

Комплексная морфологическая диагностика патологии поджелудочной железы по материалам ЭндосУЗИ-ТАБ



Василева О.Л.¹, Воробьев С.Л.¹, Кораблина И.М.¹, Лобач С.М.², Солоницын Е.Г.³, Шестопалова Т.М.¹
 Национальный центр клинической морфологической диагностики¹
 Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова²
 ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова»³
 Санкт-Петербург




Region	Males	Females
Moldova	9.9	5.8
Eastern Europe	9.5	7.2
Northern America	8.7	6.5
Southern Europe	8.6	5.9
Northern Europe	8.2	6.4
Australia/New Zealand	7.4	6.4
Eastern Asia	7.0	4.8
Micronesia/Polynesia	6.8	3.6
Western Asia	5.9	3.9
South America	5.4	4.4
Southern Africa	5.0	3.3
Caribbean	4.6	3.7
Central America	3.6	3.5
Northern Africa	3.5	2.1
Melanesia	2.8	1.9
Middle Africa	2.7	1.8
South-Eastern Asia	2.7	1.7
Western Africa	2.4	1.9
Eastern Africa	1.4	1.4
South Central Asia	1.1	1.0

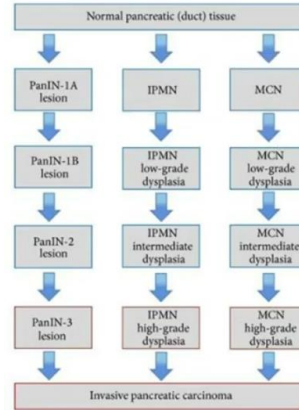
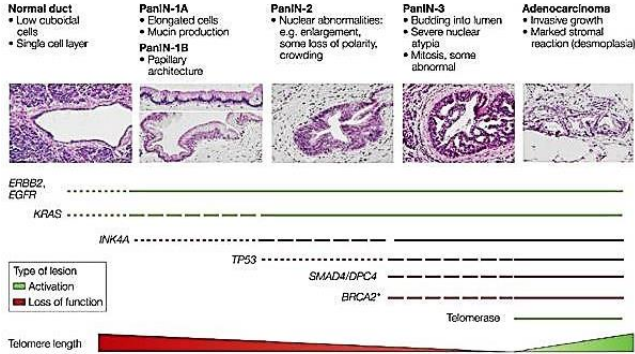
Диаграмма заболеваемости раком поджелудочной железы у обоих полов во всем мире, Globocan, 2018.

- Аденокарцинома поджелудочной железы занимает 14 место по распространенности и 7 место по смертности от рака в мире.
- Согласно прогнозам аденокарцинома поджелудочной железы в некоторых регионах мира станет второй по значимости причиной смерти к 2030 году.
- Болезнь часто выявляется на поздней стадии, что способствует плохой пятилетней выживаемости, составляющей 2-9%.
- Только 20% пациентов с раком поджелудочной железы имеют хирургически резектируемое заболевание во время его выявления.

Растущая заболеваемость и низкие показатели выживаемости подчеркивают необходимость разработки методов раннего выявления этой патологии.



Аденокарцинома поджелудочной железы развивается после серии пошаговых изменений от нормального протокового эпителия до неопластических поражений и в конечном итоге до инвазивного злокачественного новообразования.

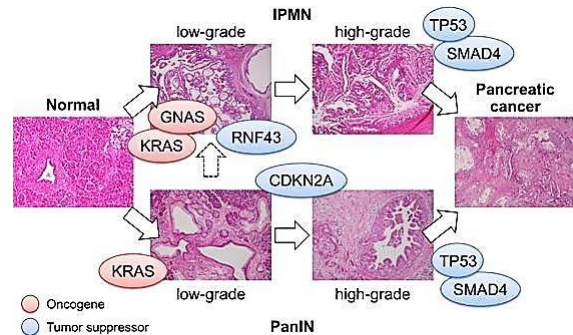


**Цитологические критерии для PANin, IPMN и MCN одинаковые !
 Важно определить степень цитологической атипии (low-grade vs high-grade) !**



Мутационный профиль прогрессии протоковых неоплазий (PanIN, IPMN, MCN)

Lesion	Driver gene	Mutation prevalence (%)	Common alterations
Low-grade PanIN	KRAS	>90	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	p16/CDKN2A	0-12	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	<5	Misense mutation/LOH
High-grade PanIN	KRAS	>85	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	p16/CDKN2A	18	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	10-15	Misense mutation/LOH
Low-grade IPMN	KRAS	43-89	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	GNAS	41-77	Misense mutation (codon 201)
	RNF43	10	Inactivating mutation/LOH
	p16/CDKN2A	<5	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	<5	Misense mutation/LOH
High-grade IPMN	KRAS	34-71	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	GNAS	42-72	Misense mutation (codon 201)
	RNF43	25-75	Inactivating mutation/LOH
	p16/CDKN2A	0-15	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	18-20	Misense mutation/LOH
Low-grade MCN	KRAS	3-26	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	GNAS	0	Misense mutation (codon 201)
	RNF43	12	Inactivating mutation/LOH
	p16/CDKN2A	0-14	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	0	Misense mutation/LOH
High-grade MCN	KRAS	50-100	Misense mutation (codons 12, 13, 61)
	GNAS	0	Misense mutation (codon 201)
	RNF43	25	Inactivating mutation/LOH
	p16/CDKN2A	50-59	Inactivating mutation/LOH, homozygous deletion, promoter hypermethylation
	TP53	0	Misense mutation/LOH



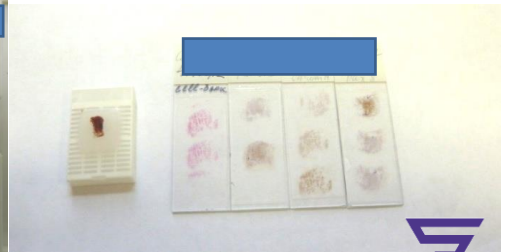
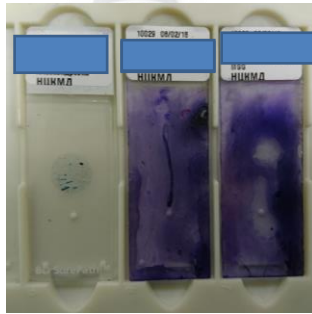
Алгоритм морфологического исследования материала ТАБ Эндоскопической поджелудочной железы (опыт НЦКМД)

Традиционное (жидкостное) цитологическое исследование: окраска МГГ, Папаниколау, ЖЦ ВД

Клеточный блок

Иммуногистохимическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование (K-RAS)



Условия для достоверного морфологического заключения



Quality FNA



Quality specimen

High cellularity
Cells representative of the lesion
Quality preparations




Quality interpretation


Training of interpreter
Experience of interpreter
Team approach to diagnosis


Pancreatic CytoHistology. M.Pitman et al, 2016





20th International
Congress of Cytology






5-9 May 2019 - Sydney, Australia
Cytology at the Molecular Frontier
www.cytology.com.au/20th-international-congress-of-cytology

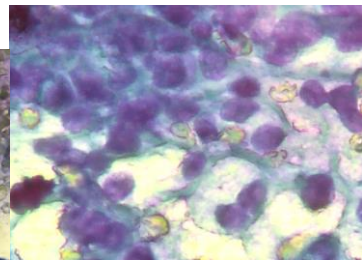
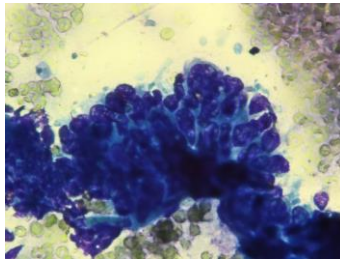
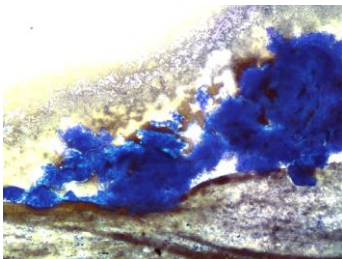
EUS FNA and Surgical Specimens in the Integrated Morphological Diagnostics of Malignant Mucinous Pancreatic Neoplasia with Heterogenous Features
Case report

S. L. Vorobjev¹, E.G. Solonitzin¹, I.M. Korablina¹, O.L. Vasiljeva¹, I.P. Shabalova²

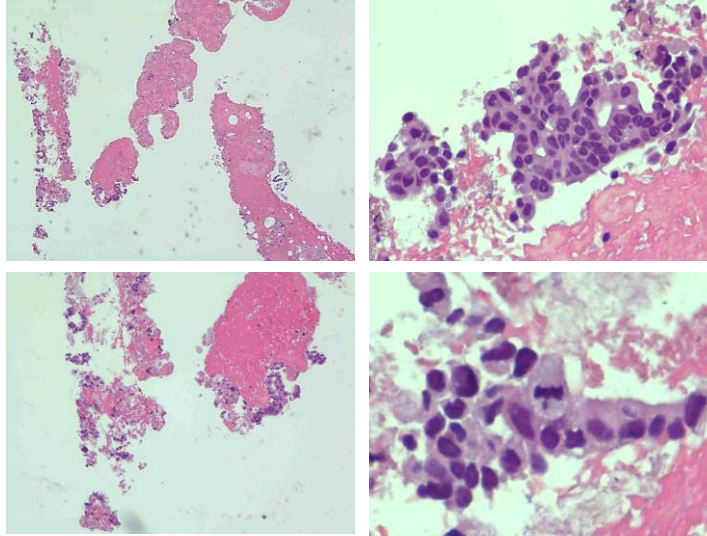
¹ National Centre of Clinical Morphological Diagnostics (NCMD), Saint-Petersburg, Russian Federation
² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation



**Case 1. Ж, 69. Опухоль головки поджелудочной железы, 4,5 см
Несложная традиционная цитология: низкодифференцированная протоковая карцинома поджелудочной железы**



Case 2. М, 59 лет. ЭндоУЗИ-ТАБ опухоли поджелудочной железы, 2 см. Клеточный блок, окраска гематоксилин-эозин.



**Направление на морфологическое исследование материала ТАБ
Эндо-УЗИ поджелудочной железы**



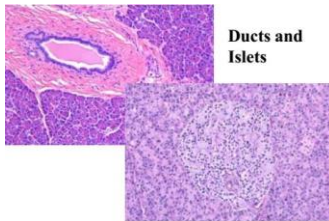
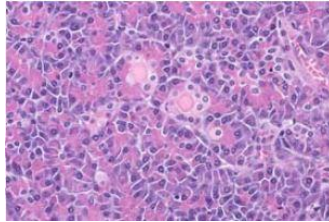
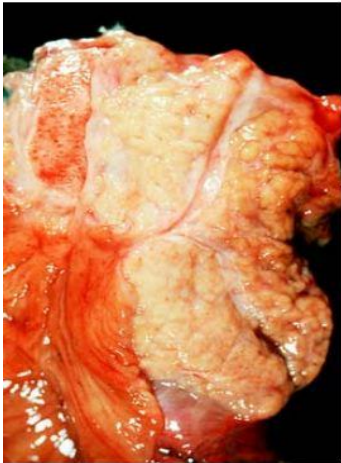
Cytology Interpretation

- Multimodal Approach
 - Clinical Information
 - Patient age and gender
 - Symptoms
 - Past medical history
 - Radiological Information
 - Location of mass in the pancreas (and thus organ traversed for EUS)
 - Mass characteristics
 - Solid or cystic
 - » Size, contours, invasion
 - » Cyst structure: uni- or multilocular; thick/thin wall, Ca⁺⁺, nodule/mass in the wall
 - » Gross cyst contents: thick, viscous, thin, water, clear, brown
 - Ancillary tests: CEA, amylase, molecular analysis

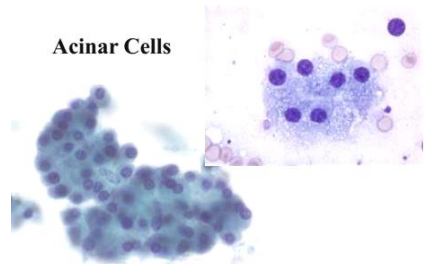
Pancreatic CytoHistology. M.Pitman et al, 2016



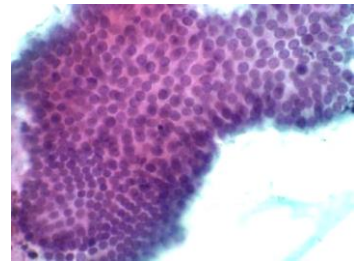
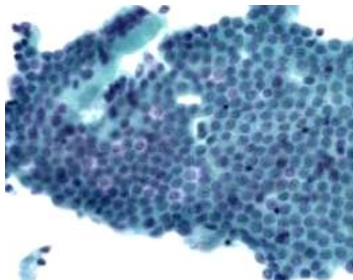
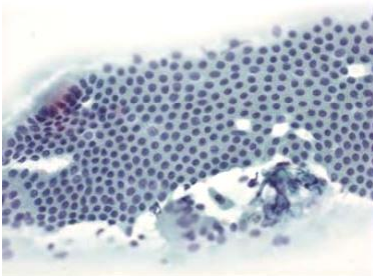
Макро-, микро-, цитонорма поджелудочной железы



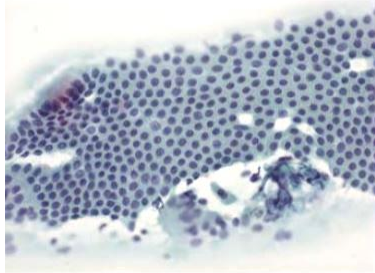
Acinar Cells



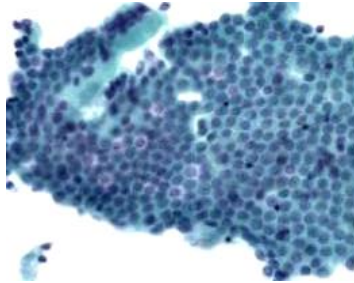
Угадайте с 1 раза - где протоковый эпителий поджелудочной железы?



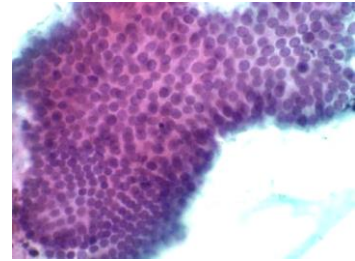
Угадайте с 1 раза - где протоковый эпителий поджелудочной железы?



«Гастритическая» контаминация



«Дуоденальная» контаминация



Панкреатическая НЕ контаминация

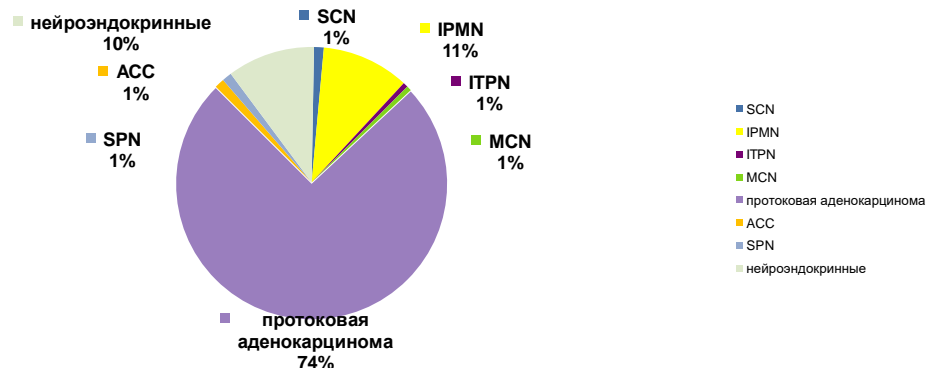


Benign epithelial tumours and precursors		Pancreatic neuroendocrine neoplasms	
8441/0	Serous cystadenoma NOS	8150/0	Pancreatic neuroendocrine microadenoma
	Macrocytic (oligocystic) serous cystadenoma	8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
	Solid serous adenoma	8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
	Von Hippel-Lindau syndrome-associated serous cystic neoplasm	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
	Mixed serous-neuroendocrine neoplasm	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8441/3	Serous cystadenocarcinoma NOS	8150/3	Pancreatic neuroendocrine tumour, non-functioning
8148/0	Glandular intraepithelial neoplasia, low grade		Oncocytic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
8148/2	Glandular intraepithelial neoplasia, high grade		Pleomorphic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
8453/0	Intraductal papillary mucinous neoplasm with low-grade dysplasia		Clear cell neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
8453/2	Intraductal papillary mucinous neoplasm with high-grade dysplasia		Cystic neuroendocrine tumour, non-functioning pancreatic
8453/3	Intraductal papillary mucinous neoplasm with associated invasive carcinoma		
8455/2*	Intraductal oncocytic papillary neoplasm NOS		
8455/3*	Intraductal oncocytic papillary neoplasm with associated invasive carcinoma		
8503/2	Intraductal tubulopapillary neoplasm		
8503/3	Intraductal papillary neoplasm with associated invasive carcinoma		
8470/0	Mucinous cystic neoplasm with low-grade dysplasia		
8470/2	Mucinous cystic neoplasm with high-grade dysplasia		
8470/3	Mucinous cystic neoplasm with associated invasive carcinoma		
Malignant epithelial tumours		Functioning pancreatic neuroendocrine tumours	
8500/3	Duct adenocarcinoma NOS	8151/3*	Insulinoma
8480/3	Colloid carcinoma	8153/3*	Gastrinoma
8490/3	Poorly cohesive carcinoma	8155/3*	VIPoma
8490/3	Signet-ring cell carcinoma	8152/3*	Glucagonoma
8510/3	Medullary carcinoma NOS	8156/3*	Somatostatinoma
8560/3	Adenosquamous carcinoma	8158/3	ACTH-producing tumour
8576/3	Hepatoid carcinoma	8241/3	Enterochromaffin-cell carcinoid
8014/3	Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	8241/3	Serotonin-producing tumour
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS	8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8035/3	Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells	8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
		8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
		8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MINEN)
8550/3	Acinar cell carcinoma	8154/3	Mixed acinar–endocrine carcinoma
8551/3	Acinar cell cystadenocarcinoma	8154/3	Mixed acinar–neuroendocrine carcinoma
8154/3	Mixed acinar–neuroendocrine carcinoma	8154/3	Mixed acinar–endocrine–ductal carcinoma
8154/3	Mixed acinar–endocrine–ductal carcinoma		
8552/3	Mixed acinar–ductal carcinoma		
8971/3	Pancreatoblastoma		
8452/3	Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas		
	Solid pseudopapillary neoplasm with high-grade carcinoma		

Классификация опухолей поджелудочной железы ВОЗ 2018 (Digestive system tumours 5th edition)



Всего в НЦКМД с 2013 года было исследовано 268 пунктов образований поджелудочной железы после ЭУС-ТАБ, из них неоплазии составили 174 случая.



По данным классификации ВОЗ почти 90% новообразований поджелудочной железы у взрослых являются инвазивными протоковыми аденокарциномами. Кистозные и внутрипротоковые неоплазии составляют 4-5%, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы составляют 8-4%, а ацинаро-клеточный рак и другие редкие новообразования составляют оставшиеся 2-3%.

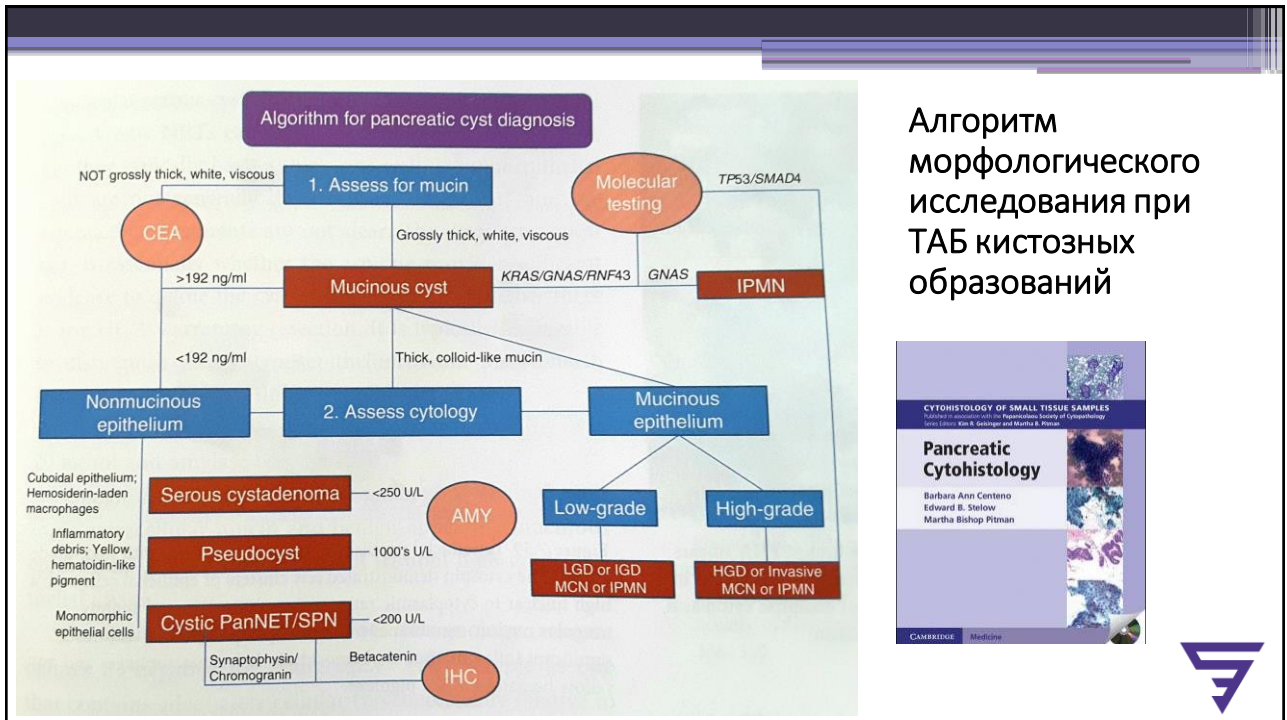


Протоковые неоплазии - 136 случаев.

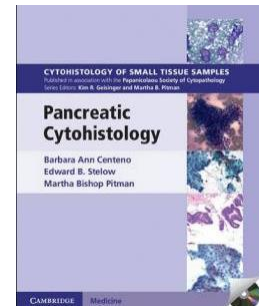


- Общее количество проведенных исследований распределилось между мужчинами и женщинами поровну (М:Ж 134:134)
- Возраст пациентов мужского пола от 25 до 88 лет
- Возраст пациентов женского пола от 25 до 87 лет

Пол	Неоплазии, количество случаев	Протоковые карциномы, %	Прочие неоплазии, %
мужчины	84	76	24
женщины	90	60	40



Алгоритм морфологического исследования при ТАБ кистозных образований



Солидные «опухоли»

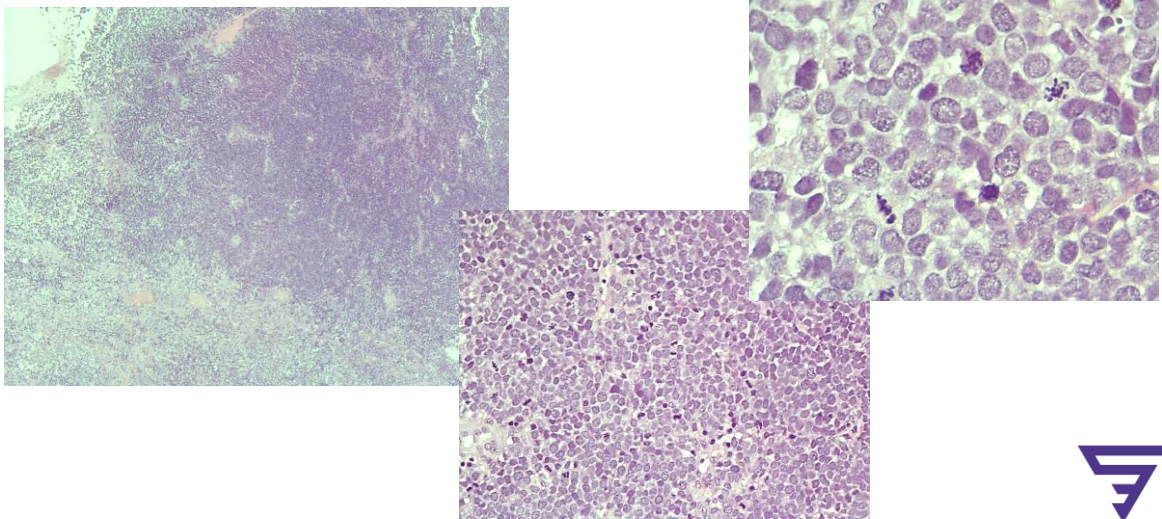
- **Морфологические характеристики:** высокая клеточность, однотипные ядра, в основном не структурированный клеточный паттерн, васкуляризация.

Дифференциальный диагноз:

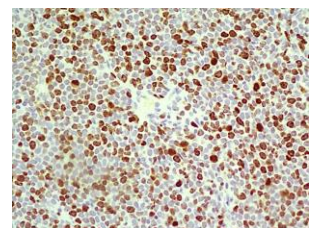
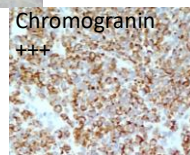
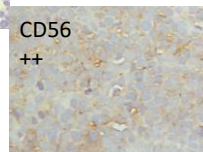
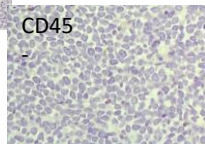
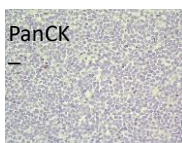
- **DPC**
- **NET**-нейроэндокринная структурность, CD56, synaptophysin, chromogranin, глобулы
- **ACC**-ацинарная дифференцировка, Trypsin, chymotrypsin, bcl10
- **SPN**- солидный паттерн, b-catenin, PR, AR, SOX11, AMACR, LEF1, TFE3, CD99 (dot like pattern!), гомогенные глобулы
- **Pancreablastoma**
- **Очаговый панкреатит, в т.ч. IgG4-связанный**



Case 3. Солидная опухоль головки поджелудочной железы, 7 см, с очаговыми некрозами; лапаротомия, эксцизионная биопсия



Case 3. Солидная опухоль головки поджелудочной железы, 7 см, с очаговыми некрозами; лапаротомия, эксцизионная биопсия, ИГХ



Индекс пролиферативной активности Ki67 – 65%

ИГХ профиль:
PanCK –
CD45-
Synaptophysin –
CD56 ++
Chromogranin +++



WHO 2017 Grading System

TABLE 1

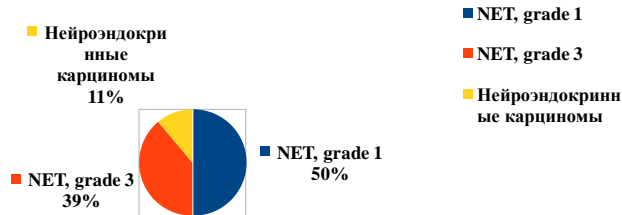
World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67 index*	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

* Ki67 index is based on at least 500 cells in areas of higher nuclear labeling ("hot spots"); mitoses in 50 high power fields (HPF, 0.2mm²) in areas of higher density and expressed per 10 HPF (2.0 mm²); the final grade based on which ever index (mitotic rate or Ki67) places the tumor in the highest grade category. For assessing Ki67, casual visual estimation ("eyeballing") is not recommended; manual counting of printed images is suggested [25412850].

Панкреатические нейроэндокринные неоплазии, опыт НЦКМД



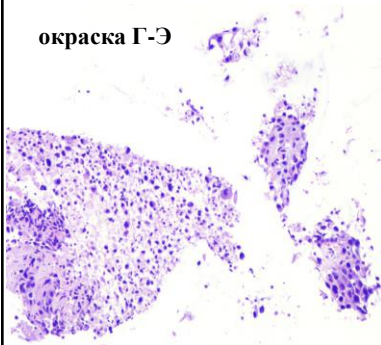
- Изменения в пятом издании Классификации опухолей ВОЗ в классификации нейроэндокринных неоплазии основаны на принятой системе классификации ВОЗ для NEN в 2018 году.
- Эта классификация отделяет хорошо дифференцированные новообразования (нейроэндокринные опухоли NETs) от плохо дифференцированных новообразований (нероэндокринные карциномы NECs) и определяет, что нероэндокринные опухоли NETs можно разделить на low grade, intermediate grade, high grade на основе параметров, предложенных для гастроэнтеропанкреатических NETs Европейским обществом нейроэндокринных опухолей (ENETS).



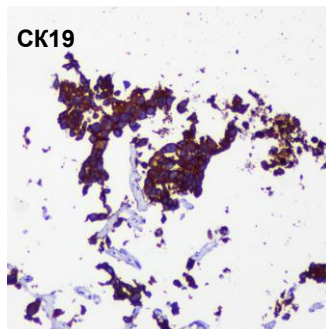
Подтипы протоковой аденокарциномы теперь включают микропапиллярную карциному, которая имеет особенно агрессивное клиническое течение.

Case 4. Ж, 71 лет. ЭндоУЗИ-ТАБ опухоли головки ПЖ (2см)

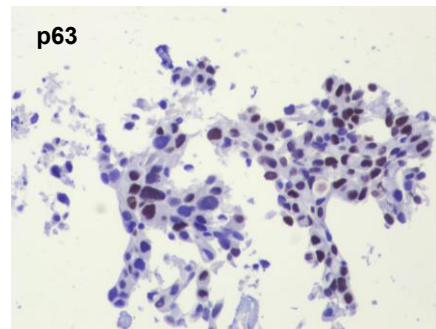
Клеточный блок, окраска Г-Э, ИГХ. Аденосквамозная карцинома.



окраска Г-Э



CK19



p63



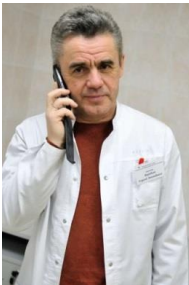
Выводы:

современная диагностика патологии поджелудочной железы - ЭТО:

- Понимание необходимости мультидисциплинарного подхода
- Исключение в диагностике патологии поджелудочной железы проведения лишь традиционного цитологического исследования
- Особые сложности отмечаются при интерпретации материала кистозных неоплазий (кистозных патологических процессов), в первую очередь - с муцинозной дифференцировкой эпителия (MCN, IPMN)
- Решающим становятся опыта специалиста и оснащение при проведении Эндо-УЗИ, а также опыта (специализация) патолога (цитопатолога); возможность оценки процесса супервайзером (вторым специалистом)
- Комплексные морфологические исследования материала ЭндоУЗИ-ТАБ (в т.ч. поджелудочной железы) относятся к специализированной морфологической диагностике, требуют стандартизации и закрепления в качестве рекомендаций (гайдлайнов) по ведению пациентов с патологией поджелудочной железы



С благодарностью за возможность выступить и внимание



Сергей
Воробьев



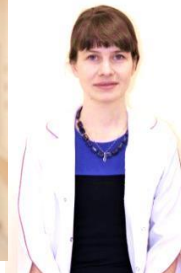
Инна
Кораблина



Евгений
Солоницын



Сергей
Лобач



Ольга
Василева



Татьяна
Шестопалова

<http://ncmd.ru/>

