

Морфологические особенности нейроэндокринных опухолей

Делекторская Вера Владимировна



Морфологические особенности

Что общего?

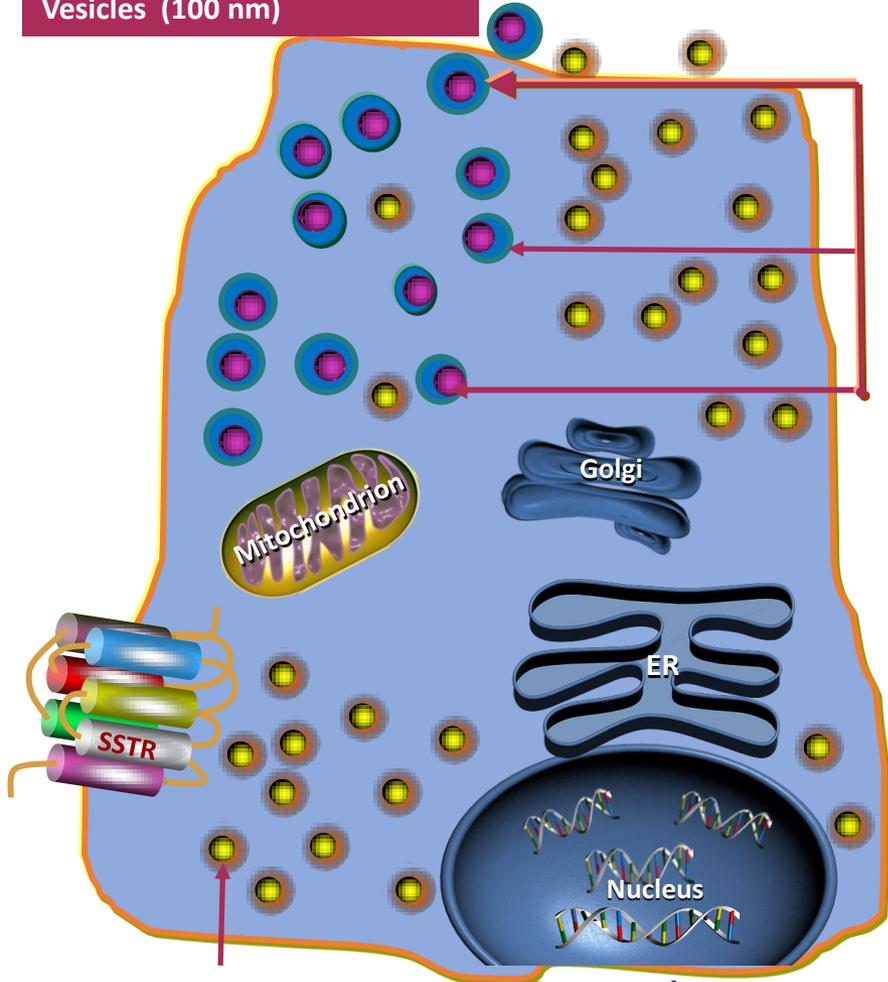
В чем различия?



Общие характеристики

Нейроэндокринная дифференцировка

LDSV – Large Dense Core Vesicles (100 nm)

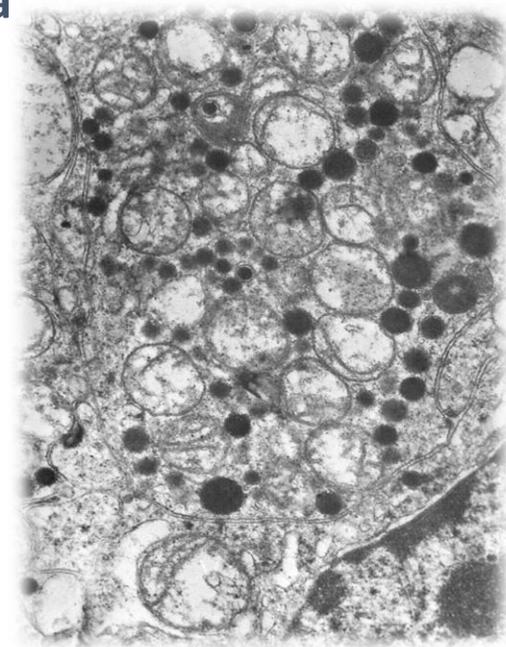


SLMV – Synaptic-Like Micro Vesicles (40–80 nm)

Синаптофизин
Мелкие синаптические
везикулы

Хромогранин А
Мембранный белок
нейросекреторных
гранул

Пептидные гормоны
Содержатся в
нейросекреторных
гранулах



Электронная микроскопия

Нейроэндокринная клетка

- Во всех органах
- Сходство по фенотипу с нейронами
- Способность продуцировать гормоны

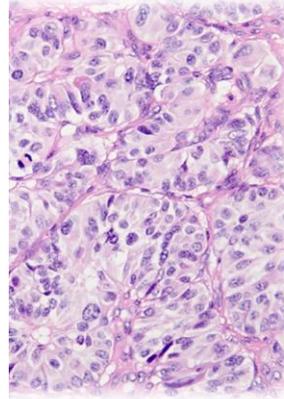
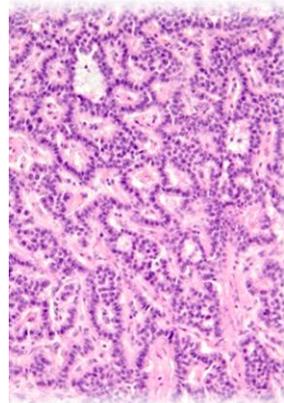
Гистологическая структура

Основные варианты

- Инсулярный
 - Трабекулярный
 - Ацинарный
 - Солидный
- (Soga & Tazawa, 1971)

Редкие варианты

- Онкоцитарный
- Пигментный
- Муцинозный
- Светлоклеточный
- Веретенноклеточный
- С образованием в строме
 - гиалина
 - амилоида
 - хряща
 - кости
 - псаммомных телец



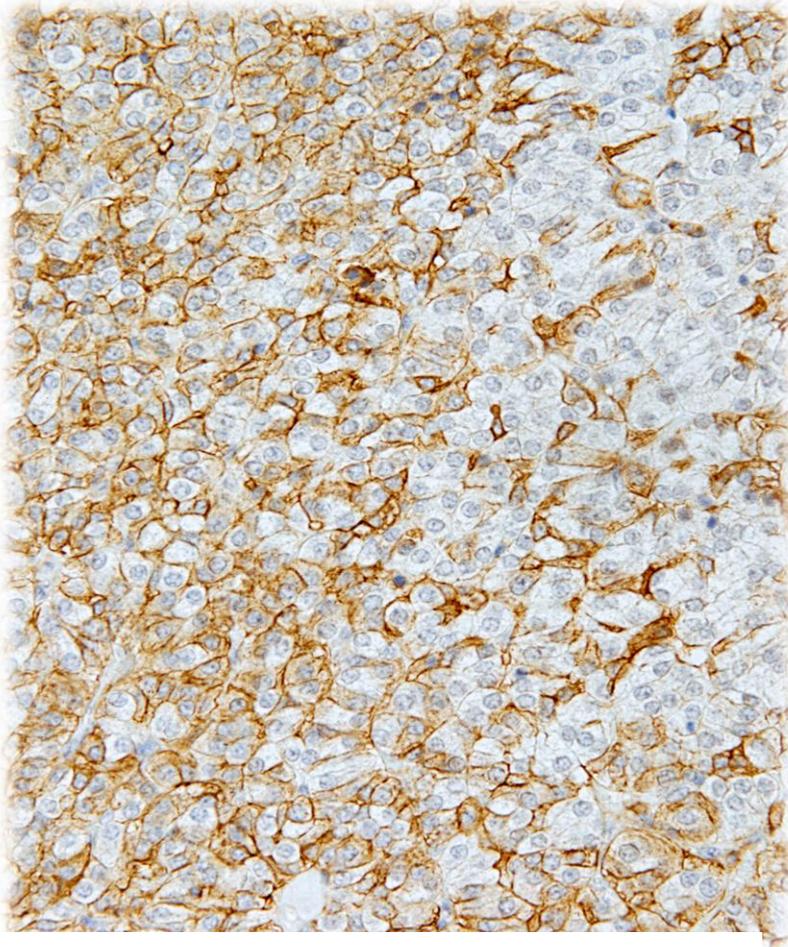
Варианты

- Мелкоклеточный рак
- Крупноклеточный НЭР

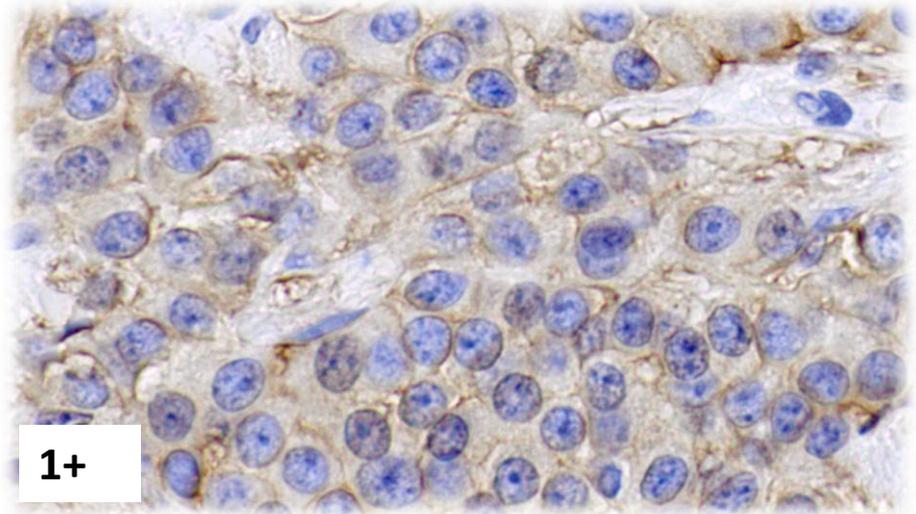
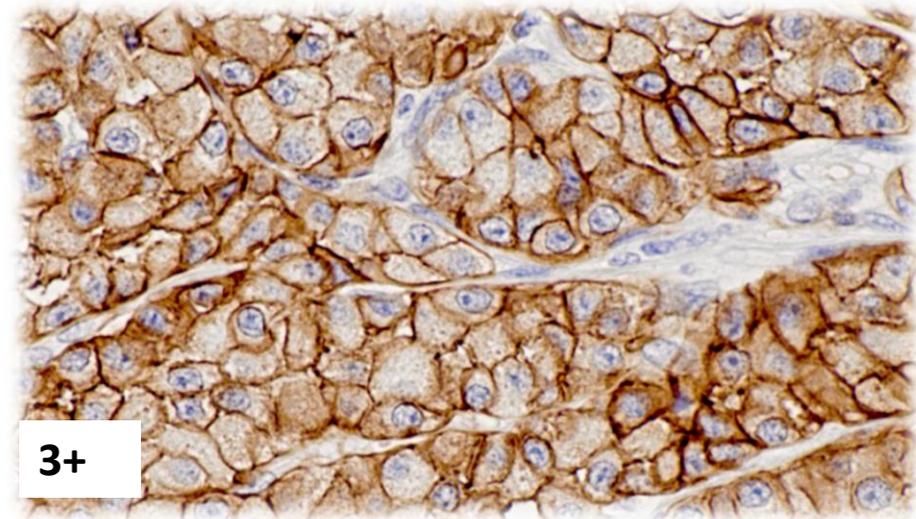
■ Высокодифференцированные

■ Низкодифференцированные

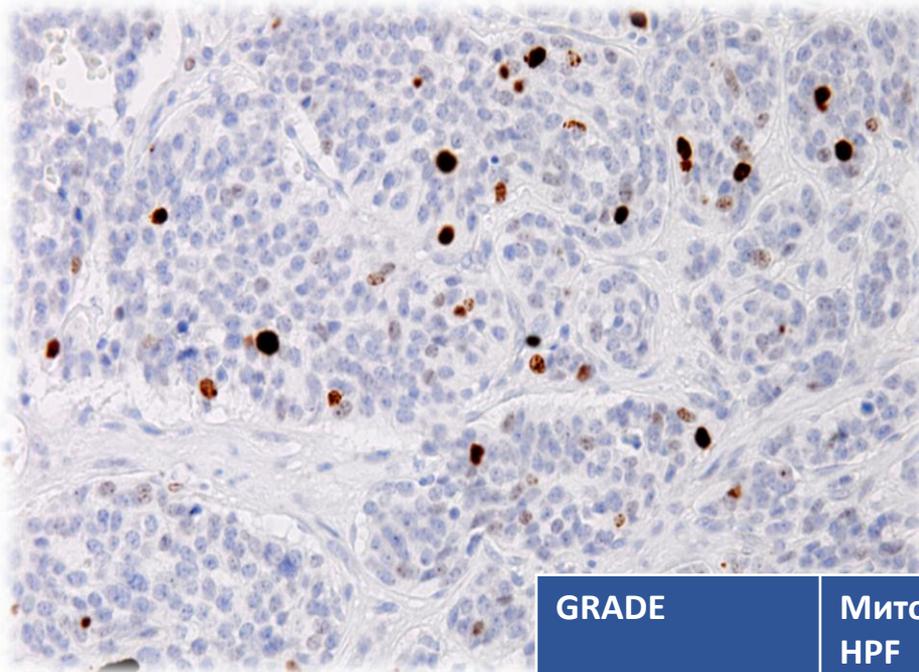
ИГХ экспрессия рецепторов соматостатина



SSTR-2A (UMB-1) - Метастаз НЭО желудка в лимфатическом узле

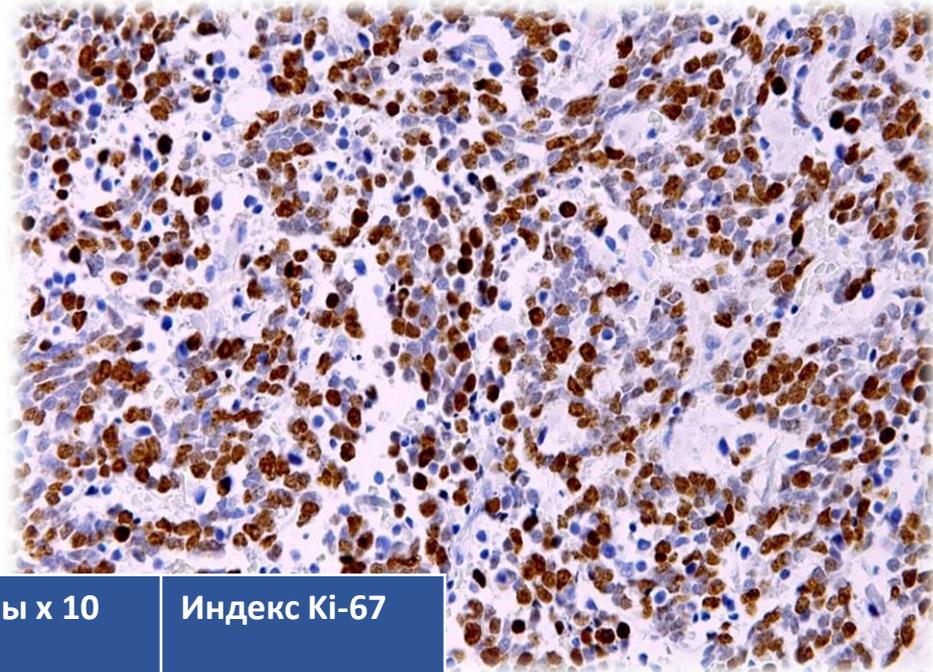


Пролиферативная активность (митозы & индекс Ki-67)



G2, Ki-67 = 8%

Grade 1, Grade 2

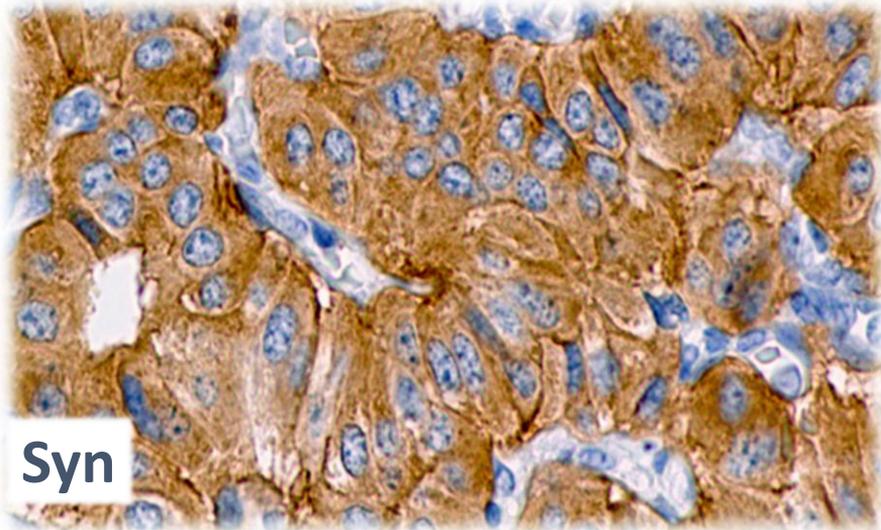
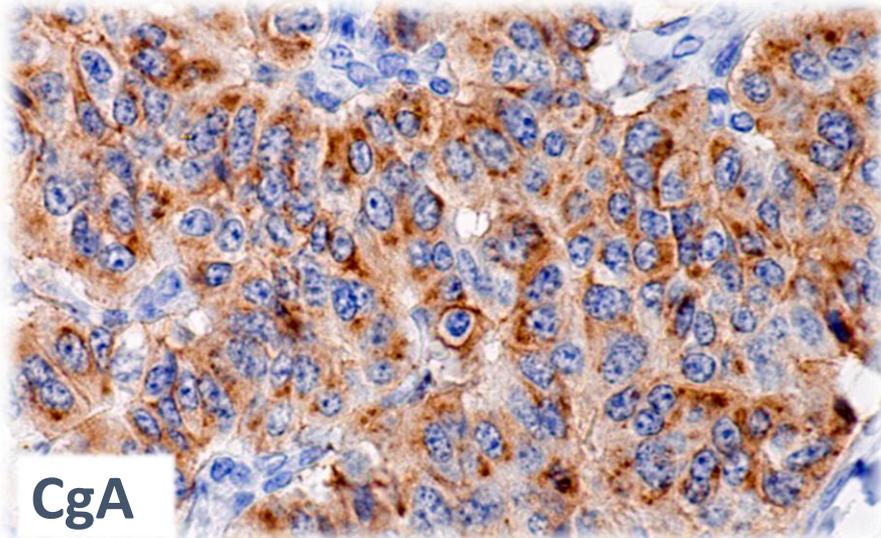


G3, Ki-67 = 80%

Grade 3

GRADE	Митозы x 10 HPF	Индекс Ki-67
G1	<2	≤2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	>20	> 20

ИГХ особенности



Различия

- Орган (первичная локализация НЭО)
- Функциональный статус
- Grade (степень злокачественности)

Гетерогенность НЭО

- Морфологический диагноз!
- Метастазы и НЭО без выявленного первичного очага!



Классификация, терминология, градация

Особенности?

Что нового?



Классификация нейроэндокринных новообразований (НЭН)

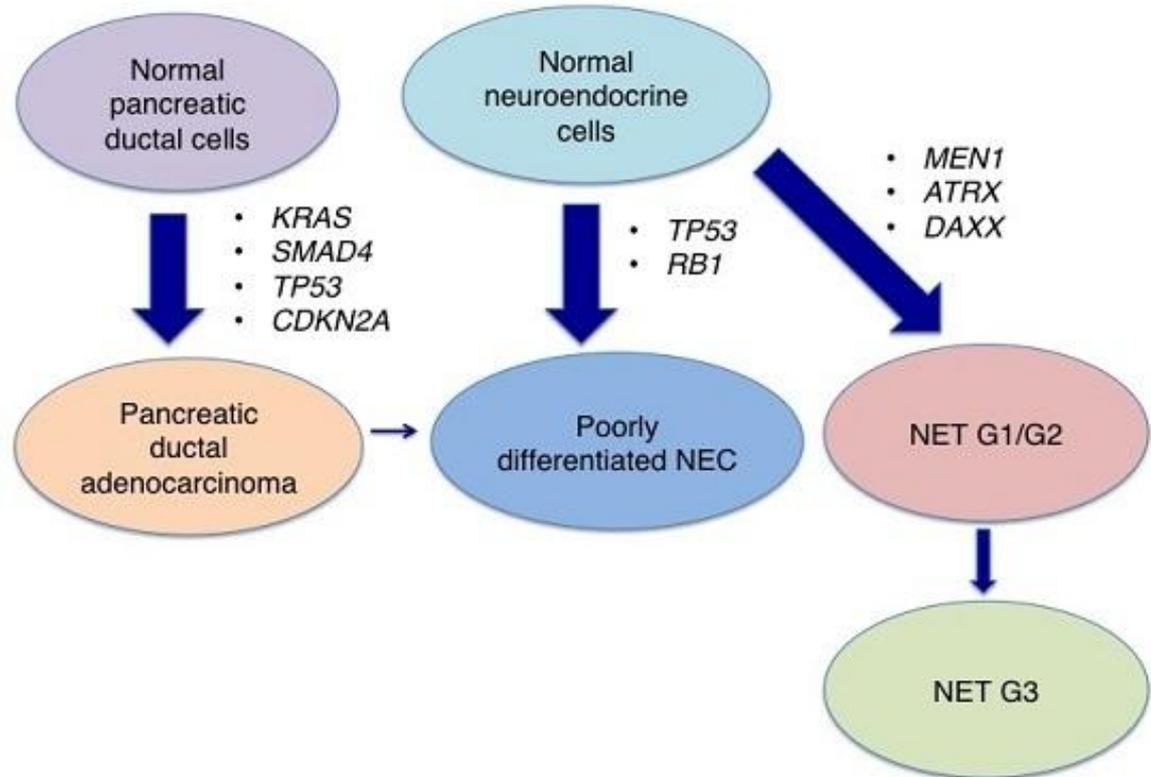
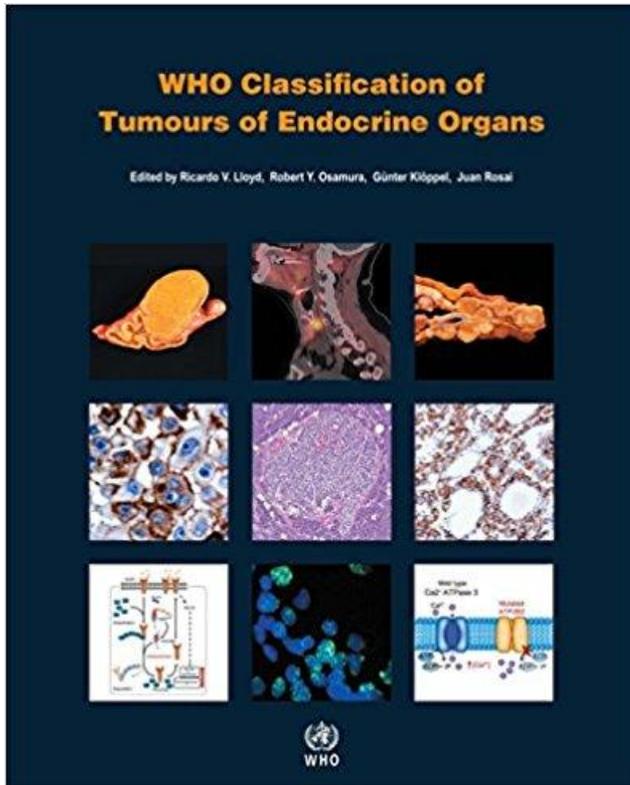
Новая классификация WHO 2017 (ПЖ)	
	Индекс Ki-67
■ НЭО, Grade 1	< 3
■ НЭО, Grade 2	3 - 20
■ НЭО, Grade 3	> 20
■ НЭР, Grade 3	> 20



Новая классификация опухолей эндокринных органов WHO 2017

НЭН поджелудочной железы

GRADE!!!



Опухоли эндокринных органов.
WHO 2017

Категории НЭН ПЖ	Индекс Ki67 %	Митотический индекс X 10 HPF
Высокодифференцированные НЭН		
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G1	< 3	< 2
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G2	3 - 20	2 - 20
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G3	> 20	> 20
Низкодифференцированные НЭН		
▪ Нейроэндокринный рак (НЭР), G3 - Мелкоклеточный тип - Крупноклеточный тип	> 20	> 20
Смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (MiNEN)		

Новая система градации НЭН ПЖ

Определение степени злокачественности НЭН ПЖ на основе оценки индекса Ki-67

WHO 2010

НЭО G1

До 2%

НЭО G2

3% - 20%

НЭР G3

> 20%

крупно-
мелкоклеточный

WHO 2017

До 3%

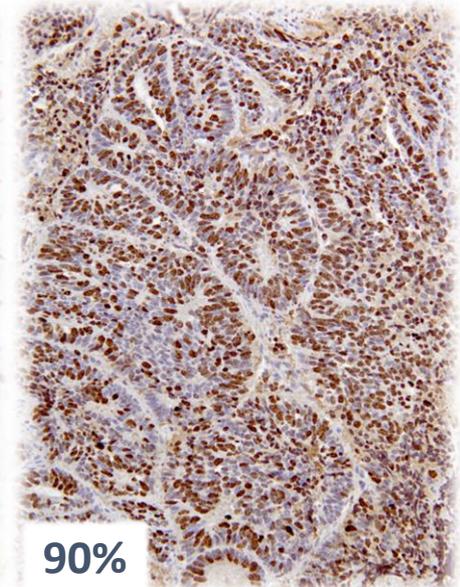
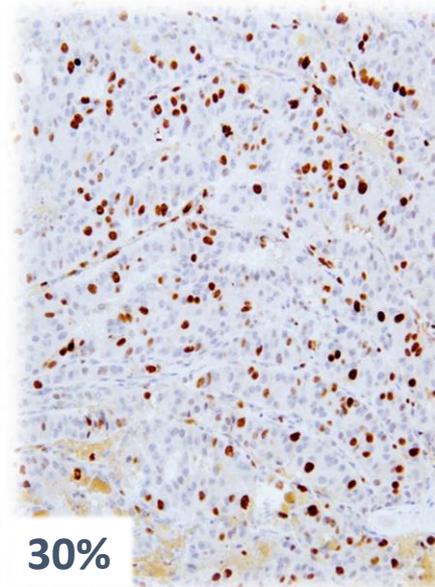
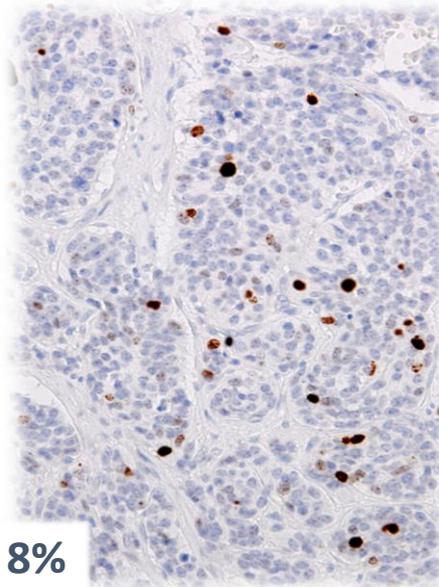
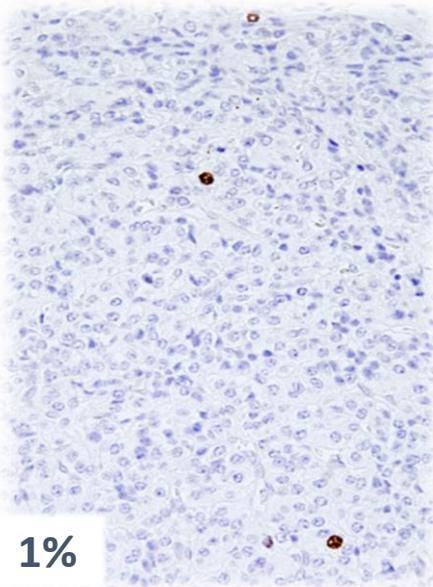
3% - 20%

НЭО G3

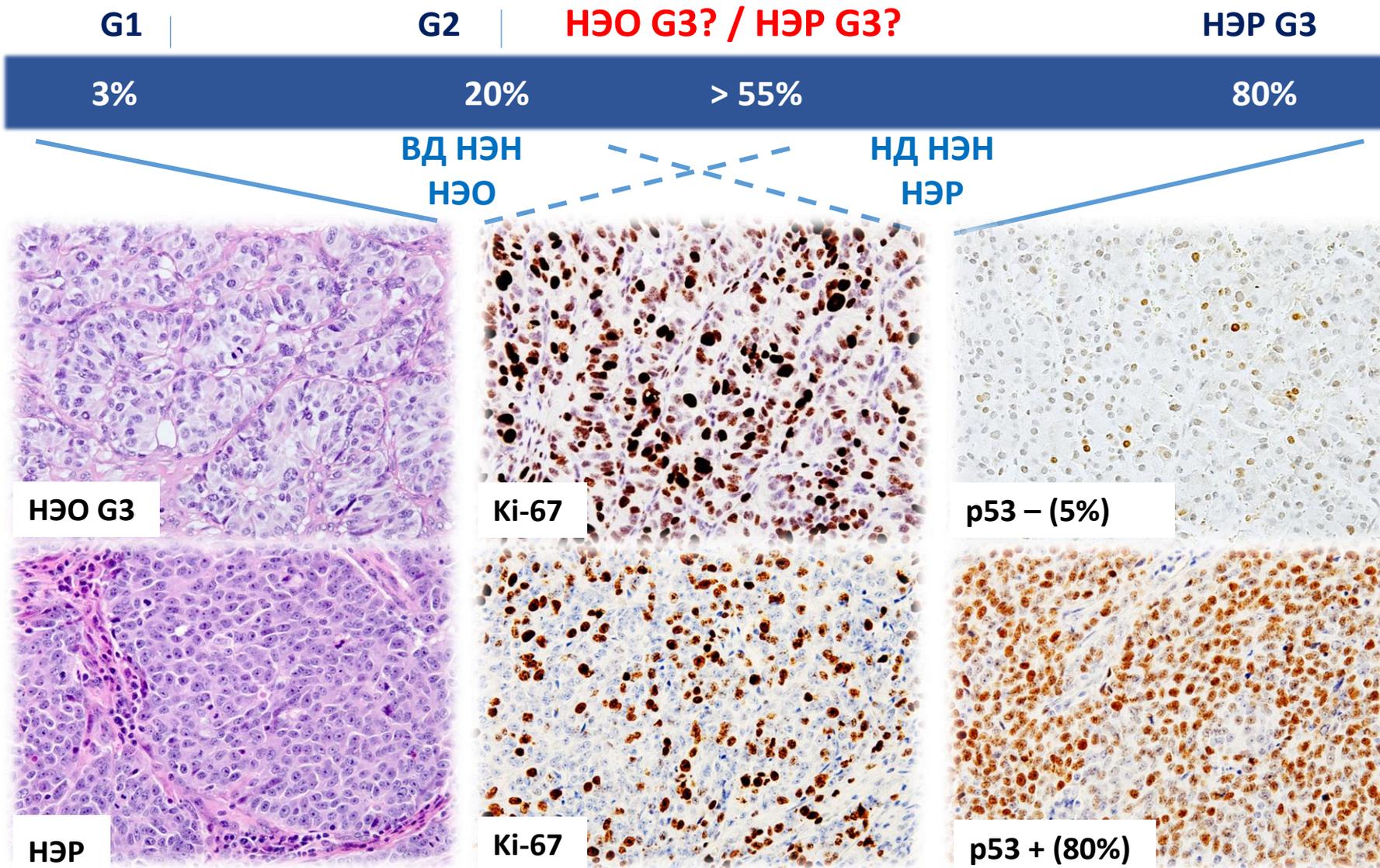
> 20% (~ 50%)

НЭР G3

> 20% (~ 90%)



Новые характеристики НЭН ПЖ



Признаки, отличающие НЭО G3 от НЭР

Признаки	НЭО G3	НЭР G3
Гистология	высокодифференцированная	низкодифференцированная
Индекс Ki-67	>20% (< 55%)	>20% (> 55%-90%)
Статус p53/TP53	негативный	позитивный
Статус Rb1/rb1	позитивный	негативный

Дополнительно

- SSTR 2A
- Islet 1
- RP, гормоны

Перспектива

- ATRX/DAXX
- mTOR
- MEN1

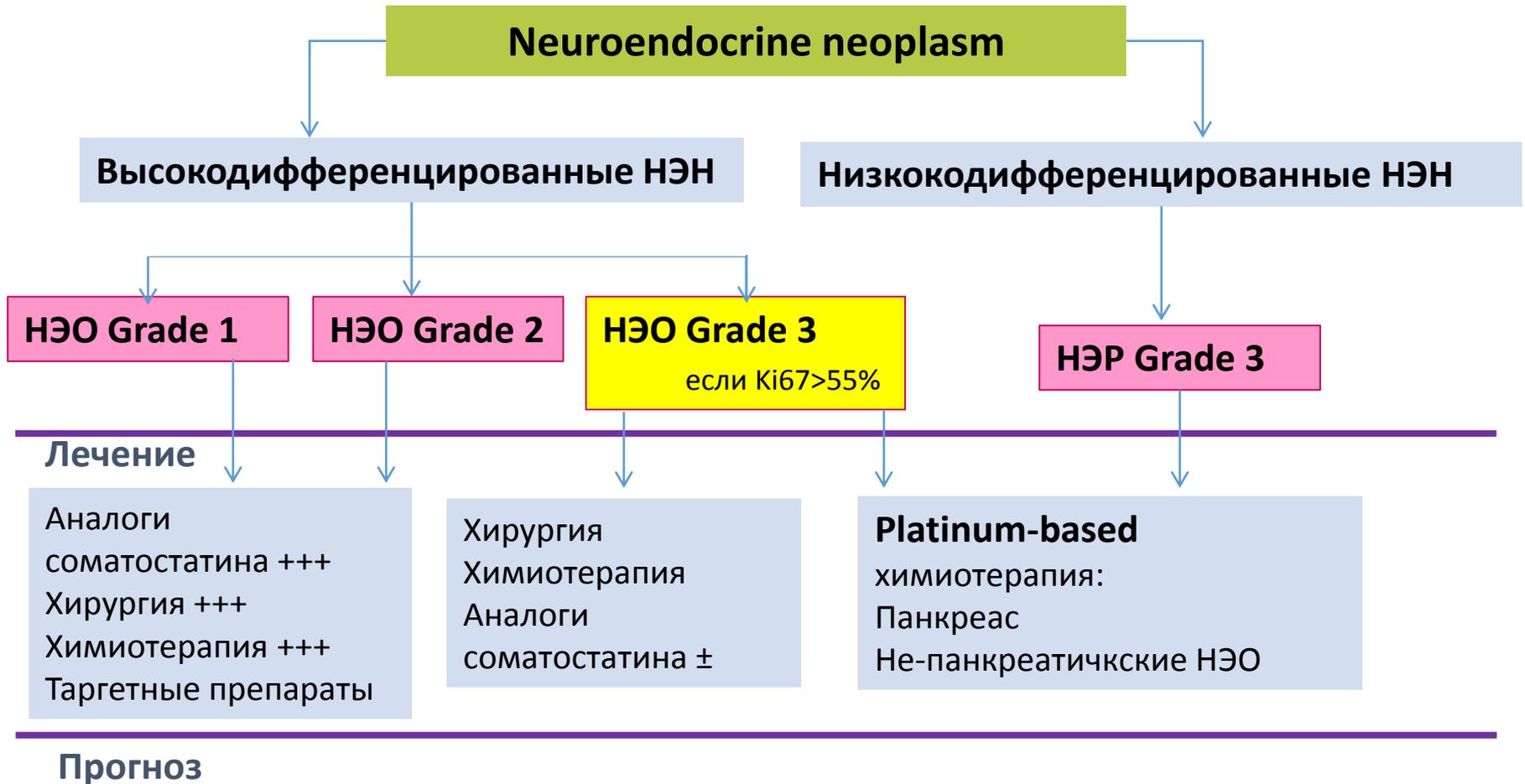
- Относительно редкие опухоли в целом (~ 6% НЭО)
- Чаще всего – первичные НЭО ПЖ (могут встречаться в ЖКТ и легком)
- Обычно присутствует компонент G1/G2
- Часто наблюдаются в метастазах в печени как результат прогрессии НЭО G1/G2
- Отсутствуют мутации, характерные для НЭР (*p53* и *Rb*)

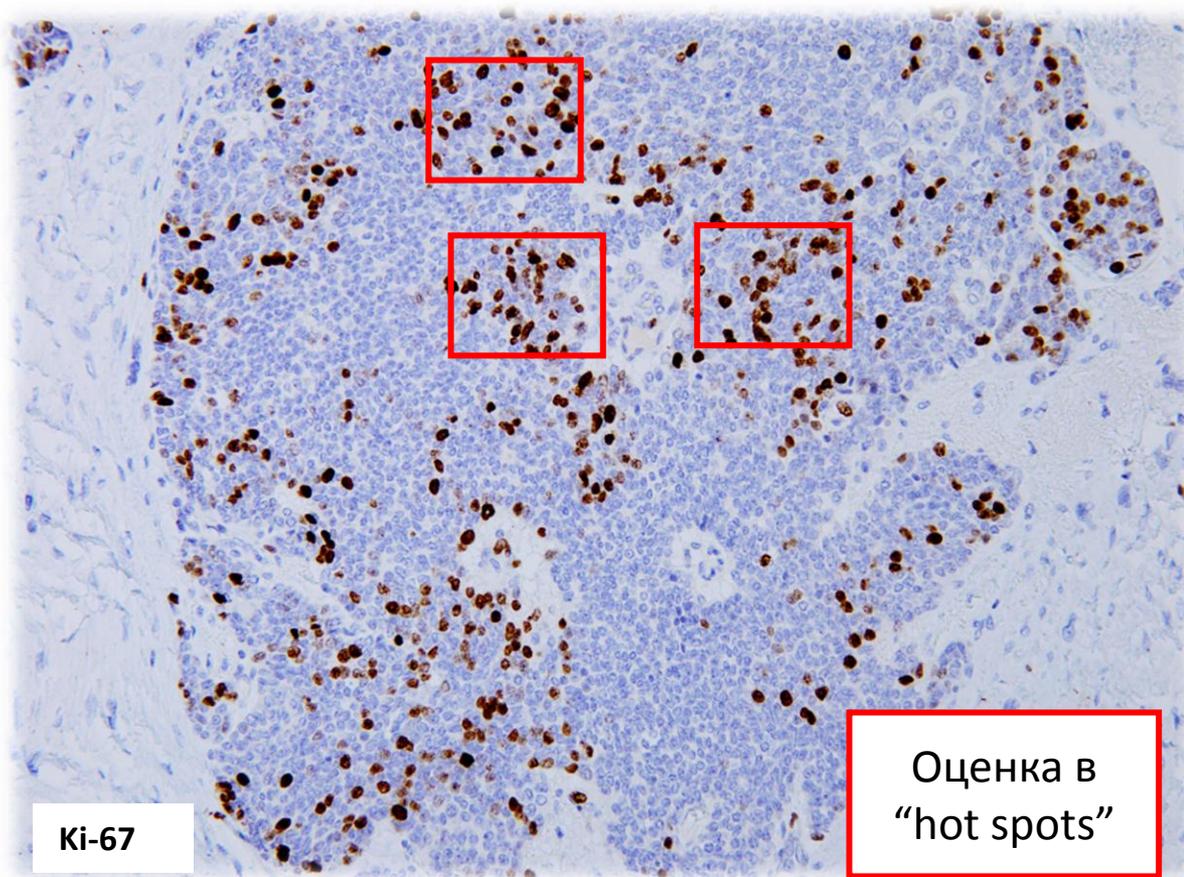


- Индекс Ki-67 $\geq 55\%$ или низкая дифференцировка – лучший ответ на платиносодержащую терапию и худшая выживаемость
- Индекс Ki-67 $< 55\%$ - лучше прогноз и плохой ответ на платиносодержащую терапию

“Proposed” algorithm for patients with advanced neuroendocrine tumors regarding the tumor grade.

Coriat R. et al. The oncologist. 2016



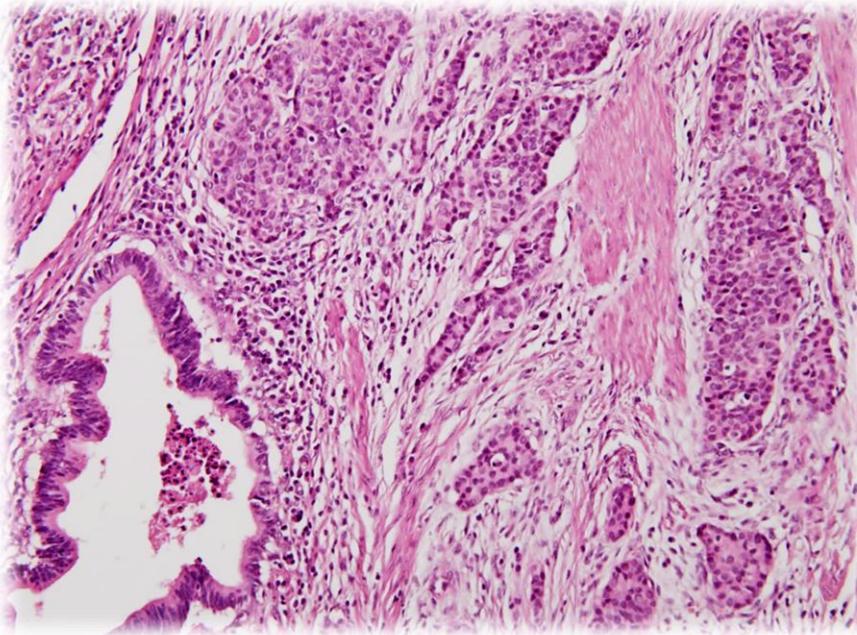


- **Индекс Ki-67 (%)** определяется при учете минимум 500 опухолевых клеток в зонах наивысшей пролиферативной активности;
- **Митозы** в 50 РПЗ (HPF-0.2 мм²) и выражают как среднее в 10 HPF (2 мм²)
- **Hot spot:** при определении Grade учитывают наиболее высокий показатель;
- Предпочтительный способ оценки Ki-67 – на распечатанном изображении.

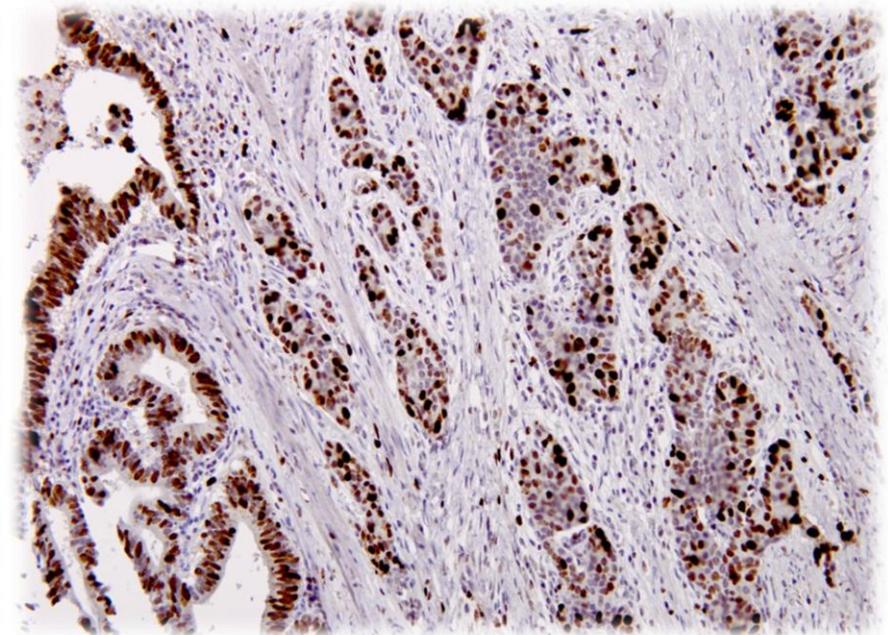
Пролиферативная активность

Введена категория MiNEN и даны уточнения для ее диагностики

MANEC → MiNEN



Каждый компонент должен составлять как минимум 30% популяции опухолевых клеток



Оба компонента, как правило, G3, но в редких случаях могут относиться к категории G1/G2

AJCC/UICC 2017 Classification of Pancreatic NENs

TX – Cannot be assessed

T0 – Is not evident

T1 – Limited to the pancreas, < 2cm

T2 – Limited to the pancreas, < 2-4cm

T3 – Limited to the pancreas, > 4cm

T4 – Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)

Классификация нейроэндокринных опухолей легкого

G. Pelosi 2017

Категория	Гистология	Decision levels	Mitoses X 10 HPF or 2 mm ²	Ki-67 labeling index (%)	Necrosis quantitation
Lu-NET G1	ТК, АК	2 at level 1	2	< 4	absent
Lu-NET G2	АК, КНЭР, МРЛ	2 at level 2	> 2 to 47	4 - 25	≤ 10%
Lu-NET G3	КНЭР, МРЛ, АК	2 at level 3	> 47	≥ 25	> 10%



Сравнение классификаций НЭО (WHO)

ПЖ, 2017	ЖКТ, 2010	Легкое, Тимус, 2015	Голова, шея, 2017	Урология, 2016	Гинекология, 2014	Мол. жел., 2012
НЭО G1 Ki67 <3%	НЭО G1 Ki67 ≤2%	ТК Ki67 5%?	ВД НЭР	ВД НЭО	Карциноид (шейка, матка)	НЭР, ВД (ТК)
НЭО G2, Ki67 3–20%	НЭО, G2 Ki67 3–20%	АК Ki67 5–20%?	УД НЭР		АК опухоль (шейка)	
НЭО G3 Ki67 >20%	→					
НЭР мелкоккл.тип Ki67 >20%	НЭР мелкоккл.тип Ki67 >20%	МКР Ki67 >50%	НД НЭР (мелкоккл.)	МКНЭР	МКР, легочн тип (яичник) МКНЭР (влагалище, шейка, мака)	НЭР, НД (МКР)
НЭР крупноккл. Ki67 >20%	НЭР крупноккл. Ki67 >20%	КНЭР Ki67 >40%	НД НЭР (крупнок)	КНЭР	КНЭР (влагалище, шейка, матка)	
Сешанный НЭ-неНЭР (MiNEN)	Смешанный АденоНЭР (MANEC)	Комбинир МКР / КНЭР		Аденокарцинома с НЭ дифференц (простата)		Инвазивный рак с НЭ дифференц



Новое в классификации НЭО



- Новый подход к классификации НЭН ПЖ на основе уточненной система градации;
- Изменение гистологической градации НЭН ПЖ с введением новой категории "НЭО G3 ";
- Диагностические критерии и биомаркеры для категорий НЭО G3 и НЭР;
- Новая терминология и уточненные критерии для диагностики смешанных НЭН ПЖ (MiNEN) ;
- Обновленная система TNM стадирования НЭО ПЖ (в соответствии с TNM классификациями AJCC-UICC 2017 и ENETS).

Спасибо за внимание!

