

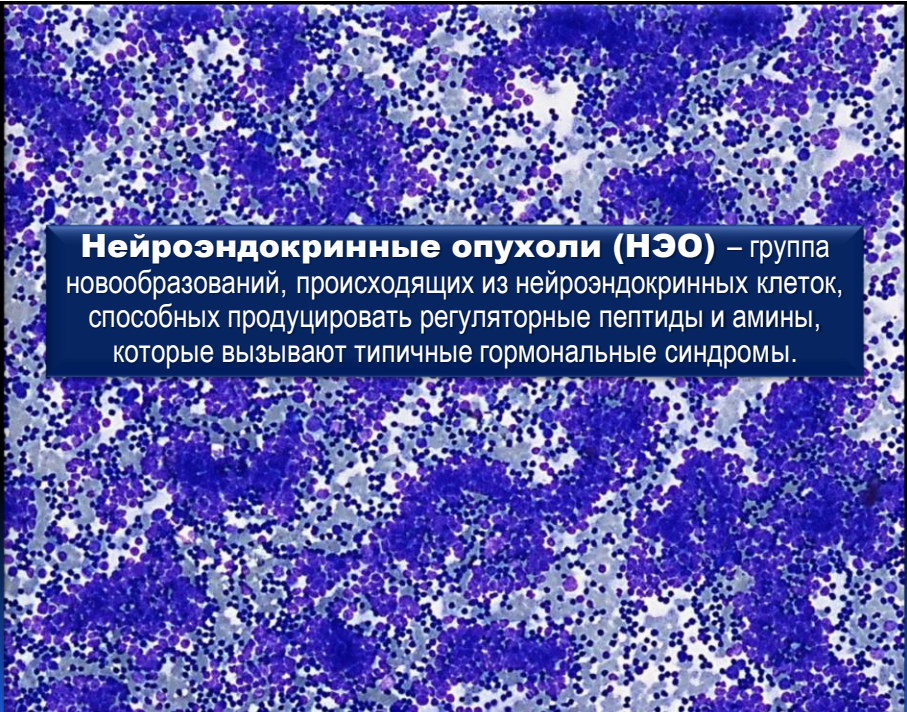


**Возможности и ограничения
цитоморфологической диагностики НЭО**

Научно-практическая конференция «Онкоцитология» 9-10 ноября 2018г.



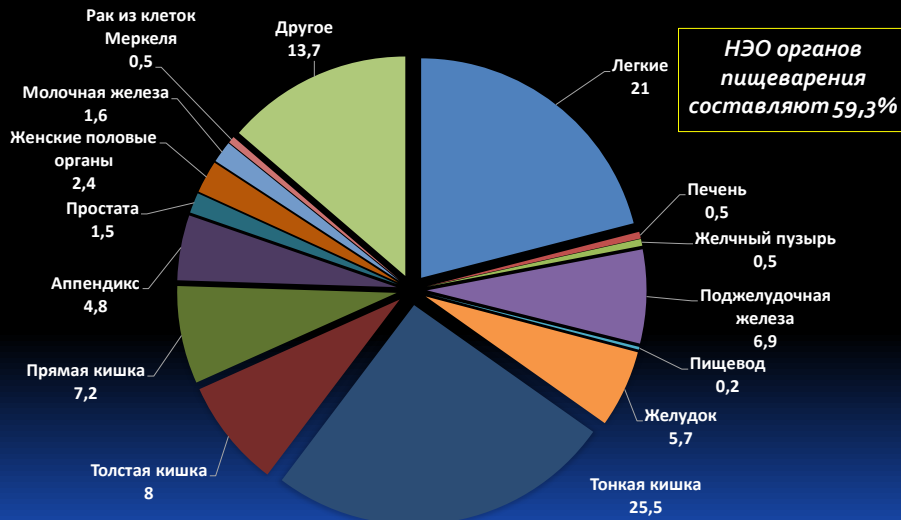
М.В.Савостикова, Е.С.Федосеева, Н.Н.Иванцова, С.Н.Скугар-Скварская
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ



Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, способных продуцировать регуляторные пептиды и амины, которые вызывают типичные гормональные синдромы.

SEER database

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ НЭО В РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ (%)



O. Hauso, B.I. Gustafsson, M. Kidd, H.L. Waldum, Ignat Drozdov, A.K.C. Chan, I.M. Modlin. *CANCER* Nov. 2008; Vol. 113; №10.

- Общая заболеваемость НЭО растет быстрее, чем заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями человека.
- За последние 30 лет заболеваемость и распространенность НЭО увеличилась примерно на 500%, что во многом обусловлено улучшением качества диагностики.



J-C. Yao, M.Hassan, A.Phan. et al. // *J Clin Oncol* 2008. - 26. - 3063-3072.

Диагностика НЭО

Предварительный диагноз НЭО

- Клиническая картина;
- **Цитологическое исследование (тонкоигольная биопсия);**
- Биохимическое определение хромогранина А в сыворотке крови;
- Радиоиммунологическое определение пептидных гормонов и аминов в крови и моче;
- Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ).
- Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными изотопом (Октреоскан).

Окончательная верификация диагноза НЭО

- **Гистологическое исследование**

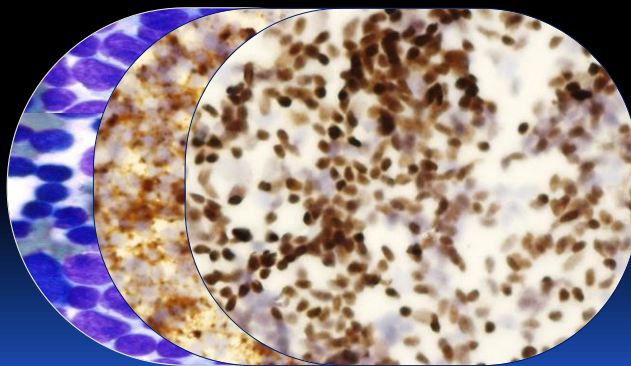
Современные методы определения биологического потенциала разных типов НЭО

- Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование
- Электронно-микроскопическое (ЭМ) исследование
- Молекулярно-биологический анализ: гибридизация in Situ (FISH, CISH, SISH)
- Генетический анализ

д-мн В. В. Делекторская, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ



- ✓ Каковы возможности цитологической диагностики?
- ✓ Что видит цитолог?
- ✓ Какие дополнительные методы используют для диагностики НЭО?



Патологоанатомическое заключение НЭО учитывает:

- локализацию, размер, распространение и гистологический тип опухоли
- степень дифференцировки (включая пролиферативный индекс Ki-67)

Другие признаки:

- многофокусность поражения
- некроз опухоли
- наличие сосудистой и периневральной инвазии
- наличие метастазов в лимфатических узлах
- стадию TNM
- границы резекции

Маркеры для верификации диагноза

- общие нейроэндокринные маркеры
- специфические нейроэндокринные маркеры (пептиды и амины, обладающие активностью гормонов)
- маркеры для дифференциальной диагностики (СК, транскрипционные факторы и др.)
- маркеры для определения прогноза
- маркеры лекарственной чувствительности
- маркеры, определяющие мишени для проведения «таргетной» терапии.

ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification

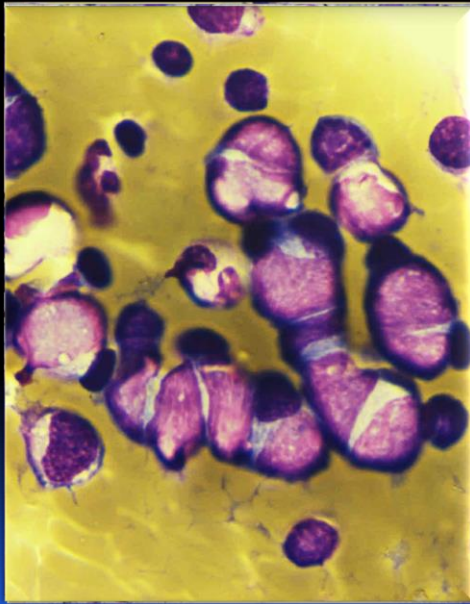
Цитологическое заключение НЭО учитывает:

- степень дифференцировки (включая пролиферативный индекс Ki-67)
- некроз опухоли
- наличие метастазов в лимфатических узлах и других органах
- общие нейроэндокринные маркеры (Хромогранин А, Синаптофизин, CD56)
- маркеры для дифференциальной диагностики (СК, транскрипционные факторы и др.)
- маркеры для определения прогноза.

Цитоморфологические критерии диагностики НЭО:

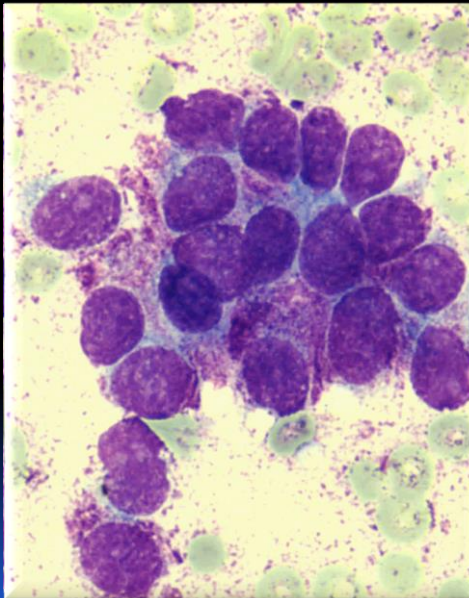
- Размеры и морфология ядер
- Взаиморасположение клеток
- Структура хроматина
- Наличие ядерных молдингов
- Наличие нейросекреторных гранул в цитоплазме
- Фон препарата, наличие некроза и артефактов сдавливания

НЭО G1 (типичный карциноид):



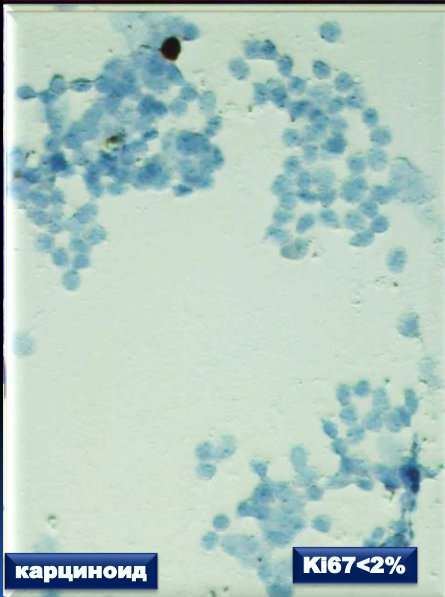
- материал ТИАБ обычно представлен "рыхлыми" скоплениями из мономорфных лимфо/плазмацитоидных клеток
- преобладают разрозненно лежащие клетки, но могут формироваться и небольшие структуры - палисады, розетки
- **ядра** опухолевых клеток **мономорфные, округлые, расположены центрально** или немного эксцентрично, контур ядерной мембраны **ровный, молдинг** отмечается крайне редко
- **хроматин** со структурой **соль-перец** характерен для НЭ клеток

НЭО G1 (типичный карциноид):



- ядрышки обычно небольшие, малозаметные.
- фигуры митоза редки или отсутствуют.
- размеры цитоплазмы от небольших до умеренных, контур хорошо очерчен,
- определяется нежная зернистость - характерные нейросекреторные гранулы, выявляемые с помощью электронной микроскопии или ИЦХ.
- в традиционной окраске гранулы выглядят как метахромные (розовые) включения, напоминающие слизь (реакции на слизь обычно отрицательные)

НЭО G1 (типичный карциноид):



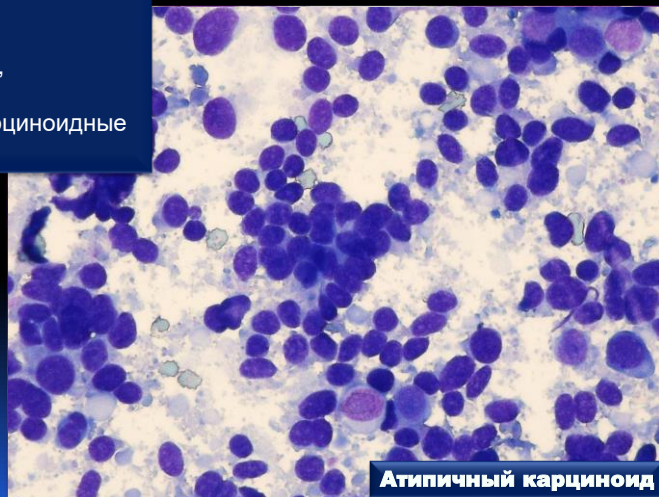
карциноид

KI67 <2%

- для карциноидных опухолей характерно наличие капилляров (чаще в виде пучков), от которых как бы расходятся опухолевые клетки.
- фон препарата чистый: некроз и артефакты сдавления отсутствуют.
- первичные карциноидные опухоли лёгкого экспрессируют TTF-1 примерно в 50% случаев, цитokerатины и НЭ маркеры (синаптофизин) обычно позитивны.

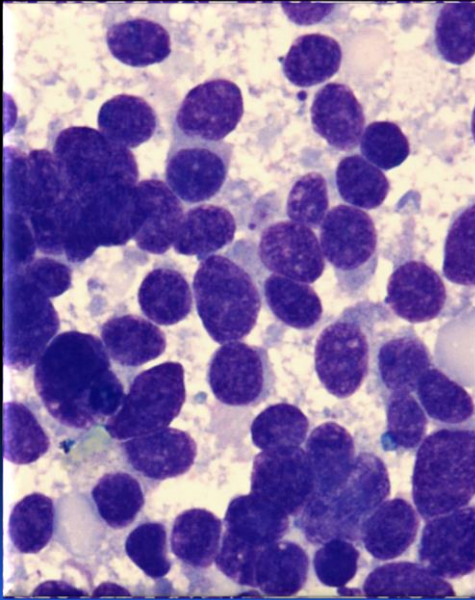
Дифференциальный ряд включает НЭО G1 (типичный карциноид):

- клетки бронхиального эпителия,
- аденокарциному низкой степени злокачественности,
- мелкоклеточный рак,
- метастатические карциноидные опухоли.



Атипичный карциноид

НЭО G2 (Атипичный карциноид):

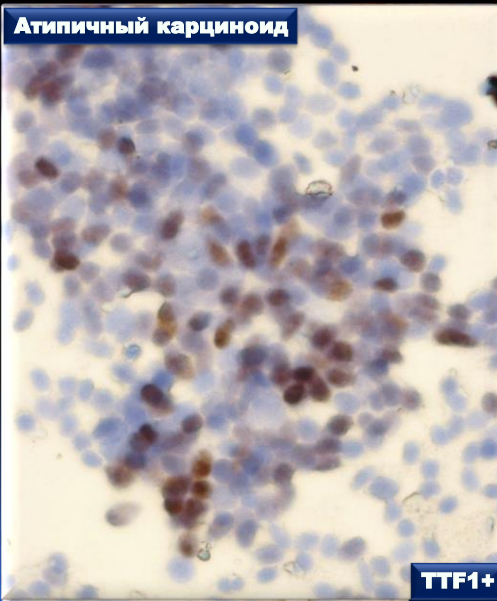


Материал ТИАБ обычно представлен:

- относительно мономорфными клетками, формирующими характерные скопления в виде "розеток", "шнуров", "палисадов", а также лежащими разрозненно.
- размеры клеток обычно больше, чем при ТК и МКРЛ.
- веретеноклеточный компонент хорошо определяется примерно в 20% наблюдений.
- отмечается нарастание ядерной атипии, гиперхромии, полиморфизма.
- могут быть видны мелкие ядрышки, хроматин более грубый. Цитоплазма бледная, кружевная, более обильная, чем при МКРЛ.

НЭО G2 (Атипичный карциноид):

Атипичный карциноид



TTF1+

- Митозы, некроз, апоптоз, артефакты сдавления определяются крайне редко.
- Количество нейросекреторных гранул ниже, чем при НЭО G1.
- АК экспрессирует эпителиальные и НЭ маркеры, однако реакция может быть слабой или фокальной.

[Hirahatake 1990, Miles 1985]

[Mullins 1981, Stahl 1981, Warner 1978].

[Albores-Saavedra 1979, Russin 1987]

НЭО G3 (Мелкоклеточный рак (МКР)):

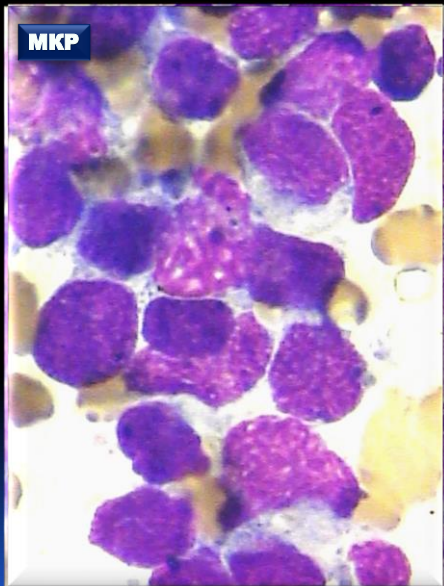


- Материал ТИАБ обычно клеточный.
- Клетки опухоли формируют синцитиальные и розетко-подобные скопления, структуры в виде цепочек.
- Также присутствует значительное количество разрозненно лежащих клеток, что может вызвать подозрение на лимфому.
- Опухолевые клетки имеют небольшие или средние размеры, округло-овальную или веретеновидную форму,
- Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, контуры ядер переменные.
- Хроматин гиперхромный, равномерный, ядрышки не определяются.
- Выраженный «краш-синдром».

[Sinner 1976].

[Bavikatty 2003, Davenport 1990, S Kim 2009].

НЭО G3 (Мелкоклеточный рак (МКР)):



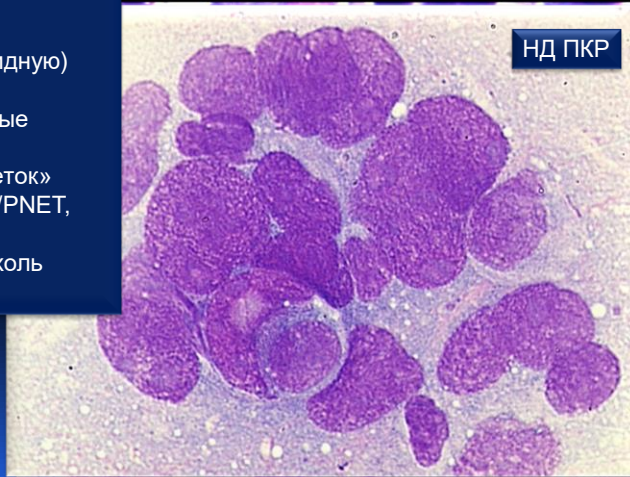
- цитоплазма скудная, нежная, с нечеткими границами – плотная,
- ядерный молдинг выражен,
- видны многочисленные митозы, апоптоз,
- обширные поля некроза.
- клетки опухоли кажутся довольно мноморфными, однако при ближайшем рассмотрении, виден полиморфизм.

[Arora 2003, Nicholson 2002, Travis 2002, Zaharopoulos 1982].

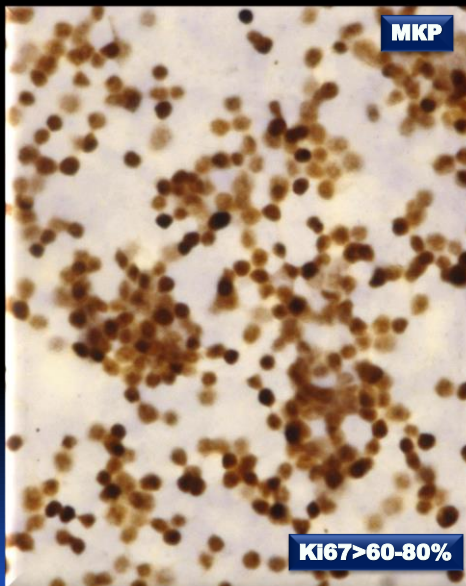
Дифференциальный ряд включает НЭО G3 (МКР):

Дифференциальный ряд включает другие опухоли из мелких клеток:

- низкодифференцированные карциномы,
- лимфомы,
- мелкоклеточную (невоидную) меланому
- атипичные карциноидные опухоли.
- опухоли из «мелких клеток» (саркома Юинга/ПНЭО/PNET, нейробластома, рабдомиосаркома, опухоль Вильмса).



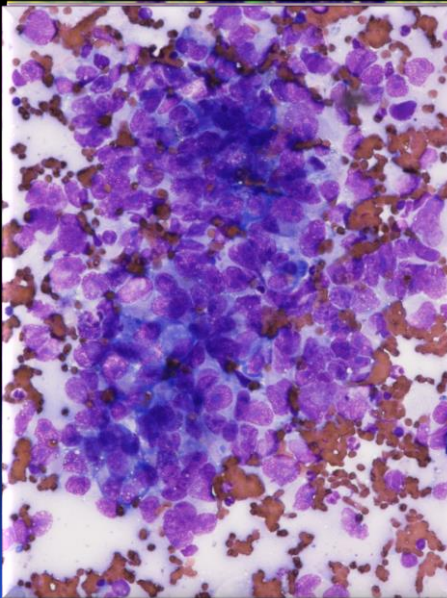
НЭО G3 (Мелкоклеточный рак (МКР)):



- Синаптофизин/CD56(N-CAM) - позитивен в 75% опухолей,
- но хромогранин А позитивен только в 50%.
- CK8,18,19 всегда позитивны (часто dot-like);
- более 90% опухолей дают ядерную реакцию на TTF-1.
- менее 10% опухолей негативны на все нейроэндокринные маркеры).

Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2012

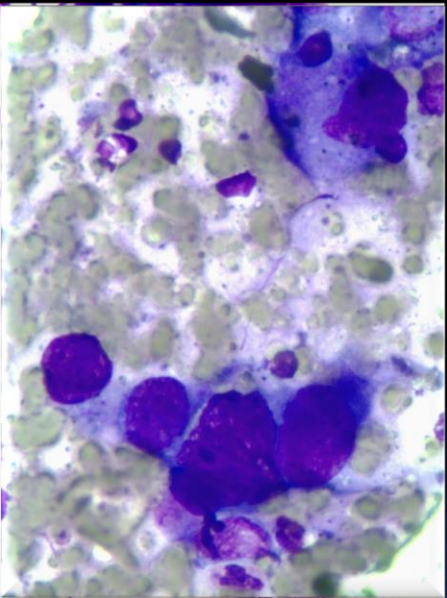
НЭО G3 (Крупноклеточный рак (ККР)):



Согласно классификации ВОЗ существует 5 гистологических критериев для постановки диагноза "ККР":

- характерная для НЭО архитектура (образование гнезд, розеток, палисадов, трабекулярный рост);
- немелкоклеточная морфология (довольно крупные клетки с везикулярным хроматином, выраженными ядрышками, умеренной или обильной цитоплазмой);
- высокая митотическая активность (>10 на 2 кв. мм);
- обильный некроз;
- по крайней мере один позитивный НЭ ИГХ-маркер или наличие нейросекреторных гранул, выявленных при электронной микроскопии.

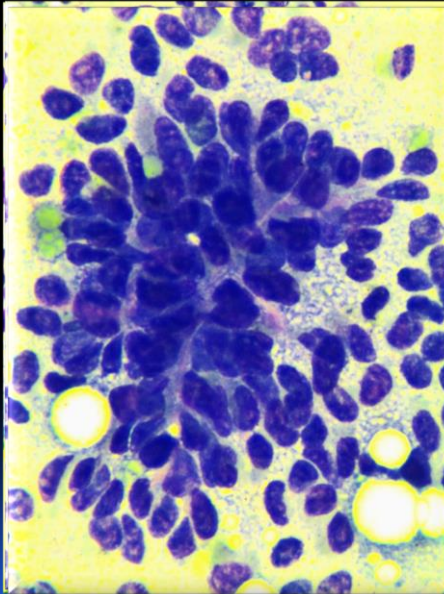
НЭО G3 (Крупноклеточный рак (ККР)):



Цитологически выделяют два варианта крупноклеточного нейроэндокринного рака.

- Первый выглядит как немелкоклеточный рак, но экспрессируют нейроэндокринные маркеры. Клетки обычно крупные, полиморфные, округлой или полигональной формы. Ядра крупные, округлой или неправильной формы. Хроматин тёмный, грубый или везикулярный. Ядрышки часто выражены. Ядерный молдинг отмечается редко. Цитоплазма умеренная или обильная, нежная; многочисленные "голые" ядра. Иногда отмечается "краш-синдром".

НЭО G3 (Крупноклеточный рак (ККР)):



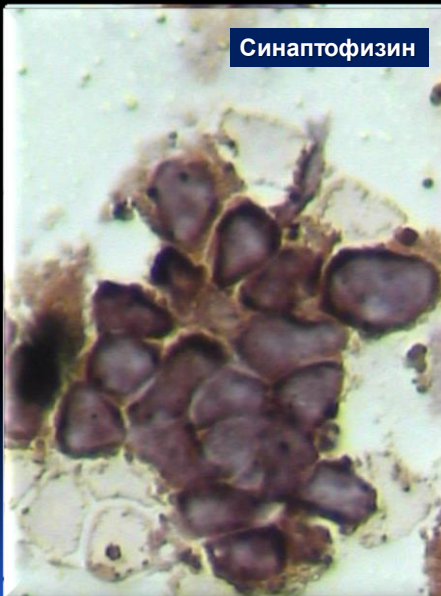
Второй выглядит как мелкоклеточный рак:

- характерный ядерный молдинг,
- высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение,
- равномерно распределенный хроматин,
- хорошо видны ядрышки,
- краш-синдром.
- При этом опухолевые клетки крупнее, с более обильной цитоплазмой.

Оба варианта требуют проведения ИЦХ исследования.

Дифференциальный ряд включает атипичный карциноид и мелкоклеточный рак.

НЭО G3 (Крупноклеточный рак (ККР)):



Синаптофизин

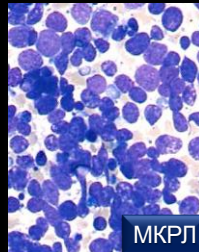
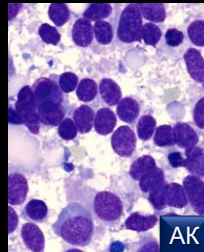
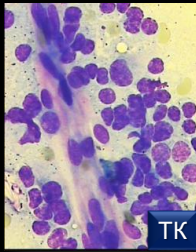
- Хромогранин А и NSE позитивны в 80% опухолей,
- Синаптофизин - в 40%.
- TTF-1 экспрессируется в 50% опухолей,
- реакция на CK 8/18 встречается не всегда (нередко dot-like)..

Необходимо дифференцировать с:

- атипичным карциноидом,
- воспалительной псевдоопухолью,
- лимфомой
- с метастазами светлоклеточных опухолей.

Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2012

Дифференциальная диагностика НЭО:



	Размеры клеток	Ядрышки	Митозы	Некроз
Карциноид	мелкие	отсутствуют	≤ 2 на 2мм^2	отсутствует
Атипичный карциноид	вариабельные	вариабельно	2-10 на 2мм^2	очагово
МКРЛ	мелкие	отсутствуют	>10 на 2мм^2	часто присутствует
ККРЛ	крупные	выражены	>10 на 2мм^2	часто присутствует

С 2014 -2016 г.г. проведено 422 цитологических исследований 342 пациентам с диагнозом - нейроэндокринная опухоль (НЭО)

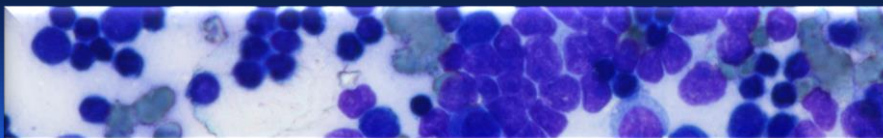
210 мужчин

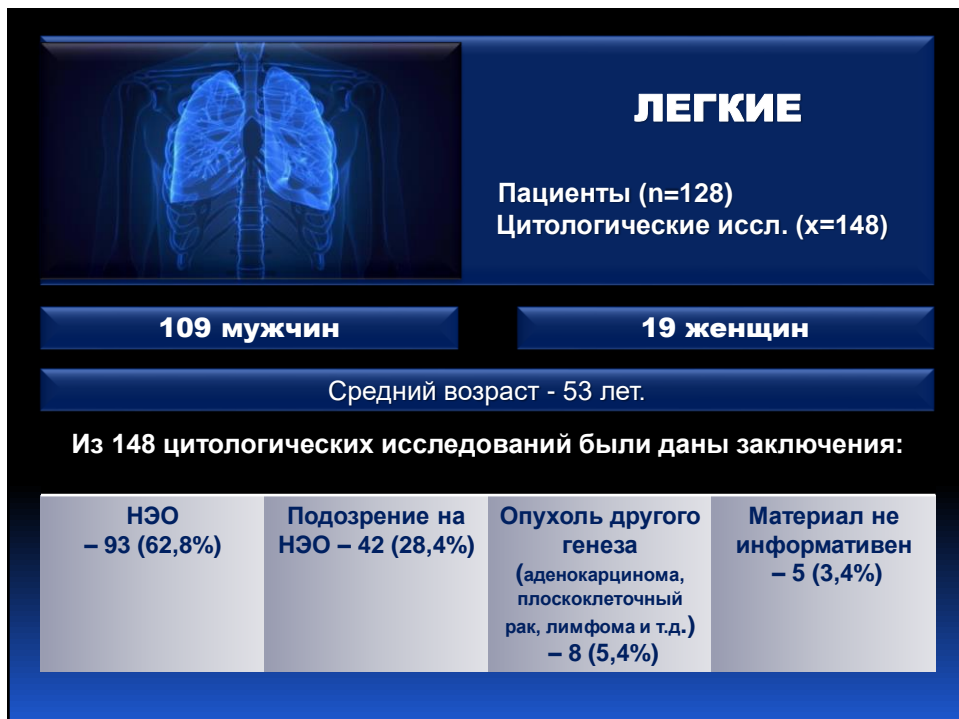
132 женщины

Возраст обследуемых составил **от 22 до 89 лет**
(медиана - 58 лет).

Из 422 цитологических исследований были даны заключения:

НЭО – 233 (55,2%)	Подозрение на НЭО – 128 (30,3%)	Опухоль другого генеза (аденокарцинома, плоскоклеточный рак, лимфома и т.д.) – 35 (8,3%)	Материал неинформативен – 26 (6,2%)
----------------------	---------------------------------------	---	---





Цитологическое заключение	Количество пациентов / окончат. д-з (n=128)	
НЭО	4	
Подозрение НЭО	6	Атипичный карциноид
МКРЛ	97	
Карциноид	10	МКРЛ
ККРЛ	1	
Опухоли другого генеза	10	

Чувствительность цитологического метода исследования НЭО легких- 92,9%

[Diagn Pathol](#). 2016 Jul 7;11(1):59.

Intraoperative fine needle aspirations - diagnosis and typing of lung cancer in small biopsies: challenges and limitations.

[Biancosino C](#), [Krüger M](#), [Vollmer E](#), [Welker L](#).

	Всего	ПКР	МКРЛ	АК	ККР	Карциноид
Чувствительность	87.8 %	87.0 %	100.0 %	79.3 %	33.3 %	86.7 %
Специфичность	100.0 %	93.8 %	98.7 %	97.2 %	99.7 %	98.7 %
Негативная предсказательная значимость	75.0 %	97.2 %	100.0 %	86.1 %	99.4 %	99.3 %
Позитивная предсказательная значимость	100.0 %	74.6 %	42.9 %	95.5 %	50.0 %	76.5 %

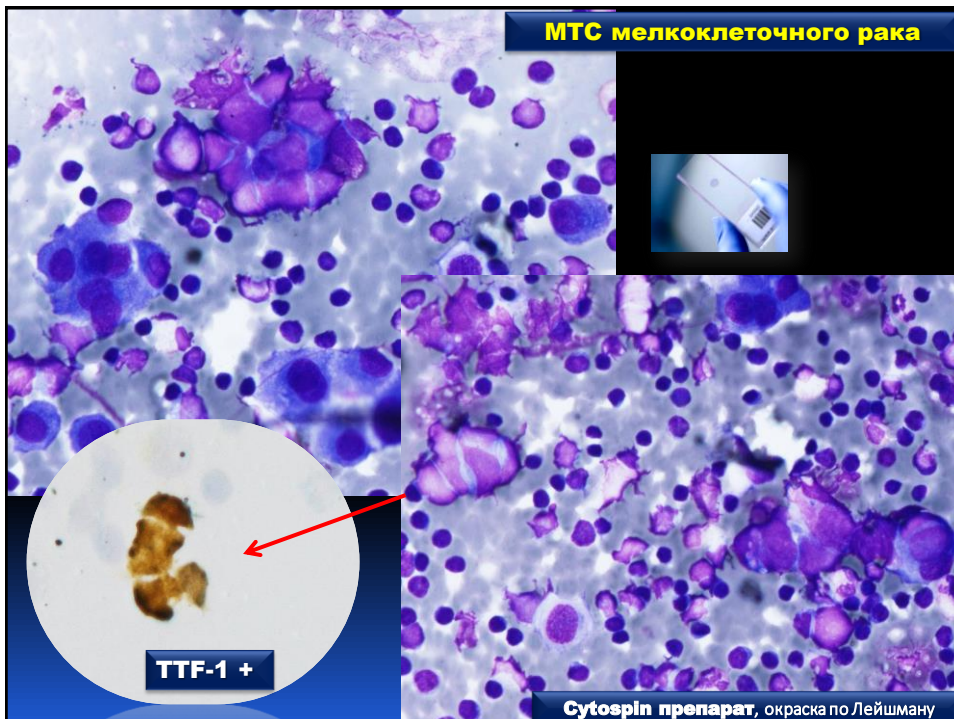
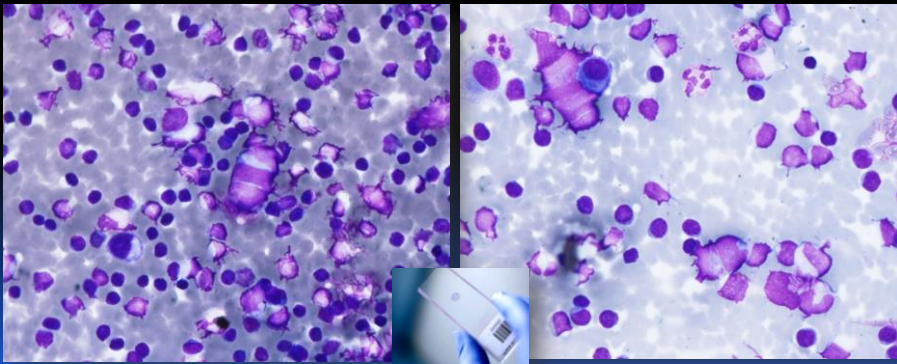
Клиническое наблюдение: пациент С., 77 лет.

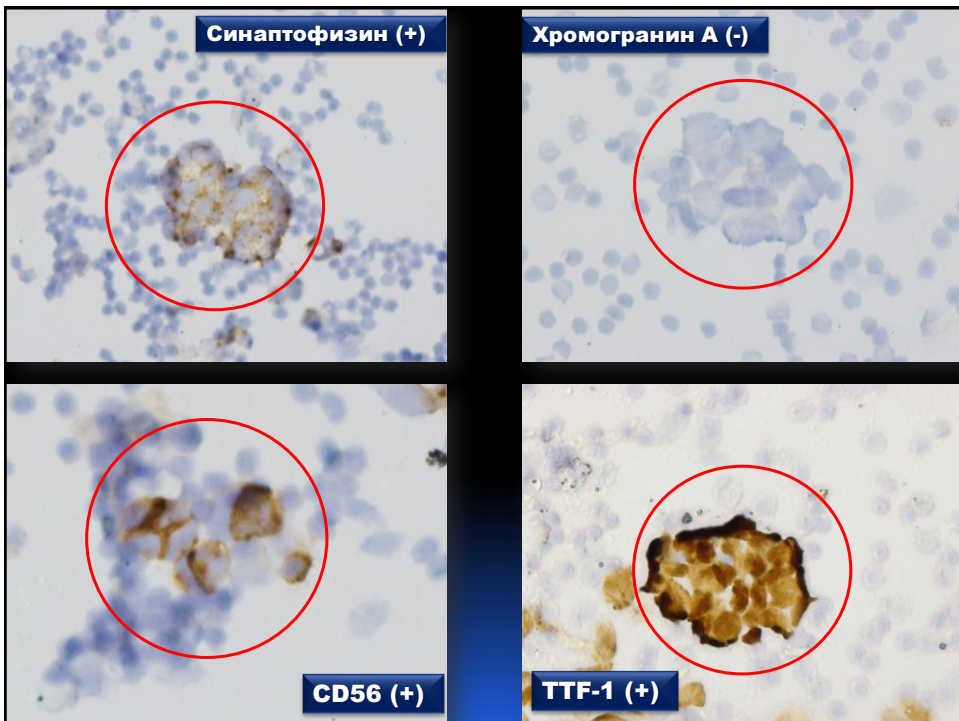
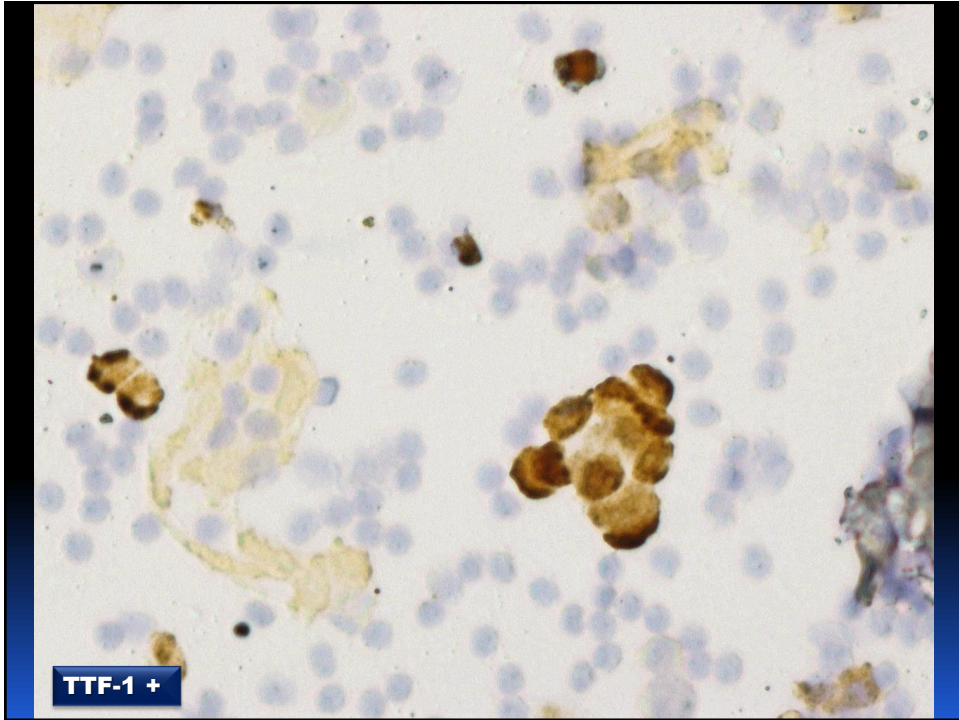
Клинический диагноз: Рак легкого. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток мелкоклеточного рака.

Препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).

МТС мелкоклеточного рака







Цитологическое заключение	Количество исследований (n=79)
НЭО	60
МКР	11
Карциноид	1
Опухоли другого гене́за	4
Материал не информативен	3



Карциноид



МКРЛ



МКРЛ

**Чувствительность цитологического метода исследования
НЭО поджелудочной железы и печени-
86,4%**

[Cytopathology](#), 2014 Dec;25(6):396-403. doi: 10.1111/cyt.12137. Epub 2014 Mar 17.

EUS-guided FNA cytology of pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET): a retrospective study of 132 cases over an 18-year period in a single institution.

[Chen S¹](#), [Lin J](#), [Wang X](#), [Wu HH](#), [Cramer H](#).

Abstract

OBJECTIVE:

To determine the diagnostic accuracy and pitfalls of endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) cytology of pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET).

METHODS:

A search of our laboratory information system was performed from July 1992 to June 2010 to identify all FNA cytology and corresponding surgical specimens in which the diagnosis of PanNET was rendered or considered.

RESULTS:

One hundred and thirty-two cases diagnosed by EUS-guided FNA were collected. Histological correlation was available for **77 (58%) of FNAs**; 55 patients may have been treated elsewhere or had no surgery because of advanced disease or co-morbidity. Among 56 cases diagnosed as PanNET on FNA, 54 (96%) were confirmed histologically; the remaining two were poorly differentiated adenocarcinoma with focal neuroendocrine features in one case and no tumour was found in the other. Follow-up histology of nine patients diagnosed as suspicious for PanNET on FNA showed four PanNETs, two pancreatic ductal adenocarcinomas (PDA), one solid pseudopapillary tumour (SPT) and two cases of chronic pancreatitis. Nine cases rendered by FNA as atypical (n = 3), no atypical cells identified (n = 4) or unsatisfactory (n = 2) were PanNETs on histology. Lastly, three cases of oncocytic variant of PanNET were misdiagnosed on FNA as either adenocarcinoma (n = 2) or as suspicious for carcinoma (n = 1).

CONCLUSIONS:

Overall, **54 of the 70 histologically confirmed PanNET cases (77%) were correctly diagnosed by preoperative FNA as PanNET**. FNA cases designated as no atypical cells identified and unsatisfactory (7/32, 5%) were attributable to sampling error. Diagnostic pitfalls in our study mainly included PDA, SPT and chronic pancreatitis.

KEYWORDS:

EUS-guided FNA cytology; endoscopic ultrasound; fine needle aspiration; pancreatic ductal adenocarcinoma; pancreatic neuroendocrine tumour

PMID:24635775 DOI:10.1111/cyt.12137

Диагноз НЭО ПЖЖ был правильно поставлен в 77% наблюдений– 54 из 70 (сопоставлены ТИАБ и операционный материал).

[Cytopathology](#), 2014 Dec;25(6):389-95. doi: 10.1111/cyt.12111. Epub 2013 Nov 15.

Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index.

[Weynand B¹](#), [Borbath I](#), [Bernard V](#), [Sempoux C](#), [Gigot JF](#), [Hubert C](#), [Lannoy V](#), [Deprez PH](#), [Jouret-Mourin A](#).

OBJECTIVES:

Assessment of proliferation by the Ki-67 labelling index (Ki67-LI) is an important parameter of pancreatic neuroendocrine tumour (pNET) prognosis on resection specimens. Ki67-LI values for grading are not fully established on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA). The aim of the study was to determine the accuracy of Ki67-LI on EUS-FNA to predict a final grade of pNET and to analyse the relationship between cytological grading and progression-free survival (PFS).

METHODS:

Between 1996 and 2010, 46 pNETs (33 were resected) from **45 patients** were diagnosed by EUS-FNA. Ki67-LI was evaluated on cytological and histological material for each tumour and classified according to the 2010 WHO grading system.

RESULTS:

A very good inter-observer agreement for Ki67-LI on EUS-FNA and surgical specimens, respectively, were obtained. **Discrepancies were observed between histology and cytology, especially in grade 2 (G2) tumours, where cytology underestimated grading owing to tumour heterogeneity**. Still, EUS-FNA was able to distinguish a poor prognostic group, as the actuarial PFS of cytological (c) G3 tumours was 10 ± 4 months versus 29 ± 7 and 68 ± 10 for cG2 and cG1 tumours, respectively (P < 0.0001).

CONCLUSION:

This study attests the reproducibility of Ki67-LI of pNETs whether counted on cytology or histology with a very good inter-observer correlation. Determination of Ki67-LI on EUS-FNA of pNETs should be included systematically in their prognostic work-up.

KEYWORDS:

Ki-67; Ki-67 labelling index; endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; grading; neuroendocrine tumour; pancreas

PMID:24750272DOI:10.1111/cyt.12111

Материал от 45 пациентов с НЭО ПЖЖ был оценен цитологически и гистологически, с подсчетом Ki67 и градацией опухолей в соответствии с классификацией ВОЗ 2010. **Была показана высокая сопоставимость результатов при оценке Ki67**, основные различия пришлись на долю G2 опухолей, когда степень злокачественности была недооценена цитологически ввиду гетерогенности опухоли. Оценка дооперационного материала позволяет выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом (G3, 10±4 мес.).

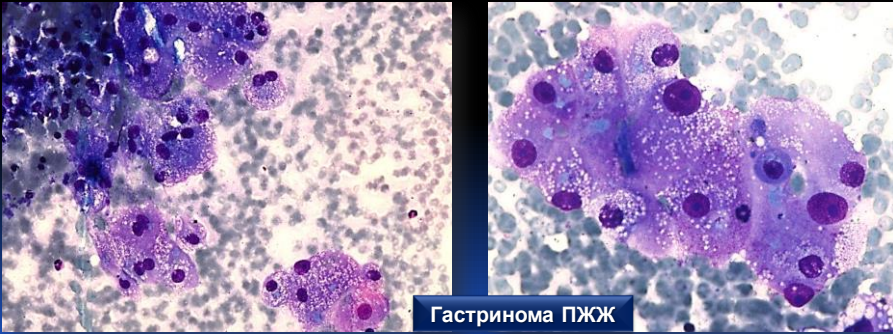
Two recent large studies of EUS-FNA in PETS reported overall 87–90% sensitivity

[Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M, et al. EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1185–1193.

Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. EUS-FNA predicts 5-year survival in pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:907–914.]



Два крупных исследования продемонстрировали высокую чувствительность цитологического метода в выявлении НЭО ПЖЖ (87-90%) по материалу ТИАБ, полученному с помощью ЭУС.

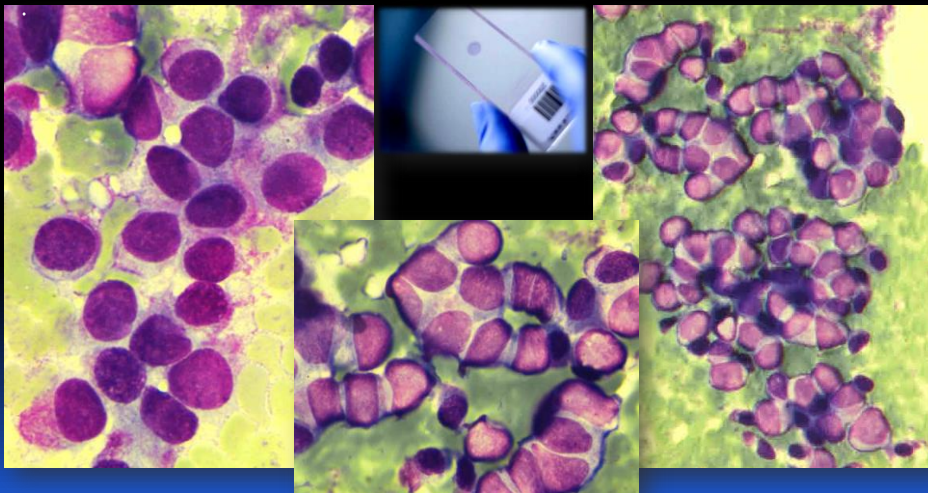


Гастронома ПЖЖ

Клиническое наблюдение : пациент И., 53 лет.

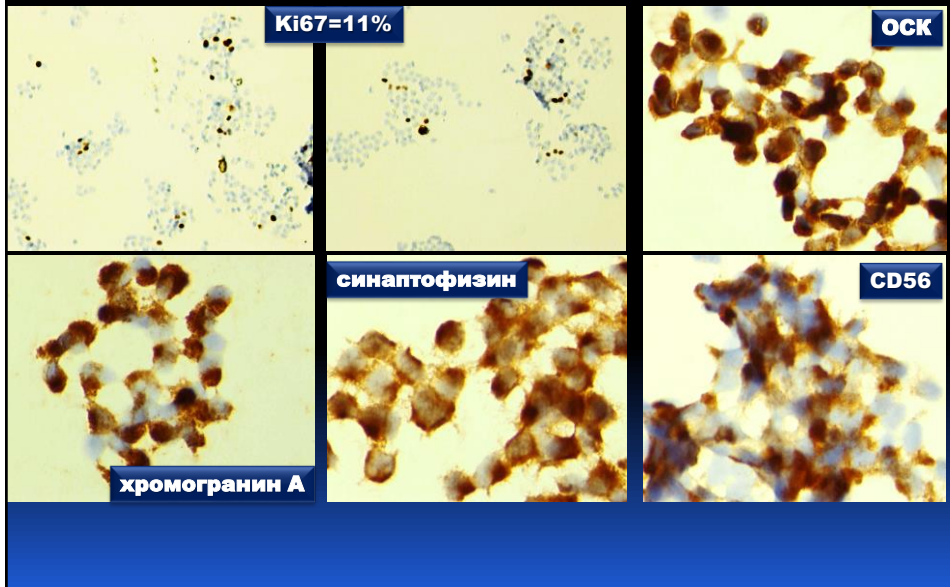
Клинический диагноз: внеорганоное новообразование в малом тазу 64x72x43мм. Метастаз в левую долю печени.

Цитологическое заключение: (пунктат образования левой доли печени) нейроэндокринная опухоль.



Цитологическое и иммуноцитохимическое заключение:

Нейроэндокринная опухоль G2.

**Гистологическое заключение:**

В исследованном материале определяются небольшие комплексы высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли из мелких гиперхромных клеток, формирующих трабекулярные структуры.

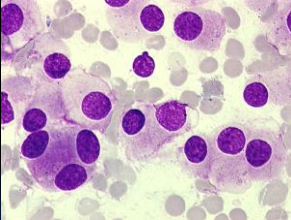
С целью верификации гистологического диагноза и определения лекарственной чувствительности метастатической опухоли проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину, CD56, CK18, Ki-67 (MIB-1), CDX-2, рецепторам соматостатина 2 типа (SSTR-2A, клон UMB-1) и 5 типа (SSTR-5, клон UMB-4).

Результаты: В клетках опухоли наблюдается позитивная экспрессия хромогранина А (2+, в части клеток), синаптофизина (3+, диффузно), CK18 (3+). Экспрессия CD56 и CDX-2 в клетках опухоли отсутствует. Ядерная экспрессия антигена Ki-67 (MIB-1) распределена в клетках опухоли неравномерно, при этом отмечаются участки повышенной пролиферативной активности опухолевых клеток с индексом Ki-67, составляющим в "hot spots" 30%. Клетки опухоли экспрессируют SSTR-2A в виде полного интенсивного окрашивания мембраны (3+) и SSTR-5 в виде неполного умеренного окрашивания мембраны (2+).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Морфологическая и ИГХ картина метастатического поражения печени соответствует диагнозу **высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G3 (наиболее вероятно прогрессирование НЭО G2 с ростом пролиферативной активности клеток в метастазе)**. Статус рецепторов соматостатина 2A и 5 типов (SSTR-2A и SSTR-2) в опухоли - позитивный.



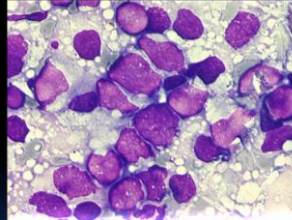
Цитологическое заключение	Количество пациентов
НЭО	44
Карциноид	12
Опухоли другого генеза	5



Типичный карциноид
(НЭО G1)



Атипичный карциноид
(НЭО G2)



МКРЛ

Чувствительность цитологического метода исследования
НЭО ЖКТ- **80,9%**

Клиническое наблюдение: пациентка А., 45 лет.

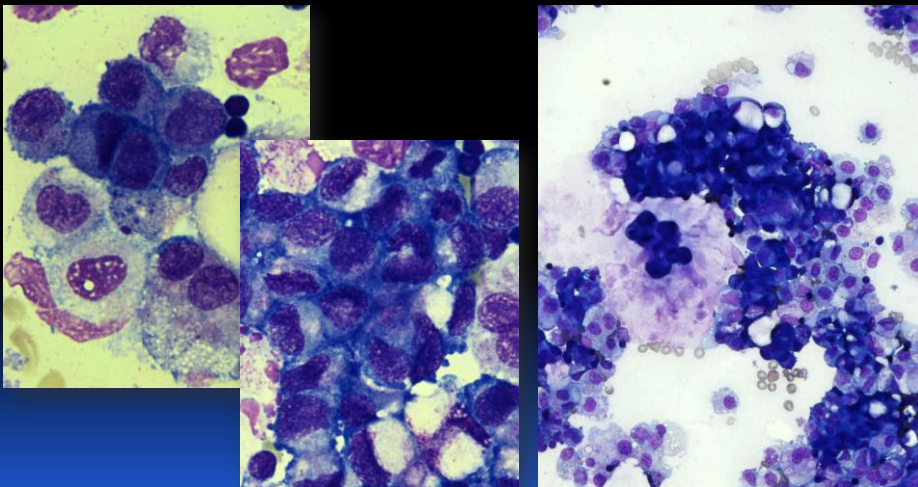
Клинический диагноз: злокачественный карциноид из бокаловидных клеток червеобразного отростка.

Гистологическое заключение: морфологическая картина соответствует **злокачественному карциноиду из бокаловидных клеток червеобразного отростка** (слизистый карциноид из бокаловидных клеток; с 3 митозами в 50 полях зрения $\times 400$ и ИП Ki67=35%) с тотальным прорастанием стенок органа, стенки слепой кишки в области устья отростка и с врастанием в брыжейку червеобразного отростка, **с метастазами в 3-х лимфатических узлах**, в жировой ткани, окружающей слепую кишку, **и в большом сальнике**, с распространением опухоли по кровеносным сосудам и **поражением всех слоев матки вплоть до покровного эпителия влагалищной порции шейки матки**, с формированием солидно-альвеолярных опухолевых комплексов в эндометрии, **метастазами в обоих яичниках и в левой маточной трубе, с множественными метастазами по брюшине и в серозе сигмовидной кишки.**

ИГХ: В большинстве опухолевых клеток выявлена экспрессия CK20 (95%, +++), СЕА (95%, +++), и Cdx2 (ядерная, 99%, +++), В - катенина (80%, +++); в части опухолевых клеток - ЕМА (50%, ++), MUC 2 (45%, ++), и CK 7 (30%, +); в единичных опухолевых клетках отмечалась экспрессия нейроэндокринных маркеров (хромогранина А (++) и синаптофизина (++)).
Индекс пролиферации в опухолевых клетках **Ki67=67%**.

16.02.15г. Жидкость из брюшной полости в V=500мл.

Цитологическое заключение: В полученном материале найденные изменения соответствуют : аденокарциноме метастатической, вероятнее всего, муцинозной.



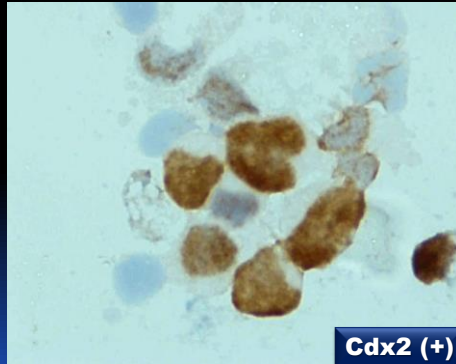
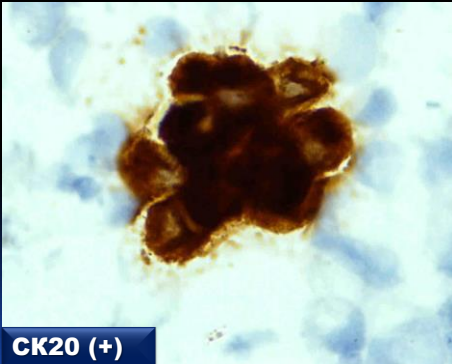
16.02.15г. Жидкость из брюшной полости в V=500мл.

Проведено ИЦХ исследование (Cytospin):

экспрессия ЦК20 - резко положительная в клетках опухоли,

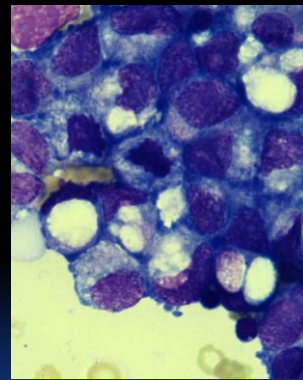
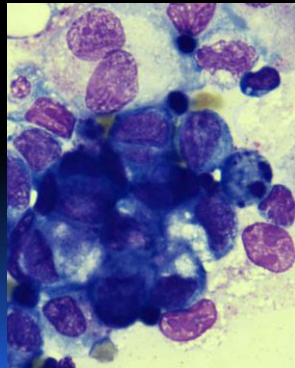
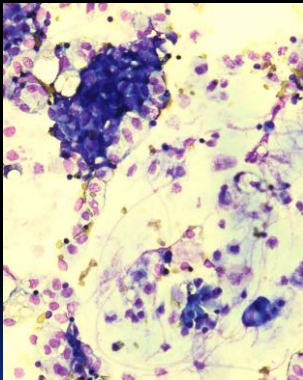
экспрессия Cdx2 - положительная во всех клетках единичных скоплений.

Заключение: учитывая анамнез, морфологию и иммунофенотип опухолевых клеток в полученном материале найденные изменения соответствуют метастазу злокачественного карциноида аппендикса из бокаловидных клеток.



31.03.15г. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

Цитологическое заключение: учитывая анамнез и морфологию опухолевых клеток в полученном материале найденные изменения соответствуют метастазу злокачественного карциноида аппендикса из бокаловидных клеток.

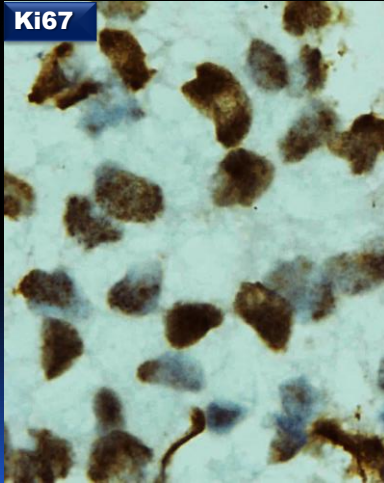


31.03.15г. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

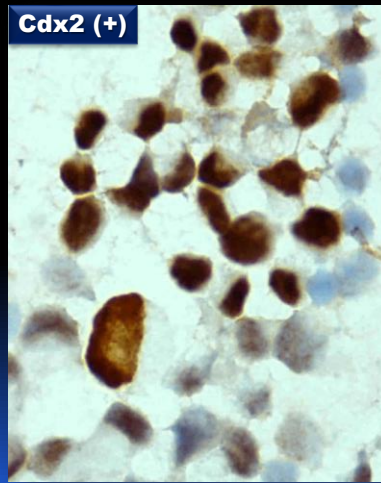
Проведено ИЦХ исследование (Cytospin):

экспрессия хромогранина А - отрицательная,
экспрессия Cdx2, CK20 – выраженная в клетках опухоли,
индекс пролиферативной активности Ki67 - до 80%,
экспрессия синаптофизина - положительная.

Ki67

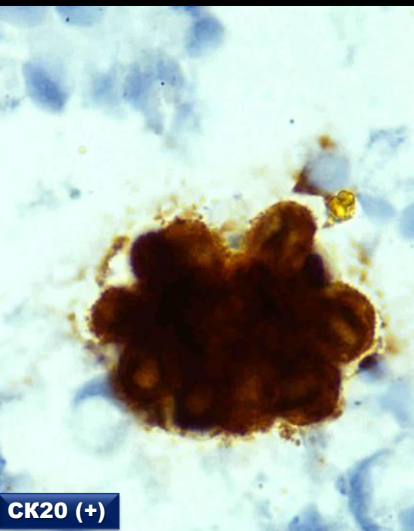


Cdx2 (+)

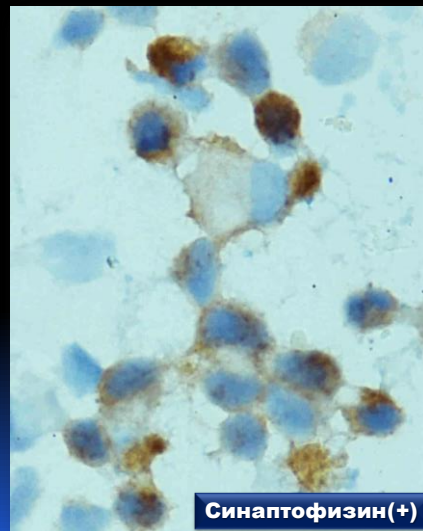


31.03.15г. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

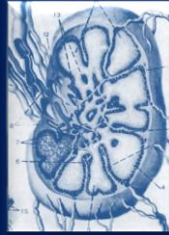
Заключение: учитывая анамнез, морфологию и иммунофенотип опухолевых клеток в полученном материале найденные изменения соответствуют метастазу злокачественного карциноида аппендикса из бокаловидных клеток.



CK20 (+)



Синаптофизин(+)



Метастазы в лимфатические узлы

Пациенты (n=48)

Цитологические иссл. (x=63)

40 мужчин

8 женщин

Средний возраст - 65 лет.

Из 63 цитологических исследований были даны заключения:

НЭО – 23 (36,5%)	Подозрение на НЭО – 30 (47,6%)	Опухоль другого генеа – 5 (7,9%)	Материал неинформативен – 5 (7,9%)
---------------------	-----------------------------------	--	--

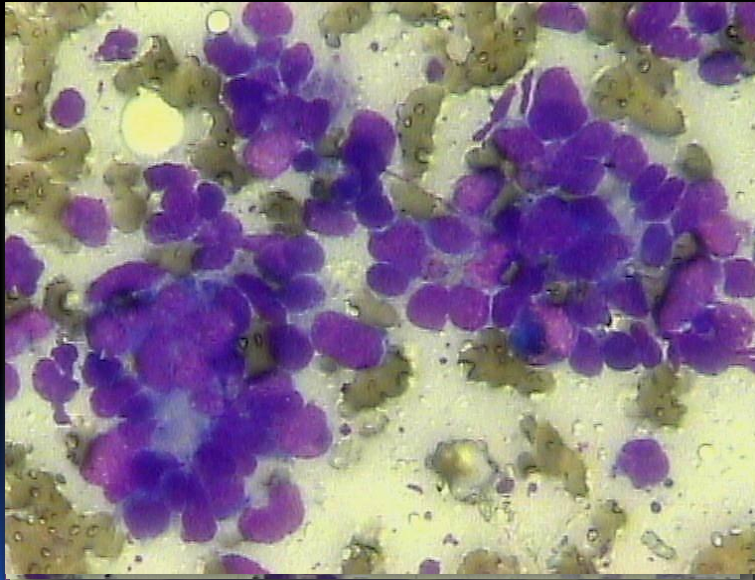
Цитологическое заключение	Количество пациентов\ окончат. д-з (n=45)
НЭО	7
МКР	26
Метастаз рака из клеток Меркеля	2
Метастаз медуллярного рака ЩЖ	2
Опухоли другого генеа	8

Цитологическое исследование лимфатических узлов с метастазами НЭО:

Чувствительность - 55%

Специфичность - 75%

Медуллярный рак щитовидной железы (n=6)



[Cancer Cytopathol.](#) 2018 Mar 26. doi: 10.1002/cncy.21990. [Epub ahead of print]

Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: Implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines.

[Dyhdalo KS¹](#), [Chute DJ¹](#).

Abstract

BACKGROUND:

The 2016 American Thyroid Association guidelines recommend multiple endocrine neoplasia testing and evaluation for pheochromocytoma before thyroidectomy after a thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNA) is positive for medullary thyroid carcinoma (MTC). In the current study, the authors examined the reasons why FNA was unable to definitively diagnose MTC preoperatively, with attention to morphologic patterns that can be misleading.

METHODS:

Cases of MTC diagnosed on thyroid surgical resection for which there was a prior FNA and slides available for review were included (**28 cases**). Clinicopathologic data were collected. Slides were reviewed for numerous features blinded to the original FNA interpretation. Morphologic features were compared between concordant cases (20 cases) ("positive for MTC" or "suspicious for MTC") and discordant cases (4 cases) (any other interpretation). Three cases of microscopic MTC (measuring <1 cm) were excluded from statistical analysis, as was 1 case of sampling error (benign thyroid tissue).

RESULTS:

Nine men and 19 women were diagnosed with MTC. Four patients ultimately were diagnosed with multiple endocrine neoplasia, and 1 had bilateral pheochromocytomas. At the time of surgical excision, the mean tumor size was 2.3 cm (range, 0.1-7.5 cm). Review of morphologic features demonstrated that the discrepant cases were significantly more likely to have limiting factors (air-drying artifact/excess blood), a cohesive pattern, or to lack plasmacytoid morphology. None of the discordant cases had pseudo-inclusions or amyloid (finding was not statistically significant).

CONCLUSIONS:

The majority (86%) of thyroid FNAs from patients with MTC are concordant (positive/suspicious for MTC). Patterns of failure include sampling error and limited typical morphologic features, particularly a lack of plasmacytoid morphology and cellular dyshesion. A high level of suspicion for MTC is critical to ensure patients receive appropriate preoperative testing. *Cancer Cytopathol* 2018. © 2018 American Cancer Society.

KEYWORDS:

В выявлении медуллярного рака ЩЖ (28 пациентов) **цитологический метод показал высокую чувствительность – 86%**. Случаи несовпадения диагноза главным образом были связаны с недостаточно информативным материалом ТИАБ, недостаточно типичной морфологией опухолевых клеток.

Характерные цитологические признаки медуллярного рака:

- обильный клеточный состав;
- клетки расположены разрозненно, а также в виде солидных и трабекулярных структур;
- три вида клеток: мелкие округлые, крупные полигональные и веретенообразные;
- полиморфизм клеточных элементов может быть выражен в разной степени: от мономорфного варианта до полиморфноклеточных форм;
- ядра клеток округлой и овальной формы, чаще всего расположены эксцентрично, характерны двоядерные, иногда многоядерные клетки;
- встречаются внутриядерные включения, могут присутствовать ядрышки, хроматин многоглыбчатый «пятнистый»;
- цитоплазма клеток от скудной до обильной розовой, часто с азурофильными или эозинофильными гранулами, редко может содержать меланин;
- в 80% наблюдений отмечается образование амилоида, который при окраске по Паппенгейму, в отличие от коллоида, имеет розовый цвет, а при окраске по Конго-рот дает оранжевое окрашивание.

[Endocr Pract.](#) 2013 Nov-Dec;19(6):920-7. doi: 10.4158/EP13143.OR.

Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone.

[Essig GF Jr](#), [Porter K](#), [Schneider D](#), [Debora A](#), [Lindsey SC](#), [Busonero G](#), [Fineberg D](#), [Fruci B](#), [Boelaert K](#), [Smit JW](#), [Meijer JA](#), [Duntas L](#), [Sharma N](#), [Costante G](#), [Filetti S](#), [Sippel RS](#), [Biondi B](#), [Topliss DJ](#), [Pacini F](#), [Maciel RM](#), [Walz PC](#), [Kloos RT](#).

Abstract

OBJECTIVES:

To evaluate the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) to preoperatively diagnose medullary thyroid cancer (MTC) among multiple international centers and evaluate how the cytological diagnosis alone could impact patient management.

METHODS:

We performed a retrospective chart review of sporadic MTC (sMTC) patients from 12 institutions over the last 29 years. FNAB cytology results were compared to final pathologic diagnoses to calculate FNAB sensitivity. To evaluate the impact of cytology sensitivity for MTC according to current practice and to avoid confounding results by local treatment protocols, changes in treatment patterns over time, and the influence of ancillary findings (e.g., serum calcitonin), therapeutic interventions based on FNAB cytology alone were projected into 1 of 4 treatment categories: total thyroidectomy (TT) and central neck dissection (CND), TT without CND, diagnostic hemithyroidectomy, or observation.

RESULTS:

A total of **313 patients** from 4 continents and 7 countries were included, **245 of whom underwent FNAB. FNAB cytology revealed MTC in 43.7% and possible MTC in an additional 2.4%**. A total of 113 (46.1%) patients with surgical pathology revealing sMTC had FNAB findings that supported TT with CND, while 37 (15.1%) supported TT alone. In the remaining cases, diagnostic hemithyroidectomy and observation were projected in 32.7% and 6.1%, respectively.

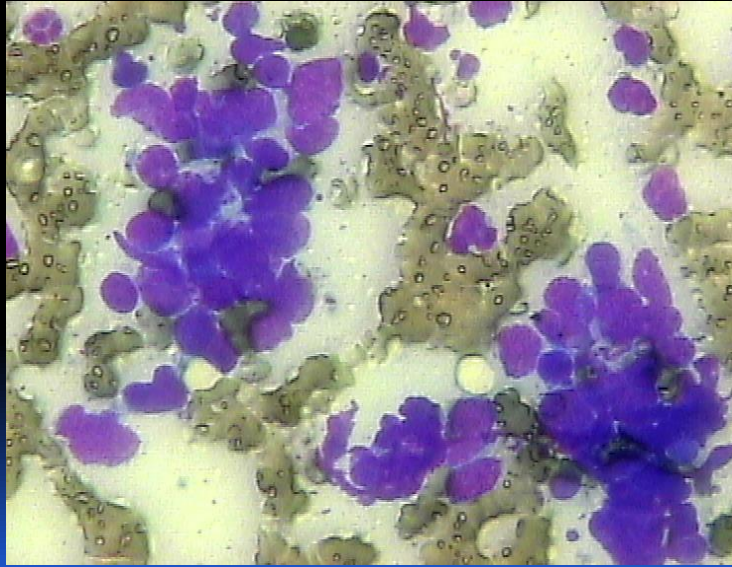
CONCLUSION:

FNAB is an important diagnostic tool in the evaluation of thyroid nodules, but the low sensitivity of cytological evaluation alone in sMTC limits its ability to command an optimal preoperative evaluation and initial surgery in over half of affected patients.

PMID:23757627 DOI:[10.4158/EP13143.OR](#)

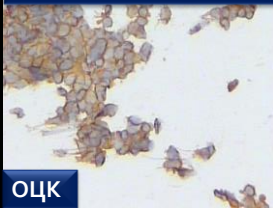
Из 313 пациентов со спорадическим медуллярным раком ЩЖ 245 были подвергнуты ТИАБ на дооперационном этапе. **Цитологическое исследование выявило 43,7% медуллярных карцином, подозрение было высказано еще в 2,4% наблюдений.**

Цитологическое заключение: клеточный состав следует дифференцировать между метастазом МКР, мелкоклеточным вариантом медуллярного рака и лимфомой.

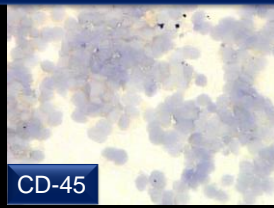


ИЦХ заключение: медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный вариант.

Гистологическое заключение: медуллярный (С-клеточный) рак из мелких клеток



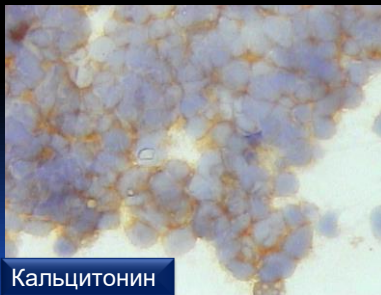
ОЦК



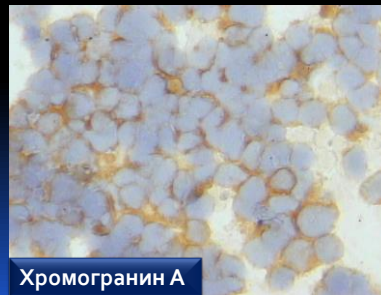
CD-45



Тиреоглобулин



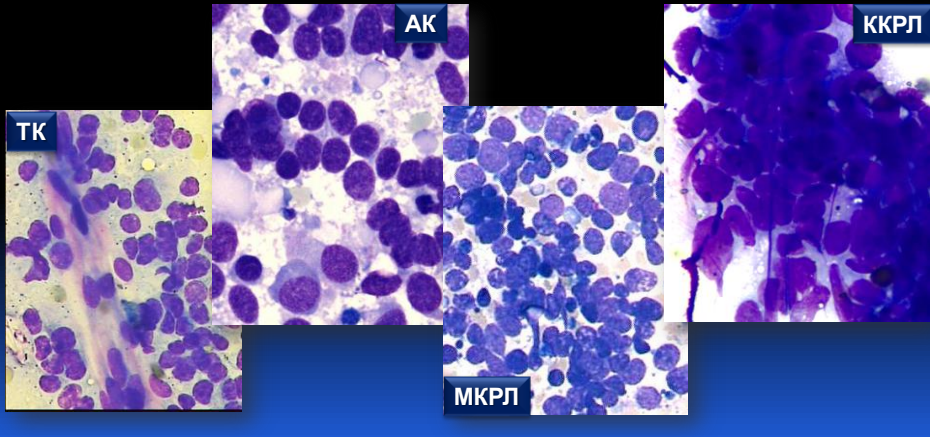
Кальцитонин



Хромогранин А

Цитологический метод в выявлении НЭО:

- Чувствительность = 82,5%
- Специфичность = 37%
- Точность = 78,7%



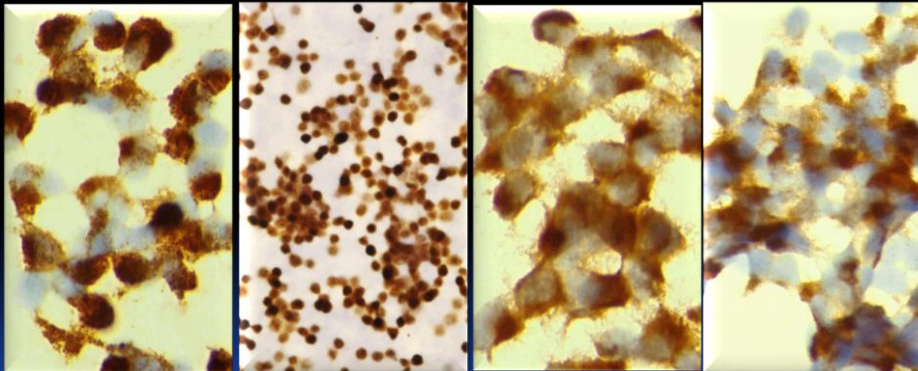
Иммуноцитохимические исследования

Было проведено 30 ИЦХ исследований

НЭО
– 27 (90%)

Опухоль другого
генеза
– 1 (3,3%)

Материал
неинформативен
– 2 (6,7%)



Хромогранин А

Ki67

Синаптофизин

CD56 (NCAM1)

Иммуноцитохимические маркеры

Синаптофизин (Syn)		
Хромогранин А (CgA)		
Ki67		
CD56/NCAM1		

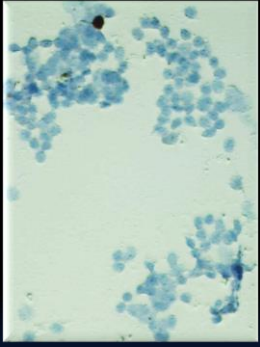
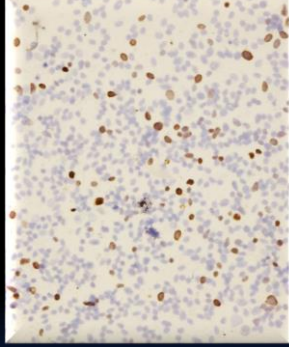
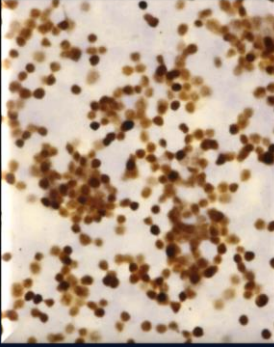
НЭО G2 (Атипичский карциноид)

Определение органной принадлежности первичной опухоли

ЦК7+ ЦК20+	ЦК7+ ЦК20-	ЦК7- ЦК20+	ЦК7- ЦК20-	
Переходно-клеточный рак (p63)	АК легкого (TTF1)	АК кишки (Cdx2)	Почечно-клеточный рак (TFE3)	Синаптофизин (+)
АК ВПЖВП (Dpc4/SMAD4 ISL-1 (Insulin gene enhancer protein), PDX1)	АК молочной железы (ER;PR)		Гепатоцеллюлярный рак (АФП)	CD56 +
АК желудка	Серозный рак яичников (WT1)		Рак простаты (AR)	хромогранина А (+)
	Мезотелиома (WT1)			

NEO & Grade (<i>ENETs</i>)		
Grade	Митозы	Индекс Ki67
G1	<2/10 H.P.F.	≤2%
G2	2-20/10 H.P.F.	3-20%
G3	>20/10 H.P.F.	>20%

H.P.F.- high power field=2mm² 40 полей зрения в областях наибольшей митотической активности
 Ki67 –MIB-1: процент при учете 2000 клеток в областях наибольшей пролиферативной активности

NEO & Grade (<i>ENETs</i>)		
G1	G2	G3
		
≤2%	3-20%	>20%

Ki67 –MIB-1: процент при учете 2000 клеток в областях наибольшей пролиферативной активности

[Neuroendocrinology](#). 2018;106(2):158-166. doi: 10.1159/000477213. Epub 2017 May 12.

Accuracy of Pancreatic Neuroendocrine Tumour Grading by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration: Analysis of a Large Cohort and Perspectives for Improvement.

[Boutsen L](#), [Jouret-Mourin A](#), [Borbath I](#), [van Maanen A](#), [Weynand B](#).

INTRODUCTION:

Since the WHO Classification of Tumours of the Digestive System has been published in 2010, resected pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs) are graded as grade 1 (G1), grade 2 (G2) or grade 3 (G3) using the Ki67 labelling index (Ki67-LI). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) is often used for diagnosis, but few studies have assessed its value for grading.

AIMS:

The aims of this study were to compare the Ki67-LI obtained by cytological grading (cG) with that obtained by histological grading (hG) and to assess (1) the influence of tumour size and the number of counted cells on FNA grading as well as (2) the overall survival (OS) and progression-free survival based on cG.

MATERIALS AND METHODS:

EUS-FNA was performed for 102 pNETs (57 resected). cG (200 cells counted) was done on all FNAs. For 29 FNAs, >2,000 cells were counted (14 resected). A comparison was made between hG and cG for the 57 resected patients. Patients were followed up until June 2016.

RESULTS:

cG was consistent with hG in 39 of 57 patients with a concordance rate of 72% using a Ki67-LI cut-off of 5% for G1/G2. For Ki67-LI absolute values, the correlation was $r = 0.443$ and increased to $r = 0.824$ ($p < 0.001$) when only FNAs with >2,000 cells were counted. Twenty-one of 22 pNETs <2 cm had the same grading on cG and hG, whereas grading was discordant for 15 of 16 pNETs >2 cm. Thirty-eight patients died after 70.5 months of follow-up. OS for the whole cohort was 235 months and differed between cG1 (235 months), cG2 (36.3 months) and cG3 (10.9 months).

CONCLUSION:

cG of pNETs is more accurate when tumours measure <2 cm and more cells are counted on FNA. Discrepancies are seen between G2 tumours which are often considered G1 on FNA due to tumour heterogeneity. EUS-FNA is valuable to distinguish between patients with good (cG1) and poor (cG3) prognosis.

KEYWORDS:

Цитологическая и гистологическая оценка степени злокачественности НЭО ПЖЖ совпала в 72% наблюдений (39 из 57) – за пограничное значение Ki67 между G1 и G2 было принято 5%. Наиболее точной цитологическая оценка Ki67 оказалась для опухолей размером <2см (совпадение в 21 из 22 случаев). **Основные различия приходятся на долю G2 опухолей.** Оценка дооперационного материала позволяет выделить группы пациентов с благоприятным (G1) и неблагоприятным (G3) прогнозом.

[Virchows Arch](#). 2014 Jul;465(1):49-55. doi: 10.1007/s00428-014-1585-7. Epub 2014 May 8.

Ki-67 cytological index can distinguish well-differentiated from poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative cytohistological study of 53 cases.

[Carliinfante G](#), [Baccarini P](#), [Berretti D](#), [Cassetti T](#), [Cavina M](#), [Conigliaro R](#), [De Pellegrin A](#), [Di Tommaso L](#), [Fabbri C](#), [Fornelli G](#), [Frasoldati A](#), [Gardini G](#), [Losi L](#), [Maccio L](#), [Manta R](#), [Pagano N](#), [Sassatelli R](#), [Serra S](#), [Camellini L](#).

Abstract

The Ki-67 labeling index has been found to bear prognostic significance in gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs), and it was recently incorporated in NET histological grading. Nevertheless, a reliable preoperative determination of NET grading could be useful in clinical practice. The aim of this study is to compare the results of Ki-67 labeling index, as measured on cytological samples and on surgical specimens of patients with pancreatic NETs (P-NETs). We also investigated whether concordance might be improved, using a 5% (instead of 2%) cutoff value for defining G2 tumors. We retrospectively identified **48 consecutive patients with 53 P-NETs**, from our five institutions, and we measured Ki-67 labeling index on their cytological samples and surgical specimens. **The traditional 2% and the alternative 5% cutoff values were used to classify G2 tumors.** The concordance rate between **cytological and histological grading was 46/53 (86.8%)**, weighted κ statistic 0.77; 95% confidence interval (95% CI) 0.60-0.94. No cases of cytological G1-G2 NETs were upgraded to G3 neuroendocrine carcinoma (NEC) at histological grading. **Cytology was found to be highly specific in the diagnosis of both G2 (94.1%; 95% CI 80.3-99.3) and G3 tumors (100.0%; 95% CI 92.8-100), but the sensitivity was poor for G2 NETs (66.7%; 95% CI 38.4-88.2) and high for the prediction of G3 NECs (100%; 95% CI 39.8-100.0).** **When the 5% cutoff value was adopted, concordance rate was 49/53 (92.4%)**, weighted κ 0.82; 95% CI 0.64-1.00. In conclusion, **Ki-67 cytological expression can distinguish well-differentiated (both G1 and G2) from poorly differentiated P-NETs**, and it may be useful for their preoperative classification.

PMID:24807732 DOI:10.1007/s00428-014-1585-7

Был цитологически и гистологически оценен материал 48 пациентов с 53 образцами НЭО ПЖЖ. В качестве пограничного значения Ki67 между G1 и G2 НЭО был принят традиционный порог в 2%, а также альтернативный – 5%. **Совпадение в градировании НЭО наблюдалось в 86,8% случаев** (46 из 53) при пороге в 2% и 92,4% при пороге в 5%. При этом ни один из случаев, градированных цитологически как G1-G2, не был переоценен гистологически как G3, что позволяет уверенно **использовать цитологический метод для выделения группы пациентов с неблагоприятным (G3) прогнозом.** В выявлении G2 и G3 НЭО ПЖЖ цитологический метод показал высокую специфичность (94,1% и 100% соответственно), а также высокую предиктивную значимость в отношении G3 (100%), однако чувствительность в выявлении G2 опухолей была низкой – 66,7%.



Благодарим за внимание!