують імуногістохімічного дослідження для встановлення гістогенезу клітин. Інші 10% - це доброякісні варіанти з низькою проліферацією, так звані карциноїди. За даними літератури, частіше КНПЛ з нейроендокринним імунофенотипом знаходять у чоловіків з медіаною віку 65 років. Найбільш часта локалізація таких НП описана в ретроперитонеальній ділянці, середостінні й периферичних лімфатичних вузлах (40%), печінці (25%) та кістках (10-15%) [5, 6, 9].

Особливості хіміотерапевтичного лікування вимагають точної верифікації КНПЛ з нейроендокринним диференціюванням. Такі пацієнти отримують терапію препаратами з вмістом платини або комбінацію з платинотаксану, що піднімає відсоток відповіді на лікування до 55% (з 20% повного регресу), а також подовжує загальну виживаність до 15 місяців з наявністю 10-15% пацієнтів, що отримували довготривалі строки ремісії [4, 7]. Треба зазначити, що пацієнти з нейроендокринною карциномою з клітин Меркеля в стадії ІІІВ, що саме і включає ураження лімфатичних вузлів з відомим або невідомим первинним джерелом, при вдалому лікуванні також ма-

ють довгострокові результати виживаності [8].

Мета - дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик випадків нейроендокринних карцином без первинної локалізації для вдосконалення алгоритмів верифікації первинного джерела.

Матеріали та методи

У роботі проведено ретроспективний аналіз гістологічних, морфометричних та імуногістологічних характеристик біопсійного матеріалу 107 пацієнтів з НП без первинної локалізації (42 жінки та 65 чоловіків) віком від 19 до 85 років (середнє $58,78 \pm 11,58$; медіана 60,5 років). Для морфометричного методу була використана камера мікроскопу Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition, інформативні поля зору були зафіксовані в форматі .jpg і оброблені в програмі ImageJ з визначенням периметру, площі та круглості ядер, згідно методики описаної в попередніх публікаціях [1, 2, 3]. Імуногістохімічне дослідження проводили згідно протоколів компанії ThermoScientific (TS), (США) на базі морфологічного відділу лікувально-діагностичного центру ТОВ "Аптеки медичної академії" (м. Дніпро) за період 2011-2018 рр. У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) за виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл, що були використані, занесені в таблицю 1.

Статистичний аналіз параметрів площин, периметрів та коефіцієнту круглості клітин проводили в програмах

Таблиця 1. Первинні моноклональні антитіла

Первинні антитіла	Клон (розведення)	Локалізація реакції
Cytokeratin, Pan	AE1/AE3(1:50)	Цитоплазма
Vimentin	Ab-2/sp20 (1:200)	Цитоплазма
CD45	Ab-3 (1:200)	Мембрана
S100	Ab-1 (1:100)	Цитоплазма
Ki-67	sp6 (1:250)	Ядро
Chromogranin A	sp12 (1:400)	Цитоплазма
Synaptophysin	sp11 (1:200)	Цитоплазма
Cytokeratin 7 (CK7)	RCK105 (1:100)	Цитоплазма
Cytokeratin 20 (CK20)	Ks 20.8 (1:100)	Цитоплазма
TTF-1	Ab-1 (1:50)	Ядро
ER	Sp-1 (1:400)	Ядро

ImageJ та Microsoft Excel з розрахунком мінімального, максимального, медіани (M), середнього арифметичного (\bar{x}) та стандартного відхилення (SD). Аналіз розподілу спостережень груп був проведений за t-критерієм. Статистично вірогідну різницю вважали при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Тримаючись алгоритму діагностики пухлин без первинної локалізації, всі відібрані спостереження відповідали "епітеліоїдній" морфології та імунофенотипу Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+) / Vimentin (-) / CD45 (-) / S100 (+/-) і/або Chromogranin A (+/-) і/або Synaptophysin (+/-), що доводило їхнє нейроендокринне походження, але не первинну локалізацію. Після вторинної ланки імуногістохімічної діагностики відокремились 5 підгруп метастатичних НП, які продемонстрували відмінності за віком та гендерним показником (табл. 2).

Перший імунофенотип, згідно з таблицею 2, CK7(+) / TTF-1(+) - нейроендокринні пухлини легенів (рис. 1 А - Г.) в 13 з 37 (35,13%) випадках вражали саме легені (тобто росли в первинному місці, або метастазували в межах легенів), в 9 з 37 (24,32%) - шийні лімфатичні вузли, 5 з 37 (13,51%) - НП були знайдені в надключичних та / або піхво-вих лімфатичних вузлах, 2 - у печінку, 2 - у наднирники, 2 - в головний мозок, та по 1 локалізації (нирка, шкіра, шлунок). Треба зазначити, що імунофенотип CK7(+) / TTF-1(+) - нейроендокринних пухлин легенів відрізнявся за ступенем диференціювання, який мав зворотній зв'язок із проліферативною активністю (чим нижче ступінь диференціювання тим вище була проліферативна активність) та розмірами ядер клітин, виміряних в програмі ImageJ, в порівнянні із розмірами нормальних лімфоцитів (табл. 3).

Наступний імунофенотип, що був відокремлений із загальної кількості метастазів НП мав фенотип раку з клітин Меркеля (Synaptophysin (+) / CK20(+) парануклеарне / TTF-1(-)), що загалом вражав периферичні лімфатичні вузли (шийні, пахові, малого тазу та аксиллярні) (рис. 1 Д - Ж). Розміри клітин цього імунофенотипу перевищували розміри низькодиференційованого варіанту НП

Таблиця 2. Розподіл імунофенотипів нейроендокринних пухлин після другої імуногістохімічної панелі за статтю та віком, $\bar{x} \pm SD$.

Імунофенотип метастазу нейроендокринної пухлини, n (%)	Стать n (%)	Вік $\bar{x} \pm SD$ (медіана), роки
CK7(+) / TTF-1(+) нейроендокринні пухлини легенів 37 (34,57%)	Ж 7 з 37 (18,91%)	54,57±11,25 (56,0)
	Ч 30 з 37 (81,08%)	60,67±11,15 (62,50)
CK20 парануклеарно (+) / TTF-1(-) карциноми з клітин Меркеля 6 (5,61%)	Ж 2 з 6 (33,33%)	58,34±10,32 (60,00)
	Ч 4 з 6 (66,67%)	68,75±12,18 (65,00)
CK PAN(+) / CDX-2(+) нейроендокринні пухлини кишківнику 8 (7,48%)	Ж 3 з 8 (37,50%)	62,33±6,50 (62,0)
	Ч 5 з 8 (62,50%)	47,80±5,17 (47,0)
CK20(-) / CK7(-) / TTF-1(-) інші нейроендокринні пухлини без органоспецифічних реакцій 50 (46,73%)	Ж 24 з 50 (48,00)	60,21±14,13 (61,0)
	Ч 26 з 50 (52,00)	60,00±9,22 (64,0)
CK7(+) / ER(+) нейроендокринні пухлини молочної залози 6 (5,61%)	Ж 6 з 6 (100,00)	52,50±6,59 (51,0)

Примітки: $\bar{x} \pm SD$ - середнє значення \pm стандартне відхилення, ж - жінки, ч - чоловіки.

Таблиця 3. Показники морфометричного дослідження та проліферативної активності спостережень CK7(+) / TTF-1(+) - нейроендокринних пухлин легенів в програмі ImageJ.

Імунофенотип нейроендокринної пухлини	Площа (мкм ²) $\bar{x} \pm SD$	Периметр (мкм) $\bar{x} \pm SD$	Коефіцієнт "круглості" (параметр ImageJ) $\bar{x} \pm SD$	ІП за Ki-67, $\bar{x} \pm SD$, %
Високодиференційований рак, карциноїд (1)	11,321±1,281	12,990±1,059	0,791±0,106	2,011±0,016
Низькодиференційований рак (2)	25,290±4,990	18,860±1,888	0,745±0,077	58,576±18,132
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098	
p	p(1)>0,05, p(2)<0,05	p(1)>0,05, p(2)>0,05	p(1)>0,05, p(2)>0,05	p<0,05

Примітки: $\bar{x} \pm SD$ - середнє значення \pm стандартне відхилення, ІП - індекс проліферації за Ki-67, статистично вірогідну різницю вважали при $p < 0,05$.

легенів і десь у 2 рази були більше розмірів звичайних лімфоцитів (табл. 4).

Варіанти імунофенотипу НП (рис. 1 З - Й) кишківнику також мали відмінності за ступенем диференціювання (табл. 5). За розподілом локалізації ураження були знайдені в 4 спостереженнях - товста кишка (первинна локалізація), 3 - тонка кишка, 1 - печінка. Знайдено достовірну різницю між проліферативною активністю високо та низькодиференційованих НП ($p < 0,05$).

Фенотип метастазів НП, що був представлений лише у жінок, мав ознаки раку молочної залози із CK7+, хро-

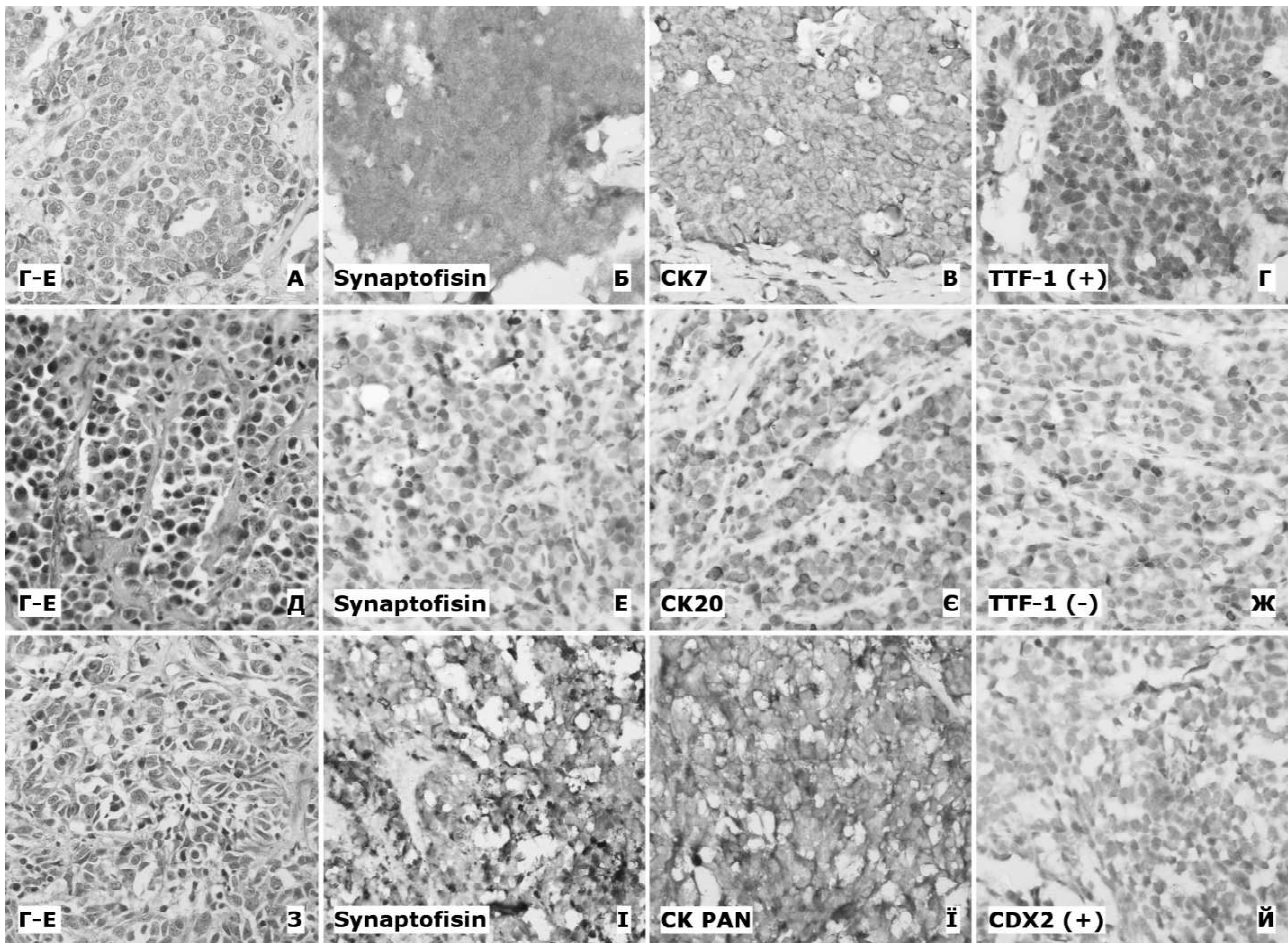


Рис. 1. А - Г: Метастаз нейроендокринного раку легенів (А. Забарвлення гематоксилін - еозин (Г - Е), Б - Г. ІГХ з гематоксиліном Майєра). Д - Ж: Метастаз карцином з клітин Меркеля (Д. Забарвлення Г - Е, Е - Ж. ІГХ з гематоксиліном Майєра). З - Й. Метастаз нейроендокринного раку кишківнику (З. Забарвлення гематоксилін - еозин (Г - Е), І - Й. ІГХ з гематоксиліном Майєра).

Таблиця 4. Показники морфометричного дослідження спостережень та проліферативної активності метастазів карцином з клітин Меркеля в програмі ImageJ.

Імунофенотип нейроендокринної пухлини	Площа (мкм ²) X ±SD	Периметр (мкм) X ±SD	Коефіцієнт "круглості" (параметр ImageJ) χ ±SD	ІП за Ki-67, X ±SD, %
Метастаз карцином з клітин Меркеля	34,862±5,933	22,454±2,093	0,802±0,064	78,576±18,132
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098	
p	p<0,05	p<0,05	p>0,05	

Примітки: χ ±SD - середнє значення ± стандартне відхилення, ІП - індекс проліферації за Ki-67, статистично вірогідну різницю вважали при p<0,05.

Таблиця 5. Показники морфометричного дослідження та проліферативної активності спостережень CK PAN(+)/CDX-2(+)-нейроендокринних пухлин кишківника в програмі ImageJ.

Імунофенотип нейроендокринної пухлини	Площа (мкм ²) X ±SD	Периметр (мкм) X ±SD	Коефіцієнт "круглості" (параметр ImageJ) χ ±SD	ІП за Ki-67, X ±SD, %
Високодиференційований рак, карциноїд (1)	19,246±2,798	16,448±1,295	0,816±0,047	3,012±0,153
Низькодиференційований рак (2)	29,632±5,597	20,772±2,158	0,813±0,073	44,915±3,820
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098	
p	p(1)>0,05, p(2)<0,05,	p(1)>0,05, p(2)<0,05,	p(1)>0,05, p(2)>0,05,	p<0,05

Примітки: χ ±SD - середнє значення ± стандартне відхилення, ІП - індекс проліферації за Ki-67, статистично вірогідну різницю вважали при p<0,05.

Таблиця 6. Показники морфометричного дослідження та проліферативної активності спостережень CK7+ / ER + нейроендокринних пухлин молочної залози в програмі ImageJ.

Імунофенотип нейроендокринної пухлини	Площа (мкм ²) X ±SD	Периметр (мкм) X ±SD	Коефіцієнт "круглості" (параметр ImageJ) X ±SD	ІП за Ki-67, X ±SD, %
Низькодиференційований рак	28,178±5,693	20,258±2,148	0,749±0,114	48,521±4,735
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098	
p	p<0,05,	p<0,05,	p>0,05,	

Примітки: X ±SD - середнє значення ± стандартне відхилення, ІП - індекс проліферації за Ki-67, статистично вірогідну різницю вважали при p<0,05.

Таблиця 7. Показники морфометричного дослідження та проліферативної активності спостережень нейроендокринних пухлин без відомої первинної локалізації в програмі ImageJ.

Імунофенотип нейроендокринної пухлини	Площа (мкм ²) X ±SD	Периметр (мкм) X ±SD	Коефіцієнт "круглості" (параметр ImageJ) X ±SD	ІП за Ki-67, X ±SD, %
Високо диференційований рак, карциноід (1)	18,670±3,092	16,298±1,286	0,809±0,115	3,010±0,723
Низько диференційований рак (2)	35,012±6,812	24,923±2,341	0,713±0,8256	35,381±17,350
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098	
p	p(1)>0,05, p(2)<0,05,	p(1)>0,05, p(2)<0,05,	p(1)>0,05, p(2)>0,05,	p<0,05

Примітки: X ±SD - середнє значення ± стандартне відхилення, ІП - індекс проліферації за Ki-67, статистично вірогідну різницю вважали при p<0,05.

могранин+/-, синаптофізин+/-, ER+, і був представлений виключно карциномами низької диференціації, що знайшло відображення в морфологічних показниках (табл. 6).

Без наявності органоспецифічних маркерів виявилось 50 із 107 (46,73%) спостережень НП, з них 19 карциноідів (38%), з досить низькою проліферативною активністю, та 31 НП низького ступеня диференціювання (табл. 7). Треба відмітити що в 19 спостереженнях - це були метастази НП в печінці, 8 в шлунку (можлива первинна локалізація), 2 в підшлунковій залозі (можлива первинна локалізація) та інші - з ураженням різних груп лімфатичних вузлів та очеревини.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Після проведення імуногістохімічного дослідження розподіл варіантів нейроендокринних пухлин з неуточною первинною локалізацією продемонстрував 5 підгруп, в 3 з яких вдалось з'ясувати походження (легені, кишківник та молочна залоза), більше третини цих знайдених локалізацій були трактовані як первинні (для легень - 35,13%, для кишки - 62,5%, для молочної залози - 33,33%).

2. Серед пацієнтів, що отримали діагноз нейроендокринна пухлина без відомої первинної локалізації більше чоловіків і вони загалом на 4-8 років були старшими за

жінок (окрім підгрупи із пухлинами кишківника). Це може свідчити про ранній початок розвитку нейроендокринних пухлин у жінок та стрімку дисемінацію (ураження лімфатичних вузлів без знайденого джерела), особливо жінки з нейроендокринними карциномами молочної залози (вони наймолодші). Морфометричне дослідження клітин пухлин в програмі ImageJ виявило найбільшими за розмірами ядер низько диференційовані НП без позитивних органоспецифічних маркерів та карциноми з клітин Меркеля, але для останніх характерним було слабка експресія нейроендокринних маркерів (Chromogranin A i/або Synaptophysin), dot-like парануклеарна реакція з CK 20 та дуже висока проліферативна активність (подібна до лімфом), порівняно із іншими НП, що доводить практичну важливість імуногістохімічного дослідження при діагностиці карцином з не уточненою первинною локалізацією.

3. Із зменшенням ступеня диференціювання нейроендокринних пухлин достовірно збільшувались розміри ядер клітин та індекс проліферації у всіх досліджених групах (всі p<0,05).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-морфологічних та імуногістохімічних прогностичних факторів інших фенотипів раків без встановленої первинної локалізації.

Список посилань

- Пославська, О. В. (2016). Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми Image. *J. Морфологія*, 10 (3), 377-381.
- Пославська О. В., Шпонька І. С., Гриценко П. О., & Алексеевко О. А. (2017). Морфометричний аналіз "панцитокератин-позитивних" неопластичних уражень лімфатичних вузлів шиї. *Патологія*, 14, 3 (41), 287-292.
- Пославська, О. В., Шпонька, І. С., Гриценко, П. О., & Алексеевко, О. А. (2018). Морфометричний аналіз панцитокератин-негативних неопластичних уражень лімфатичних вузлів шиї. *Медичні перспективи*, 23 (1), 30-37.
- Greco, F. A. (2013). Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr. Treat Options Oncol.*, 14 (4), 634-642. doi: 10.1007/s11864-013-0257-1.

- 5 Hemminki, K., Bevier, M., Hemminki, A., & Sundquist, J. (2012). Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann. Oncol.*, 23 (7), 1854-1863. doi: 10.1093/annonc/mdr536.
- 6 Lin, F., & Liu, H. (2014). Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm Tumor of Uncertain Origin. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 138 (12), 1583-1610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
- 7 Pavlidis, N., & Pentheroudakis, G. (2012). Cancer of unknown primary site. *The Lancet*, 379 (9824), 1428-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1.
- 8 Vajdic, C. M., & Goldstein, D. (2015). Cancer of unknown primary site. *Aust. Fam. Physician*, 44 (9), 640-643. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488041>.
- 9 Vajdic, C. M., Schaffer, A. L., Dobbins, T. A., Ward, R. L., Er, C. C., Pearson, S. A. (2015). Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients. *Cancer Epidemiol.*, 39 (4), 585-592. doi: 10.1016/j.canep.2015.02.006.
- 3 Poslavska, O. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P. O., Aleksieienko, O. A. (2018). Morfometrychnyi analiz pantsitokeratynnehatyvnykh neoplastychnykh ushkodzen limfatychnykh vuzliv shyi [Morfometric analysis of panitocerin-negative neoplastic lesions of the lymph nodes of the neck]. *Medychni perspektyvy - Medical perspectives*, 23 (1), 30-37.
- 4 Greco, F. A. (2013). Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr. Treat Options Oncol.*, 14 (4), 634-642. doi: 10.1007/s11864-013-0257-1.
- 5 Hemminki, K., Bevier, M., Hemminki, A., & Sundquist, J. (2012). Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann. Oncol.*, 23 (7), 1854-1863. doi: 10.1093/annonc/mdr536.
- 6 Lin, F., & Liu, H. (2014). Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm Tumor of Uncertain Origin. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 138 (12), 1583-1610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
- 7 Pavlidis, N., & Pentheroudakis, G. (2012). Cancer of unknown primary site. *The Lancet*, 379 (9824), 1428-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1.
- 8 Vajdic, C. M., & Goldstein, D. (2015). Cancer of unknown primary site. *Aust. Fam. Physician*, 44 (9), 640-643. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488041>.
- 9 Vajdic, C. M., Schaffer, A. L., Dobbins, T. A., Ward, R. L., Er, C. C., Pearson, S. A. (2015). Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients. *Cancer Epidemiol.*, 39 (4), 585-592. doi: 10.1016/j.canep.2015.02.006.

References

- 1 Poslavska, O. V. (2016). Vyznachennia liniinykh rozmiriv ta ploshch okremykh morfolohichnykh ob'ektiv na mikrofotohrafiiakh za dopomohoiu prohramy ImageJ [Determination of linear dimensions and square square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morfologia - Morphology*, 10 (3), 377-381.
- 2 Poslavska O. V., Shponka I. S., Hrytsenko P. O., Aliksieienko O. A. (2017). Morfometrychnyi analiz "pantcytokeratynpozytyvnykh" neoplastychnykh urazhen limfatychnykh vuzliv shyi [Morphometric analysis of "pentocetokeratin-positive" neoplastic lesions of lymph nodes of the neck]. *Patolohiia - Pathology*, 14, 3 (41), 287-292.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ИЗ НЕИЗВЕСТНОГО ПЕРВИЧНОГО ИСТОЧНИКА: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И MORFOMETRICHESKIE OSOBNOSTI

Пославская А.В., Усова О.М.

Аннотация. Нейроэндокринные опухоли относятся к группе благоприятных карцином неизвестной первичной локализации, но 90% из них представлены низко дифференцированными опухолями, требующих иммуногистохимического исследования для установления гистогенеза клеток. Цель - исследовать комплекс морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик случаев нейроэндокринных карцином без первичной локализации для совершенствования алгоритмов верификации первичного источника. Устанавливали гистологические, морфометрические и иммуногистологические характеристики биопсийного материала 107 пациентов с нейроэндокринными опухолями без первичной локализации. Статистический анализ параметров плоскостей, периметров и коэффициента округлости клеток проводили в программах ImageJ и Microsoft Excel с расчетом минимального, максимального, медианы (M), среднего арифметического (\bar{x}) и стандартного отклонения (SD). Анализ распределения наблюдений групп был проведен по t-критерию. Наиболее частая локализация таких нейроэндокринных опухолей описана в ретроперитонеальной области, средостении и периферических лимфатических узлах (40%), печени (25%) и костях (10-15%). С уменьшением степени дифференцировки нейроэндокринных опухолей достоверно увеличивались размеры ядер клеток и индекс пролиферации во всех исследованных группах (все $p < 0,05$).

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, Chromogranin A, Synaptophysin, ImageJ.

NEUROENDOCRINE TUMORS FROM AN UNKNOWN PRIMARY SOURCE: IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MORPHOMETRIC FEATURES

Poslavska O.V., Usova O.M.

Annotation. Neuroendocrine tumors belong to the group of favorable carcinomas of unknown primary location, but 90% of them are poorly differentiated by tumors that require immunohistochemistry to establish histogenesis of cells. The aim is to investigate the complex of morphological, morphometric and immunohistochemical characteristics of cases of neuroendocrine carcinoma without primary localization for improvement of verification algorithms of the primary source. Histological, morphometric and immunohistological characteristics of the biopsy material were established for 107 patients with neuroendocrine tumors without primary localization. The statistical analysis of the parameters of planes, perimeters and the circle coefficient of cells was performed in ImageJ and Microsoft Excel programs with the calculation of minimum, maximum, median (M), arithmetic mean (\bar{x}) and standard deviation (SD). The analysis of the distribution of observation groups was carried out according to the t-criterion. The most frequent localization of such neuroendocrine tumors is described in the retroperitoneal region, mediastinum and peripheral lymph nodes (40%), liver (25%) and bones (10-15%). With a decrease in the degree of differentiation of neuroendocrine tumors, the size of cell nuclei and the proliferation index in all studied groups significantly increased (all $p < 0.05$).

Keywords: neuroendocrine cancer, Chromogranin A, Synaptophysin, ImageJ.