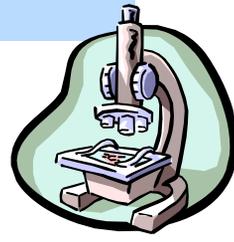




Гуревич Л.Е.
 Главный научный сотрудник патологоанатомического отделения
 МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.б.н., профессор

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких и тимуса



«Еще недавно роль патолога в лечении рака легкого сводилась только к диагностике мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномы. В настоящее время у патолога центральная и важнейшая роль в персонализированной медицине пациентов с раком легкого: диагноз, выбор образца для молекулярных тестов, интерпретация результатов исследований, оформление окончательного заключения»

(Cagle P.T. et al. Revolution in Lung Cancer. Arch Path Lab Med., 2011;135:110–116).

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Нейроэндокринные клетки легких

В 1949 Frohlich впервые описал в бронхах скопления клеток, названные нейроэпителиальными тельцами. Они располагаются на базальной мембране слизистой оболочки бронхов и выступают в их просвет. Они тесно контактируют с нервными окончаниями и капиллярами и образуют внутрилегочную рецепторную систему, реагируют на изменения состава вдыхаемого воздуха и отвечают на них выработкой биогенных аминов и пептидных гормонов (серотонина, гистамина, бомбезина, АКТГ и др.), которые регулируют тонус и просвет стенок бронхов и кровеносных сосудов. В легких взрослых при различных заболеваниях количество нейроэндокринных клеток увеличивается.

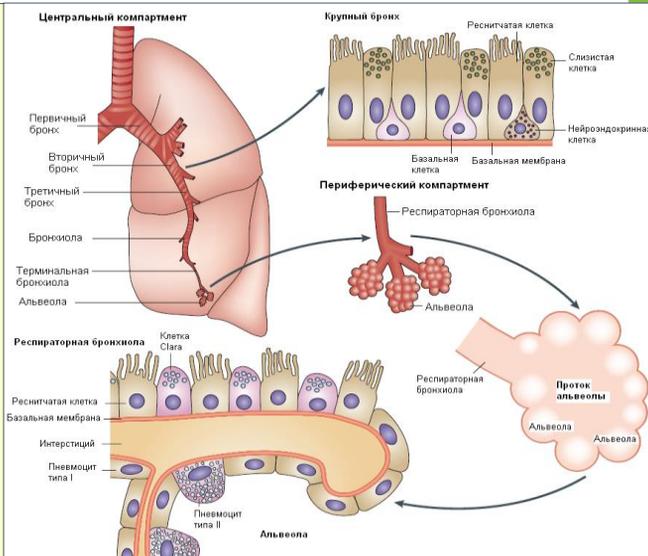
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Гистогенез

Аденокарцинома
предшественник –
предопуховое состояние
известное как атипичная
альвеолярная гиперплазия
пневмоцитов II типа

Плоскоклеточный рак
предшественник - базальные
клетки

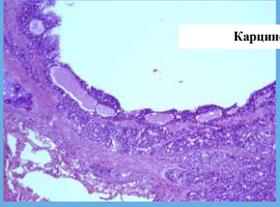
Мелкоклеточный рак
предшественник:
недифференцированные
предшественники
(базальные клетки и ?)



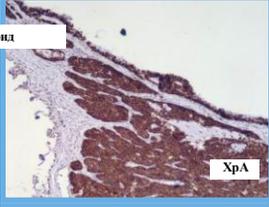
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

НЭО легкого

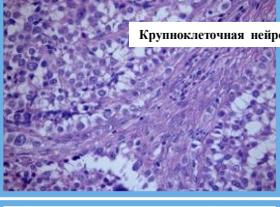




Карциноид



ХрА



Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома



ХрА



Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома in situ



Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (мелкоклеточный рак)

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Классификация и дифференциальная диагностика НЭО легкого и тимуса (WHO, 2015)

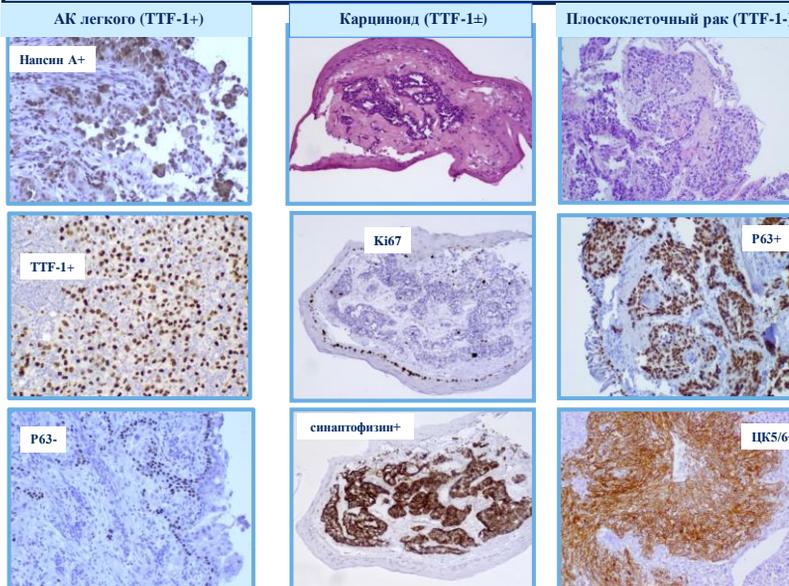
Критерий	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
Митозы	0-1	2-10	>10 (сред. 70)	>10 (сред. 80)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да	да
Индекс Ki-67	< 5%	< 20%	40-50%	50-100%



Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2015

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Диагностические биопсии легких



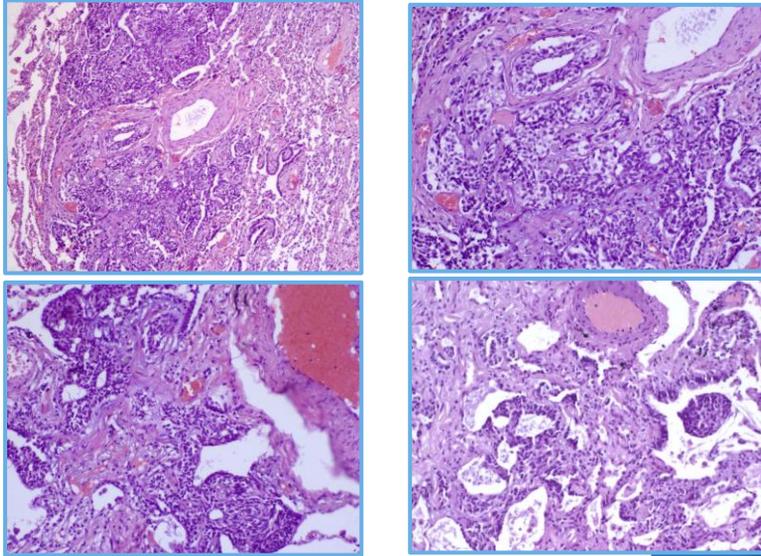
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

25% всех нейроэндокринных опухолей локализуются в легких.

- ❖ *На карциноиды легких приходится около 1-2 % всех новообразований этого органа.*
- ❖ *Частота карциноидов легких - 0,6:100 000 населения в год. Они чаще всего возникают в крупных бронхах и лишь в 20% случаев - в периферических отделах легкого.*
- ❖ *По отношению к стенке бронха карциноиды характеризуются экзофитным, эндофитным и смешанным типами роста*
- ❖ *Частота карциноидов тимуса - 0,01:100 000 человек в год.*

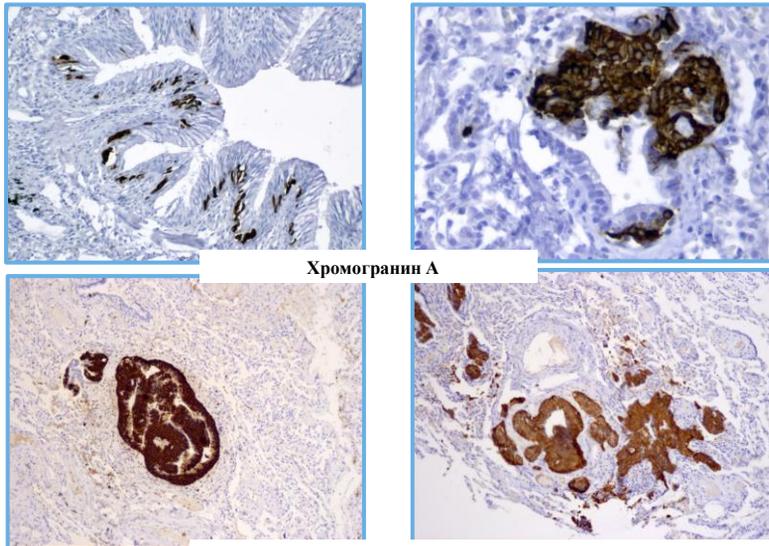
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринно-клеточная гиперплазия (DIPNECH)



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

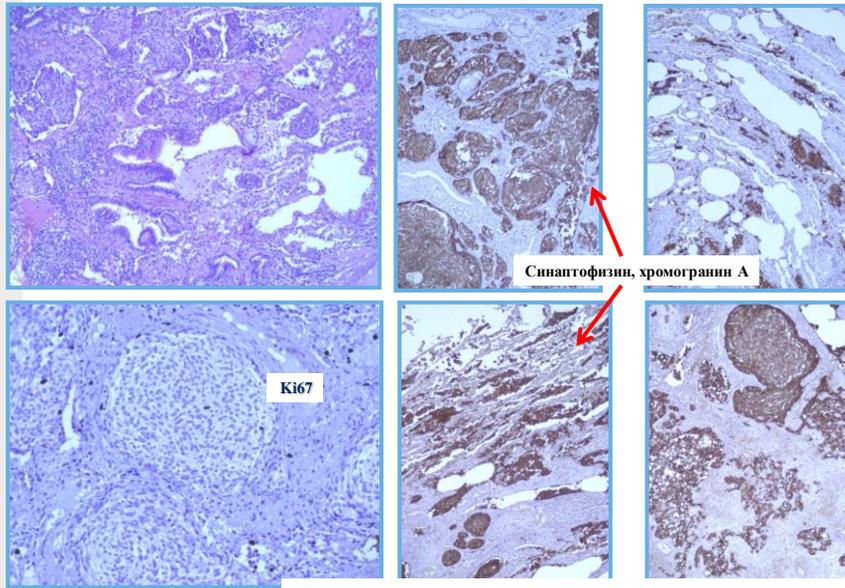
Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринно-клеточная гиперплазия (DIPNECH)



Хромогранин А

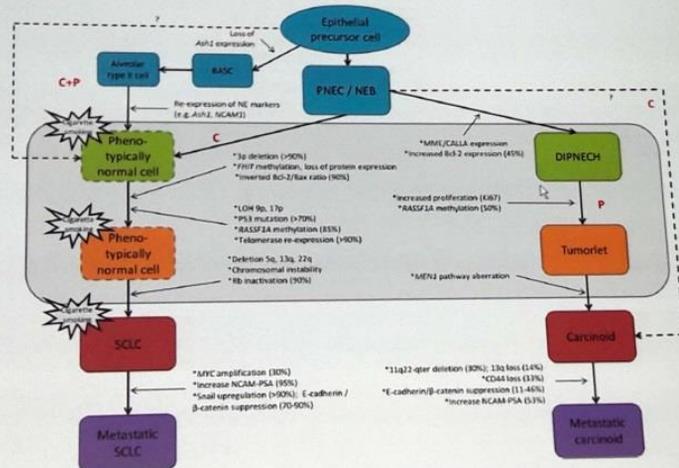
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Карциномы, возникающие на фоне DIPNECH



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Tumorigenesis Model for SCLC and Pulmonary NET



Swarts et al *Biochimica et Biophysica Acta* 2012

15th ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Diseases. Barcelona, Spain, 7-9 Mars 2018.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Карциноиды

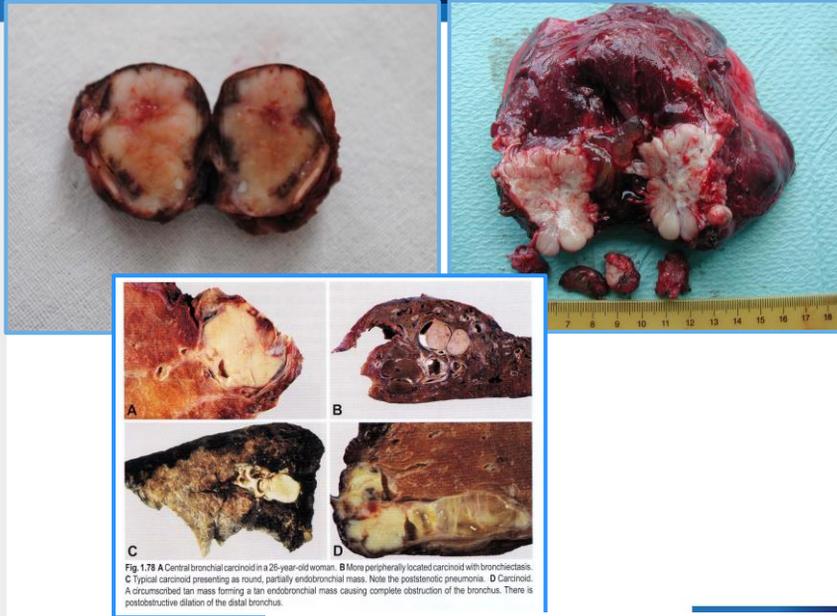


Fig. 1.78 A Central bronchial carcinoid in a 25-year-old woman. B More peripherally located carcinoid with bronchiectasis. C Typical carcinoid presenting as round, partially endobronchial mass. Note the poststenotic pneumonia. D Carcinoid. A circumscribed tan mass forming a tan endobronchial mass causing complete obstruction of the bronchus. There is postobstructive dilation of the distal bronchus.

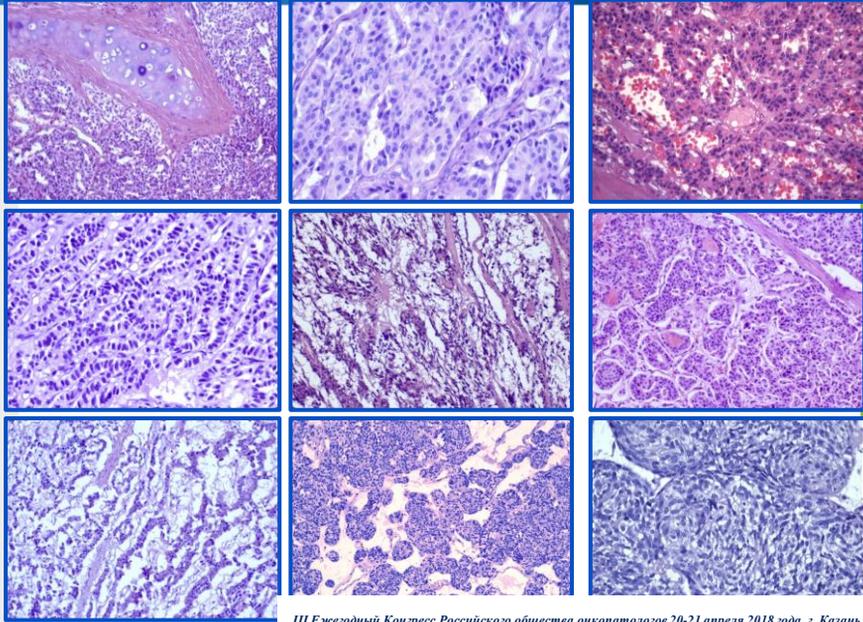
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Критерии дифференциальной диагностики и определения степени злокачественности для НЭО легкого и тимуса

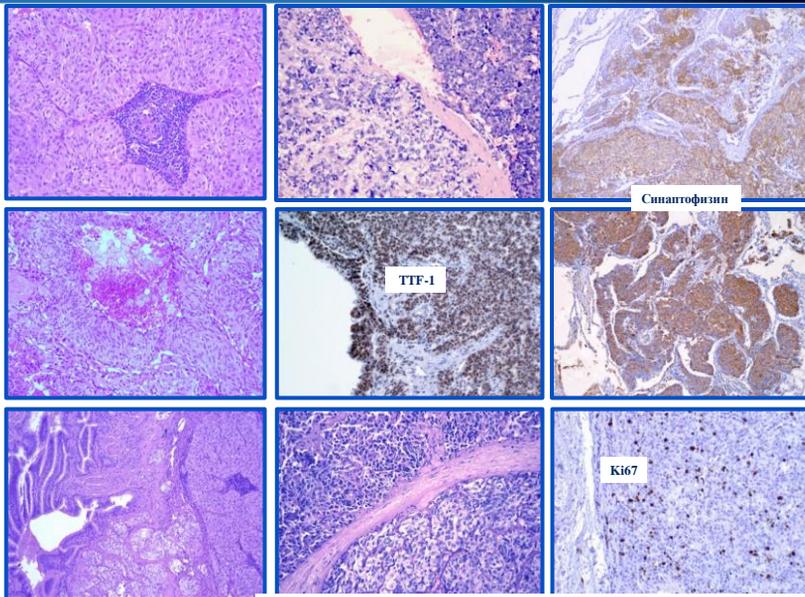
	ТК	АТК	КК НЭК	МК НЭК
Ср. возраст	50-60	50-60	60-70	60-70
Преобладающий пол	женский	женский	мужской	мужской
Связь с курением	нет	нет	да	да
Морфологические особенности				
Органонный тип строения	обычно	обычно	менее выражен	отсутствует
Размер клеток	крупный, средний	крупный, средний	крупный	мелкий
Цитоплазма	обильная	обильная	обильная	скудная
Ядерный полиморфизм	редко	иногда	есть	есть
Четкие ядрышки	нет	нет	да	нет
Митозы на 2мм ²	0-1	2-10	>10 (ср. 70)	>10 (ср. 70)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да/обширные	да/обширные
Ki67	до 5%	до 20%	40-80%	50-100%
TTF-1	редко	до 50%	40-80%	50-100%
Синаптофизин	100%	100%	80-90%	50-100%
CD56	100%	100%	80-90%	50-100%
CD117	нет	нет	часто	часто
P53	нет	нет	часто	часто

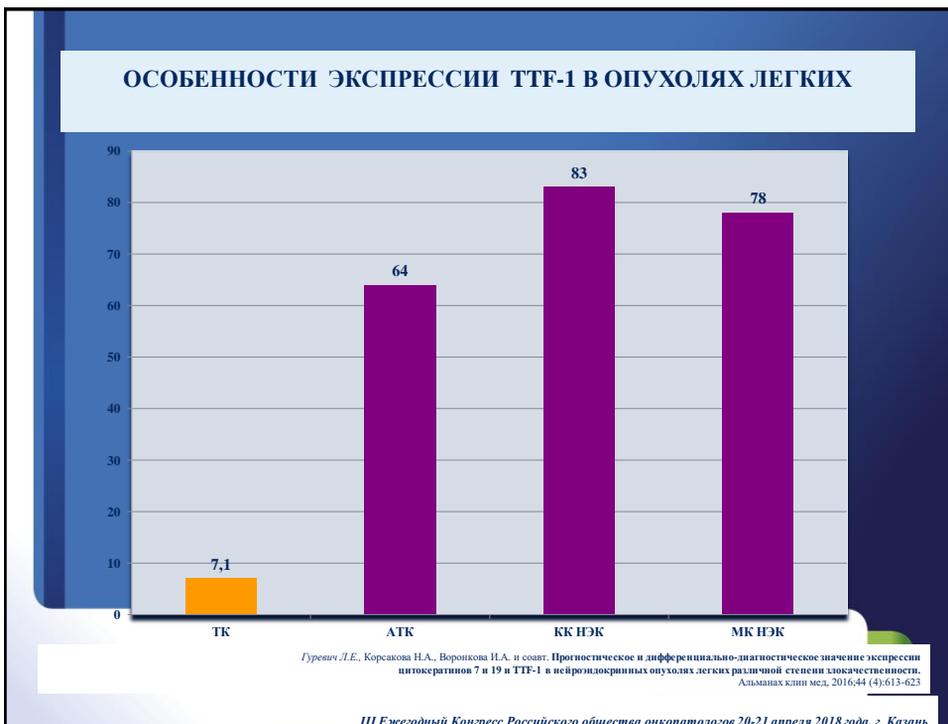
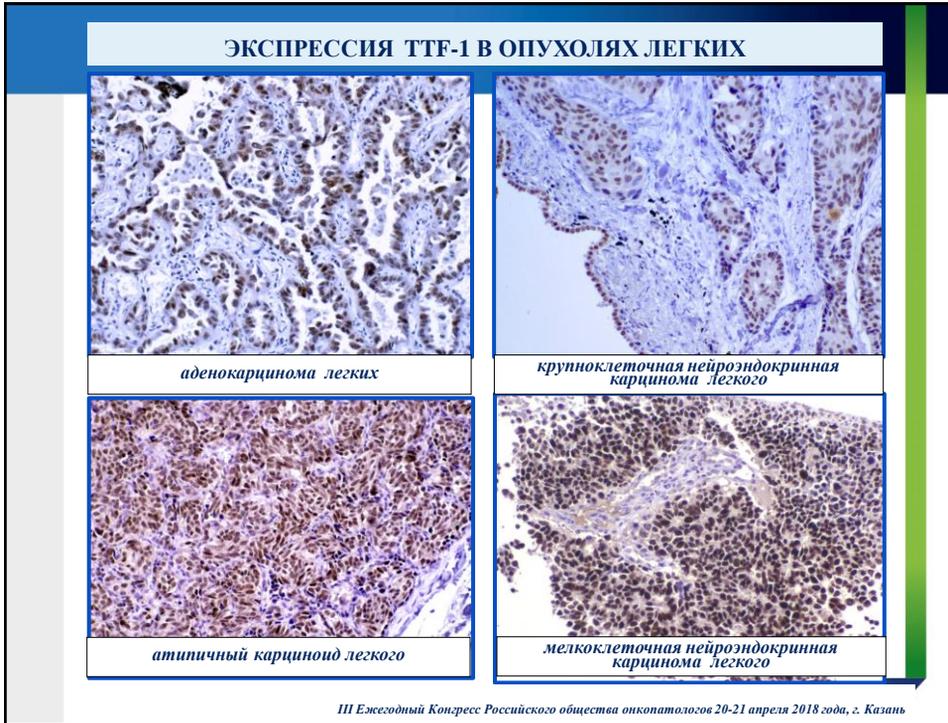
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Строение типичных карциноидов



Особенности строения атипичных карциноидов





АКТГ-продуцирующие НЭО

(данные МОНИКИ+Эндокринологический центр, Москва)

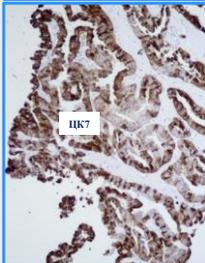
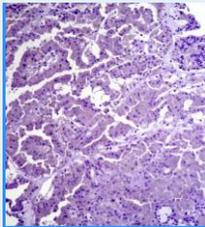
Орган	К-во (n= 46)	%
Бронхи и легкие	26	56,5
Тимус	11	23,9
ЖКТ +ПЖ (прямая кишка -1, аппендикс- 1, слепая кишка -1, ПЖ -3)	6	13
Щитовидная железа (МР)	3	6,5

80,4%

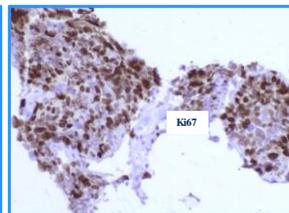
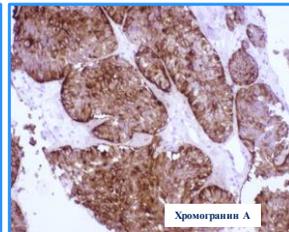
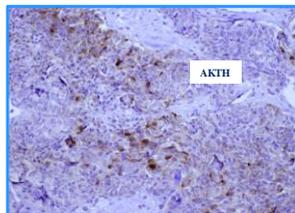
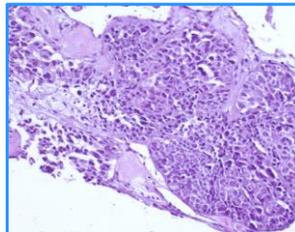
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Диагностические биопсии: образование правой почки и левого надпочечника

образование правой
почки



образование левого надпочечника

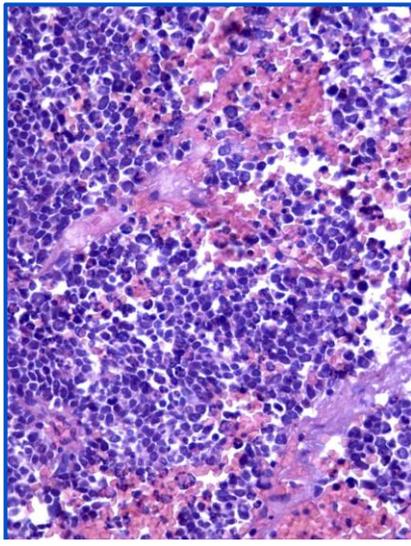
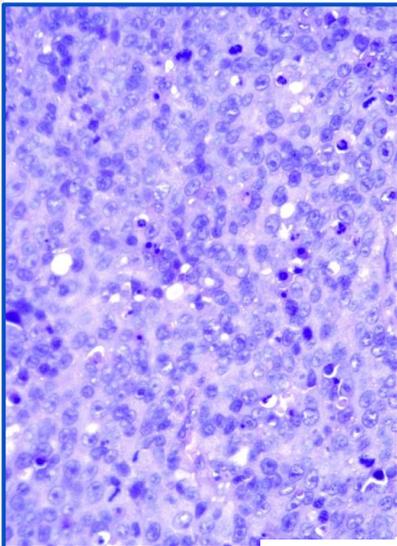


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Диагноз «**КРУПНОКЛЕТОЧНОГО**» рака по
биопсийному материалу не ставится!!!

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

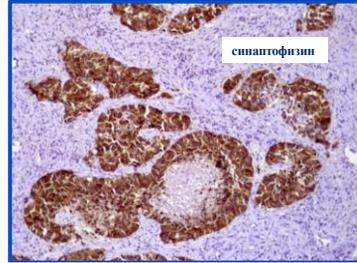
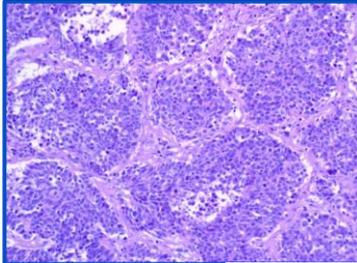
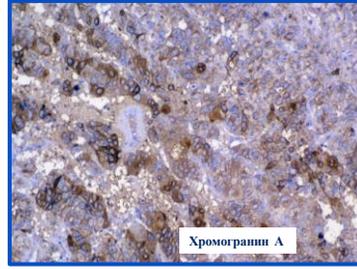
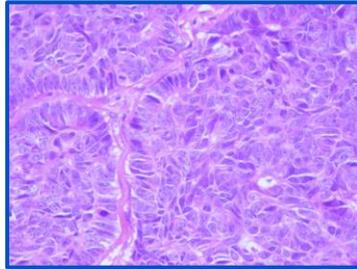
Особенности строения ядер низкодифференцированных НЭЖ:
крупноклеточный и мелкоклеточный варианты



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

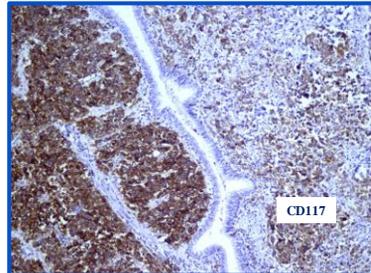
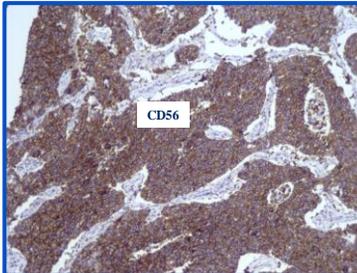
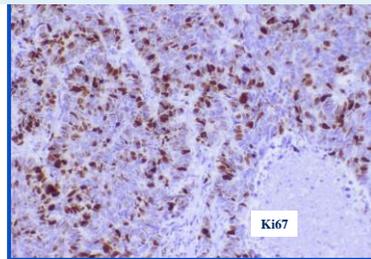
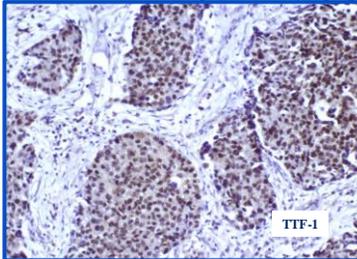
Chromogranin A+, Synaptophysin+, CD56 (NCAM) +, TTF-1+/-



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

Chromogranin A+, Synaptophysin+, CD56 (NCAM) +, TTF-1+/-



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

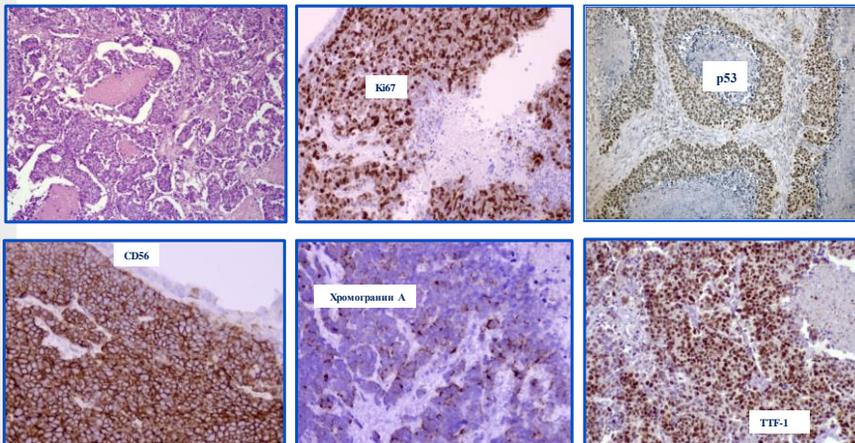
МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МКР)

- ❖ МКР чаще всего возникает в легких, у мужчин среднего и пожилого возраста (средний возраст 59 лет).
- ❖ Опухоль состоит из мономорфных плотно упакованных клеток небольших размеров со скудной цитоплазмой, овальной или веретенообразной формы с нечеткими клеточными границами, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, большим количеством митотических фигур, апоптотических телец, многочисленными некрозами.
- ❖ Важным диагностическим признаком является вид ядер, содержащих характерный нежный диффузный хроматин без видимых ядрышек.
- ❖ Слабое развитие цитоплазмы часто создает впечатление опухоли из «голых» ядер, что обусловлено разрушением клеток и получило название феномена Azzopardi и связанное с этим наличие Crush-артефактов.
- ❖ Могут встречаться минорные компоненты с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой или участки недифференцированного рака.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

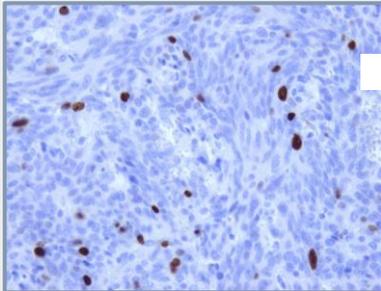
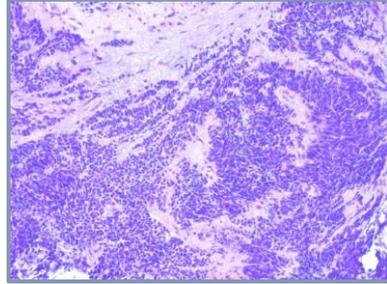
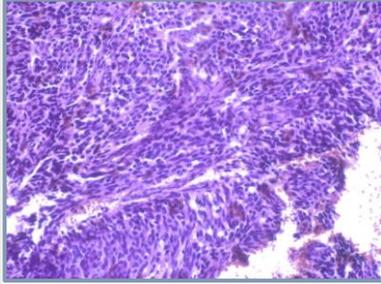
МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МКР)

Иммунофенотип МКР: Synaptophysin+, EMA+, TTF1+/-, Chromogranin A +/- (25%), CD56 (NCAM) (>90%) +, часто p53+, CD117+; но p63-, Napsin A -

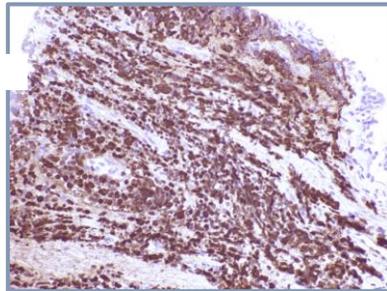


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

ВЕРЕТЕНОКЕЛТОЧНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО

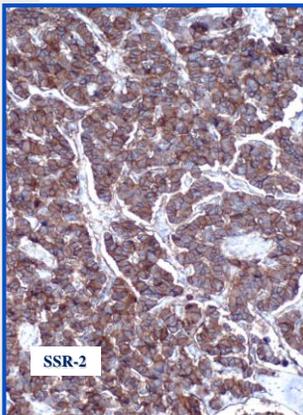


Ki67

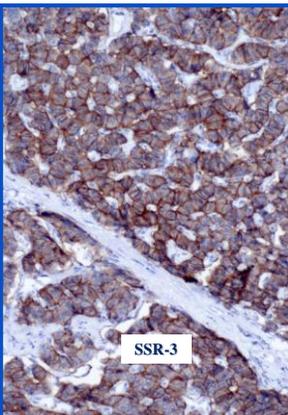


III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

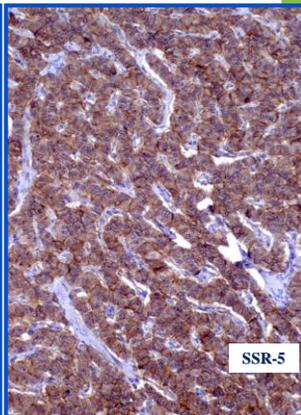
Экспрессия рецепторов к соматостатину в НЭО легких



SSR-2



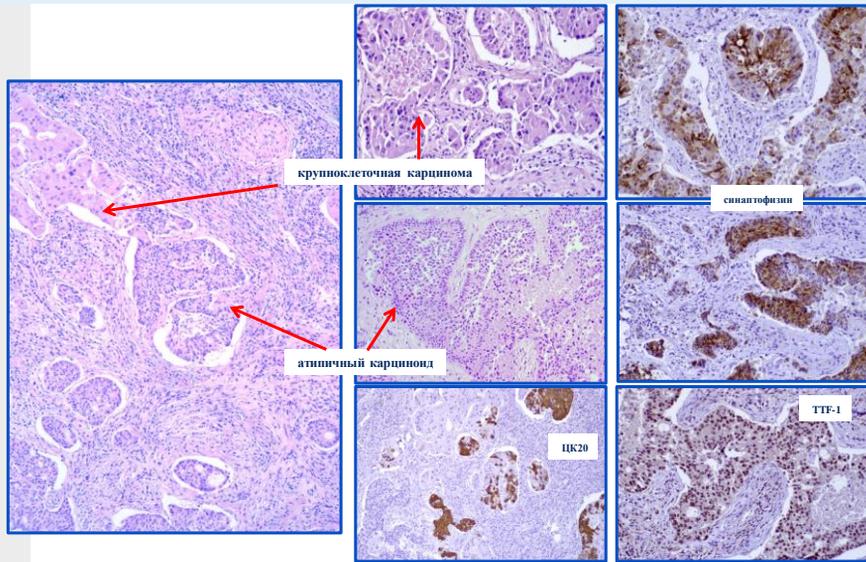
SSR-3



SSR-5

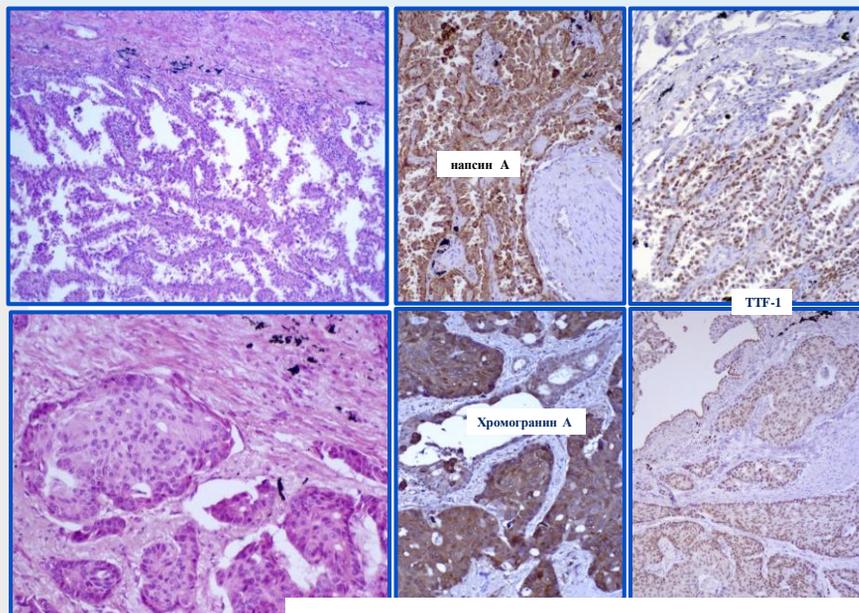
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

**Смешанная опухоль: крупноклеточная нейроэндокринная
карцинома+атипичный карциноид**



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

**Смешанная карцинома легких: аденокарцинома лапидарного типа (бывший
БАР)+крупноклеточная нейроэндокринная карцинома**



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

В условиях потенциальной таргетной терапии задачей морфолога является дифференциальная диагностика между аденокарциномой, плоскоклеточным, мелкоклеточным раком и другими типами опухолей легкого.

С целью уточнения диагноза рекомендуют применение дополнительных методов исследования: *гистохимический* (окраска на слизь муцикармином, PAS-реакция), *иммуногистохимический* и молекулярно-генетический .

Однако гетерогенность рака легкого, низкая степень дифференцировки, артефакты иногда делают невозможным поставить точный диагноз на биопсийном материале.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

НЭО тимуса

НЭО тимуса имеют морфологические характеристики идентичные НЭО легких и других локализаций, составляют до 3% от общего числа НЭО всех анатомических локализаций и до 5% всех новообразований переднего средостения.

Эти опухоли могут возникать в любом возрасте и, как и другие раки тимуса, чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин (3:1). Первичные НЭО тимуса и средостения в США выявляются с частотой 0,01:100000 в год, а в 5-15% случаев - в рамках синдрома МЭН-1.

Большинство НЭО тимуса и средостения растут бессимптомно и выявляются случайно или при появлении клинических симптомов, обусловленных поздней стадией заболевания - чаще всего дискомфортом в позвоночнике, одышкой и кашлем.

На момент диагностики часто имеются метастазы, в том числе отдаленные. Из гиперфункциональных синдромов при НЭО тимуса чаще других возникает эктопический синдром Кушинга или синдром акромегалии, обусловленный продукцией гормона роста.

НЭО тимуса и средостения - это обычно крупные (2-20 см) образования. ТК, АТК, МК НЭК и КК НЭК по особенностям строения и иммунофенотипа мало отличаются от соответствующих опухолей легкого.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

НЭО тимуса

ИГХ алгоритм включает нейроэндокринные маркеры и маркеры, позволяющие исключить тимому, параганглиому, лимфому, карциному паращитовидных желез, медуллярный рак щитовидной железы.

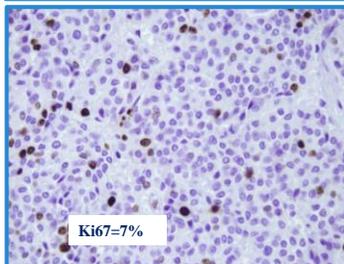
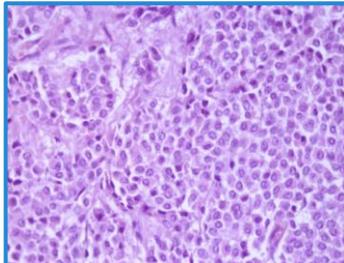
В отличие от большинства НЭО легких, в НЭО тимуса обычно отсутствует экспрессия TTF-1, но часто наблюдается экспрессия PAX8.

ТК и АТК тимуса, по сравнению с соответствующими опухолями легких и бронхов, обладают более агрессивным клиническим течением.

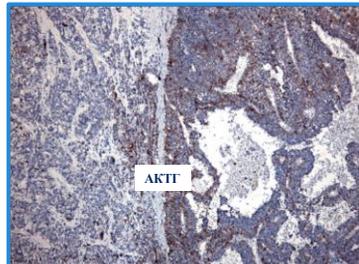
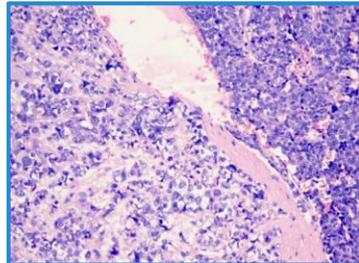
НЭК тимуса чаще других НЭО метастазируют в легкие, а также в кости, мягкие ткани, головной мозг, а у женщин - в яичники.

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Атипичный карциноид тимуса,
нефункционирующий
(м. 73 лет, разм. опухоли 10х9х4 см)

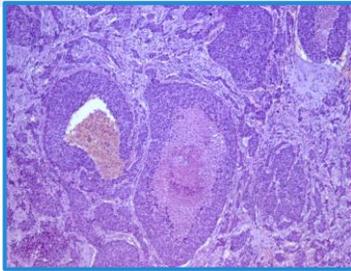
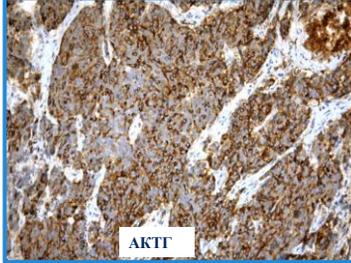


Атипичный карциноид тимуса,
АКТГ-секретирующий



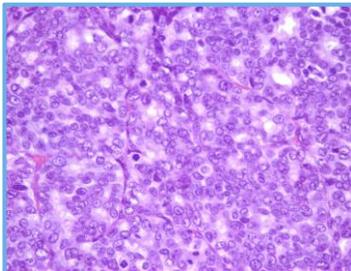
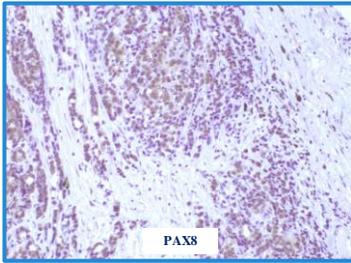
III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань

Мелкоклеточная карцинома тимуса, АКТГ-секретирующая с эктопическим синдромом Кушинга (метастазы в головной мозг, кости, яичники и кожу)

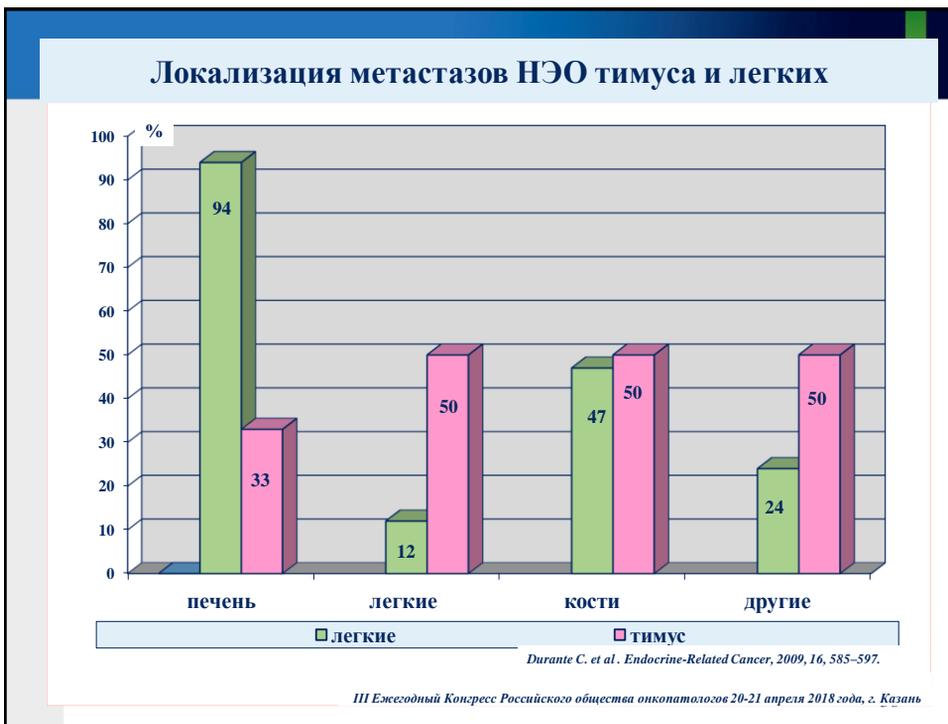
АКТГ

Крупноклеточная карцинома нейроэндокринная тимуса

PAX8

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов 20-21 апреля 2018 года, г. Казань



Заклучение

- морфологическая верификация рака лёгкого остается основным диагностическим методом
- всё большее значение придаётся мультидисциплинарному подходу в диагностике опухолей лёгкого, основанному на кооперации морфологического, клинического, рентгенологического и молекулярно-генетического методов исследования