



Московский
клинический
научный центр

Научно-практическая конференция «Рак легкого» -
г. Москва, 19 ноября 2021 год

Нейроэндокринные новообразования легкого

А.В. Максименко



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



- История изучения нейроэндокринных опухолей началась в 1907 г., когда немецкий патологоанатом S. Oberndorfer описал своеобразные опухоли тонкой кишки, назвав их «карциноиды» (нем: *Karzinoide*).
- В 1914 г. А. Gosset и Р. Masson предположили, что карциноидные опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток (клеток Кульчицкого), на основании окрашивания серебром.
- В 1938 г. F. Feurter впервые высказал предположение о том, что в эпителиальной выстилке дыхательных путей имеются клетки с эндокринной функцией.
- К середине XX века стало очевидным, что карциноиды могут метастазировать.
- Современные представления о НЭО начали формироваться в конце 1960-х гг., когда английский патологоанатом A.G. Pearse открыл APUD-систему.



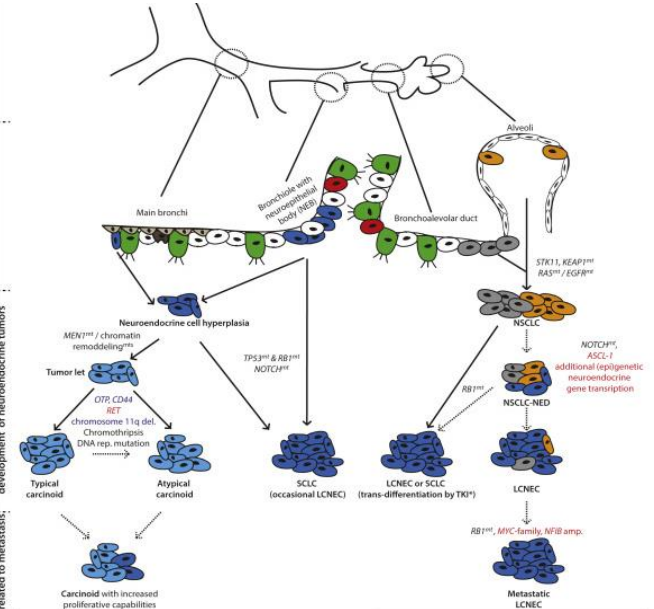
Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



- Нейроэндокринные новообразования легких составляют 27,4% от всех НЭН различных локализаций.
- НЭНЛ составляют 19% от всех злокачественных опухолей легкого.
- Структура НЭНЛ:
 - 2-5% Типичный карциноид
 - 0,2-0,5% Атипичный карциноид
 - 16% Крупноклеточный нейроэндокринный рак
 - 79% Мелкоклеточный рак легкого

Location in the airways
Cell types present in specific areas
Molecular alterations related to the development of neuroendocrine tumors
Alterations likely related to metastasis



Journal of Thoracic Oncology. 2018 June; 13(6):752-766



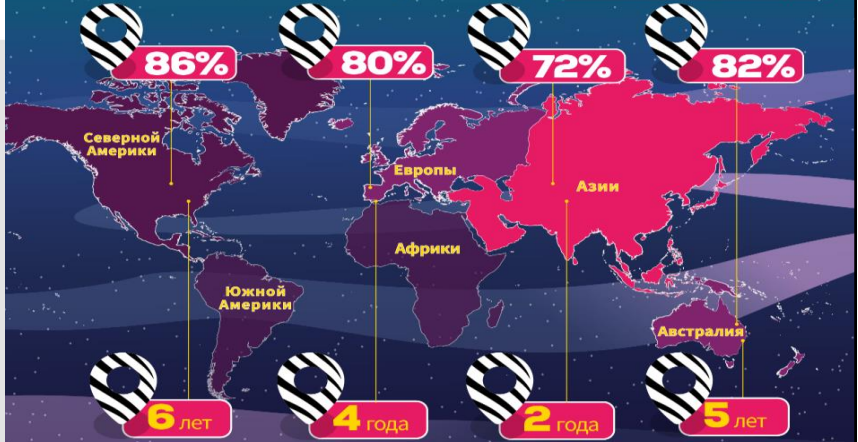
Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknsc.ru



Число новых случаев нейроэндокринных новообразований в мире на 100 000 населения в год :

- В США **6,98**
- В ЕС **2,6**
- В РФ **0,11**

Пациенты с неправильным диагнозом, у которых диагноз не был поставлен в течение одного года: **81% во всем мире**



От появления первых симптомов до постановки диагноза в среднем проходит 5 лет



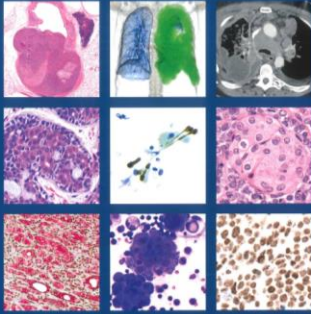
Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknsc.ru



WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Thoracic Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Преинвазивные нейроэндокринные поражения легких

8040/0 Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого

Нейроэндокринные опухоли легкого

8240/3 Карциноидная опухоль, БДУ / нейроэндокринная опухоль, БДУ

8240/3 Типичная карциноидная / нейроэндокринная опухоль 1 степени злокачественности

8249/3 Атипичная карциноидная / нейроэндокринная опухоль 2 степени злокачественности

Нейроэндокринный рак легкого

8041/3 Мелкоклеточный рак

8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак

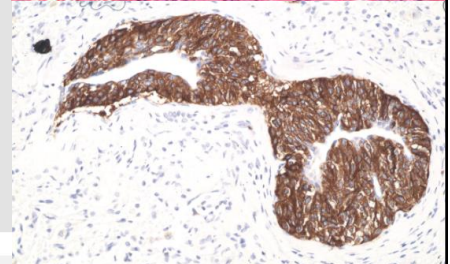
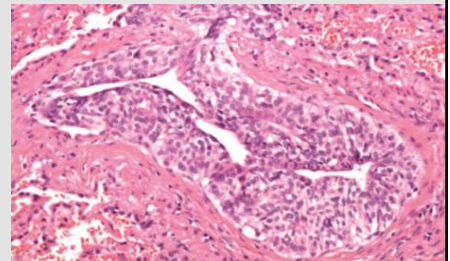
8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8013/3 Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак

Московский
клеточный
научный центрМосква, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого (DIPNECH)

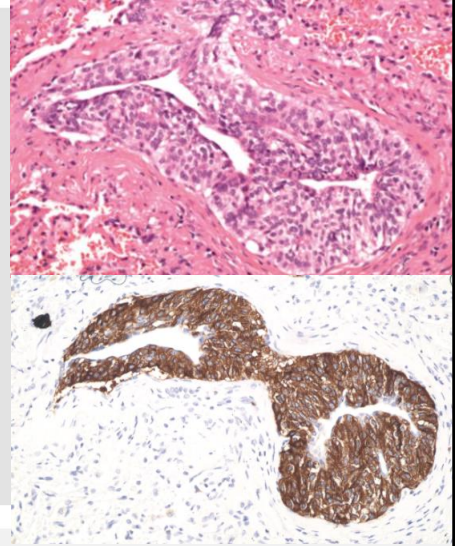
- Это пролиферация легочных нейроэндокринных клеток, которая может ограничиваться слизистой оболочкой дыхательных путей или проникать локально с образованием карциноидных опухолей.
- Обнаруживается в 5,4% резекций легких по поводу типичного или атипичного карциноида.
- Ж:М >10:1.
- Средний возраст: 58 лет.
- Множественные карциноиды в условиях DIPNECH следует рассматривать не как внутрилегочные метастазы, а как независимые первичные опухоли.

Московский
клеточный
научный центрМосква, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого (DIPNECH)

- Наличие отдельных нейроэндокринных клеток или клеточных агрегатов (≥ 5) в слизистой оболочке бронхиол без проникновения за пределы базальной мембраны.
- DIPNECH необходимо дифференцировать от локальной реактивной гиперплазии нейроэндокринных клеток, связанной с карциноидными опухолями или с гиперплазией / опухолями нейроэндокринных клеток, вторичной по отношению к заболеваниям легких.
- DIPNECH следует отличать от гиперплазии нейроэндокринных клеток в младенчестве, которая встречается у детей раннего возраста.



Московский
клинический
научный центр

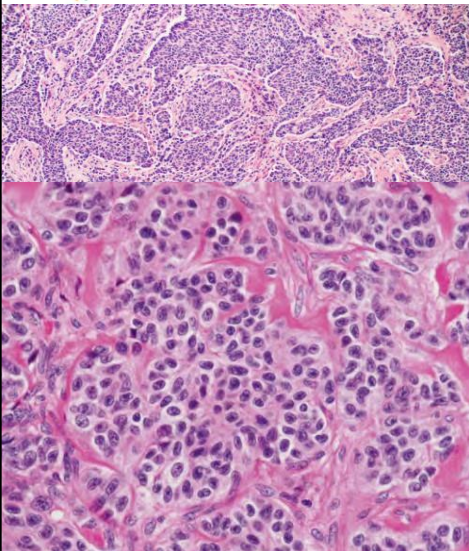
Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mkc.ru



Типичный карциноид

Диагностические критерии:

- Опухоль легкого ≥ 5 мм с нейроэндокринной морфологией (гистоархитектура и цитологические характеристики).
- Число митозов менее 2 / 2 мм² и отсутствуют фокусы некроза.
- Ki67 до 5%.
- Положительная экспрессия TTF1 при периферических опухолях и в основном отсутствие экспрессии при центральных опухолях.



Московский
клинический
научный центр

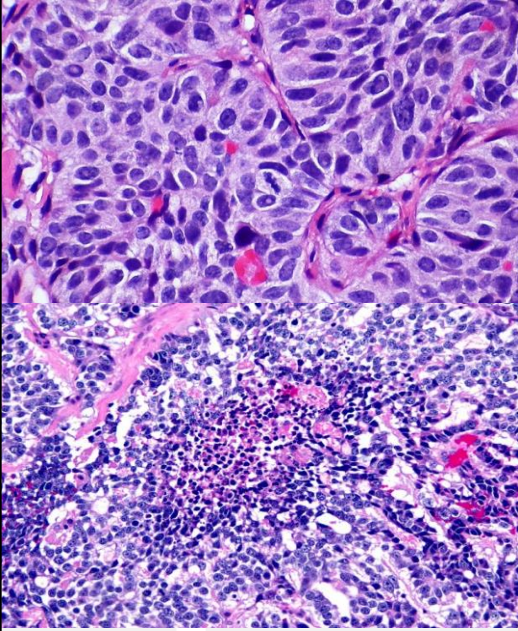
Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mkc.ru



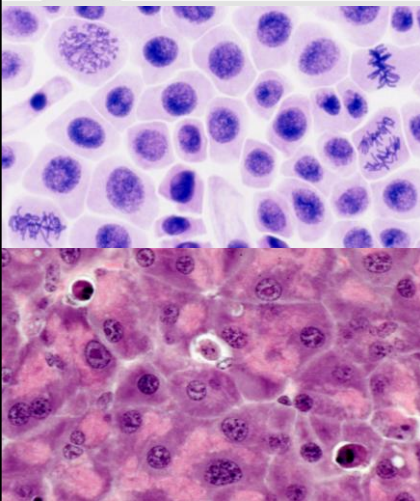
Атипичный карциноид

Диагностические критерии:

- Опухоль легкого с нейроэндокринной морфологией.
- Число митозов **2-10 / 2 мм²** и/или присутствуют фокусы некроза.
- Ki67 до 30%.
- Положительная экспрессия TTF1 при периферических опухолях и в основном отсутствие экспрессии при центральных опухолях.



Рекомендации экспертов ВОЗ по подсчету митозов



- Основные дифференциальные признаки:
 - отсутствие ядерной мембраны
 - отсутствие четкой зоны в центре
 - наличие волосатых, а не треугольных или колючих выступов
 - базофилия окружающей цитоплазмы
- Учитывать следует только достоверные митозы, сомнительные следует исключить из подсчета.
- Количество митозов и наличие или отсутствие некроза должны быть включены в патологоанатомическое заключение.



Рекомендации экспертов ВОЗ по подсчету митозов

- Митозы следует подсчитывать в областях с наибольшей митотической активностью.
- В опухолях, которые находятся рядом с пороговой точкой 2 или 10 митозов / 2 мм^2 , сообщаемое количество митозов должно быть средним числом как минимум в трех наборах по 2 мм^2 .

Микроскоп	FN	D поля зрения при увеличении 400x (мм)	S поля зрения при увеличении 400x (мм ²)
1	18	0,45 мм	0,1590
2	20	0,5 мм	0,1963
3	22	0,55 мм	0,2376
4	26,5	0,66 мм	0,3421



Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Карциноидная опухоль, БДУ



1. При небольших биопсиях.
2. Используется для метастатических карциноидных опухолей легкого.
3. Когда на исследование предоставлены не репрезентативные участки резецированной карциноидной опухоли.
 - В патологоанатомическом заключении рекомендуется при таких ситуациях указывать количество митозов, наличие/отсутствие некроза и индекс Ki-67.

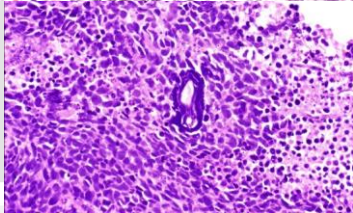
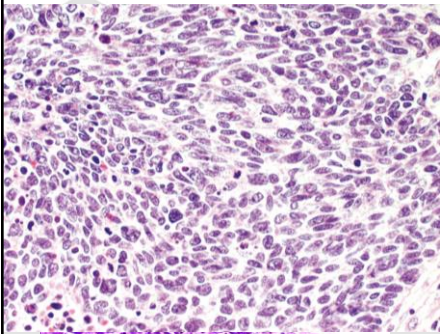


Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Нейроэндокринные карциномы



Мелкоклеточный рак легкого

- Небольшой размер (обычно меньше диаметра 3 маленьких покоящихся лимфоцитов)
- Скучная цитоплазма (высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение)
- Ядрышки отсутствуют
- Высокое количество митозов: > 10 митозов / 2 мм^2 , в среднем 80 митозов / 2 мм^2
- Частые некрозы (часто в больших зонах)
- Ki67 30-100%
- Экспрессия TTF1 (в 70% опухолей)
- Наличие экспрессии нейроэндокринных маркеров

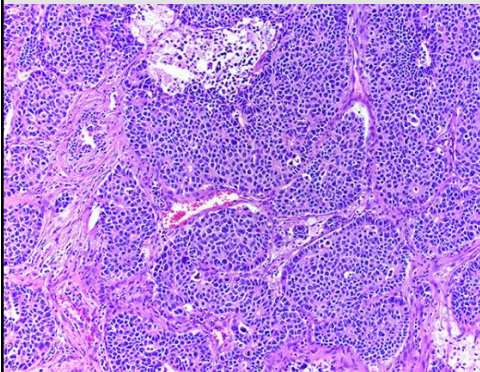


Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



Нейроэндокринные карциномы



Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

- Опухоль с нейроэндокринной морфологией
- Цитологические особенности немелкоклеточного рака, а также большого размера клеток
- Низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение
- Часто заметны крупные ядрышки
- Высокое количество митозов: > 10 митозов / 2 мм^2 , в среднем 70 митозов / 2 мм^2
- Некроз (часто в больших зонах)
- Ki67 30-100%
- Экспрессия TTF1 (в 70% опухолей)
- Наличие экспрессии нейроэндокринных маркеров



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



Комбинированные нейроэндокринные карциномы

- Порядка 25% образцов резекций нейроэндокринных карцином легкого имеют компоненты представленные другими вариантами немелкоклеточных карцином.
- Чаще всего эти компоненты представлены аденокарциномой или плоскоклеточной карциномой.
- В случае мелкоклеточной карциномы легкого в сочетании с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой (но не другим гистологическим типом), второй компонент должен составлять $\geq 10\%$ опухоли.
- Использование терминов MiNEN и MANEC для таких опухолей не рекомендуется.

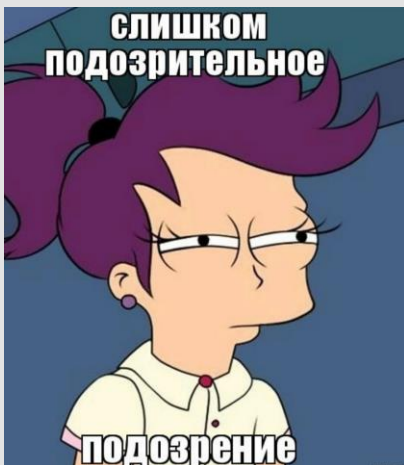


Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Немелкоклеточная карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой



- От 10 до 20% немелкоклеточных карцином легких демонстрируют иммуногистохимические и / или ультраструктурные признаки нейроэндокринной дифференцировки, при этом отсутствует нейроэндокринная морфология при световой микроскопии.
- Иммуногистохимические и / или ультраструктурные признаки нейроэндокринной дифференцировки не показали клинической значимости в поведении опухоли в отличие от нейроэндокринных карцином.
- Не рекомендуется выполнять иммуногистохимическое окрашивание или электронную микроскопию при отсутствии нейроэндокринной морфологии.



Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Modern Pathology
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>

USCAP

ARTICLE



A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal

Guido Rindi¹ · David S. Klimstra² · Behnoush Abedi-Ardekani³ · Sylvia L. Asa⁴ · Frederik T. Bosman⁵ · Elisabeth Brambilla⁶ · Klaus J. Busam² · Ronald R. de Krijger⁷ · Manfred Dietel⁸ · Adel K. El-Naggar⁹ · Lynnette Fernandez-Cuesta³ · Günter Klöppel¹⁰ · W. Glenn McCluggage¹¹ · Holger Moch¹² · Hiroko Ohgaki³ · Emad A. Rakha¹³ · Nicholas S. Reed¹⁴ · Brian A. Rous¹⁵ · Hironobu Sasano¹⁶ · Aldo Scarpa¹⁷ · Jean-Yves Scoazec¹⁸ · William D. Travis² · Giovanni Tallini¹⁹ · Jacqueline Trouillas²⁰ · J. Han van Krieken²¹ · Ian A. Cree³

Received: 22 May 2018 / Revised: 14 June 2018 / Accepted: 14 June 2018
 © The Author(s) 2018. This article is published with open access



Московский
 клинический
 научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



- **«Нейроэндокринная опухоль (NET)»** - это родственный термин в соответствии с унифицированной номенклатурой, предложенной Международным агентством по исследованию рака (IARC) и рабочей группой экспертов ВОЗ.
 - Термин «высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль 1 и 2 степени» не рекомендуется для карциноидных опухолей легких.
- **«Нейроэндокринная карцинома (NEC)»** - это низкодифференцированные нейроэндокринные новообразования, в основе дифференциальной диагностики которых лежат ядерно-цитологические характеристики.
 - При описании этих опухолей в легких следует использовать диагностические термины «мелкоклеточная карцинома легких» и «крупноклеточная нейроэндокринная карцинома», а не термин «нейроэндокринная карцинома», за которым следует подтип.



Московский
 клинический
 научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



Lung neuroendocrine neoplasms

Precursor lesion

8040/0 Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia

Neuroendocrine tumours

8240/3 Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS

8240/3 Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1

8249/3 Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2

Related terminology

"Neuroendocrine tumour (NET)" is a related term, according to the unifying nomenclature proposed by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the WHO Classification of Tumours Group [2490], that includes well-differentiated grade 1 (G1) NET and grade 2 (G2) NET, which generally correspond to TC and AC, regarded as low-grade and intermediate-grade, respectively.

The terminology "well-differentiated neuroendocrine tumour, grades 1 and 2" is not recommended for lung carcinoid tumours.



Московский
эндокринный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



«Серые зоны» в НЭН легких

Преинвазивные нейроэндокринные поражения легких

8040/0 Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого



Нейроэндокринные опухоли легкого

8240/3 Карциноидная опухоль, БДУ / нейроэндокринная опухоль, БДУ

8240/3 Типичная карциноидная / нейроэндокринная опухоль 1 степени злокачественности

8249/3 Атипичная карциноидная / нейроэндокринная опухоль 2 степени злокачественности



Нейроэндокринный рак легкого

8041/3 Мелкоклеточный рак

8045/3 Комбинированный мелкоклеточный рак

8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8013/3 Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак



Московский
эндокринный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru



Карциноидная опухолька (tumorlet)

- Прлиферация нейроэндокринных клеток общим размером менее 5 мм, которые проходят через базальную мембрану бронхов.
- Менее 2 митозов / 2 мм²
- Отсутствие некроза.

International Agency for Research on Cancer



ICD-O- Third Edition, Second Revision Morphology

1				
2	ICD03.2	Level	Term	Code ref
70	8035/3	Related	Squamous carcinoma with osteoclast-like giant cells	
71	8035/3	Related	Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells	
72	8040/0	Preferred	Tumorlet, benign	
73	8040/0	Related	Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia	
74	8040/1	Preferred	Tumorlet, NOS	
75	8041/3	Preferred	Small cell carcinoma, NOS	

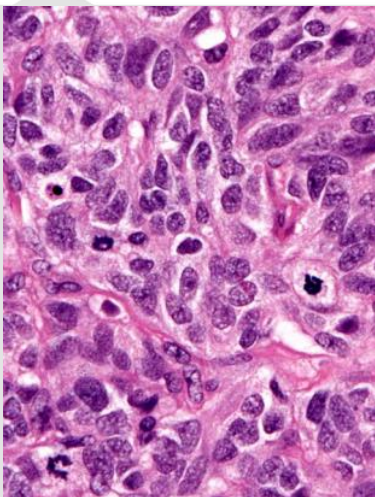


Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Карциноидные опухоли с высоким количеством митозов и/или Ki67



- НЭО легких с морфологическими особенностями атипичной карциноидной опухоли, но с более высоким митотическим числом (> 10 митозов / 2 мм²) и / или со значениями индекса пролиферации Ki-67 $> 30\%$.
- Эти опухоли были включены в классификацию ВОЗ 1999 г., но из-за отсутствия достаточного количества данных было предложено называть их КНЭК.
- Геномный анализ на малом количестве случаев показывает отсутствие RB1 или TP53 мутаций и/или наличие MEN1 мутаций, что свидетельствует в пользу родства с карциноидными опухолями.



Московский
клеточный
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknrc.ru



Спасибо за внимание!



Московский
квантовый
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru