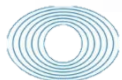


Основные принципы и новые аспекты современной морфологической классификации нейроэндокринных опухолей

Делекторская Вера Владимировна



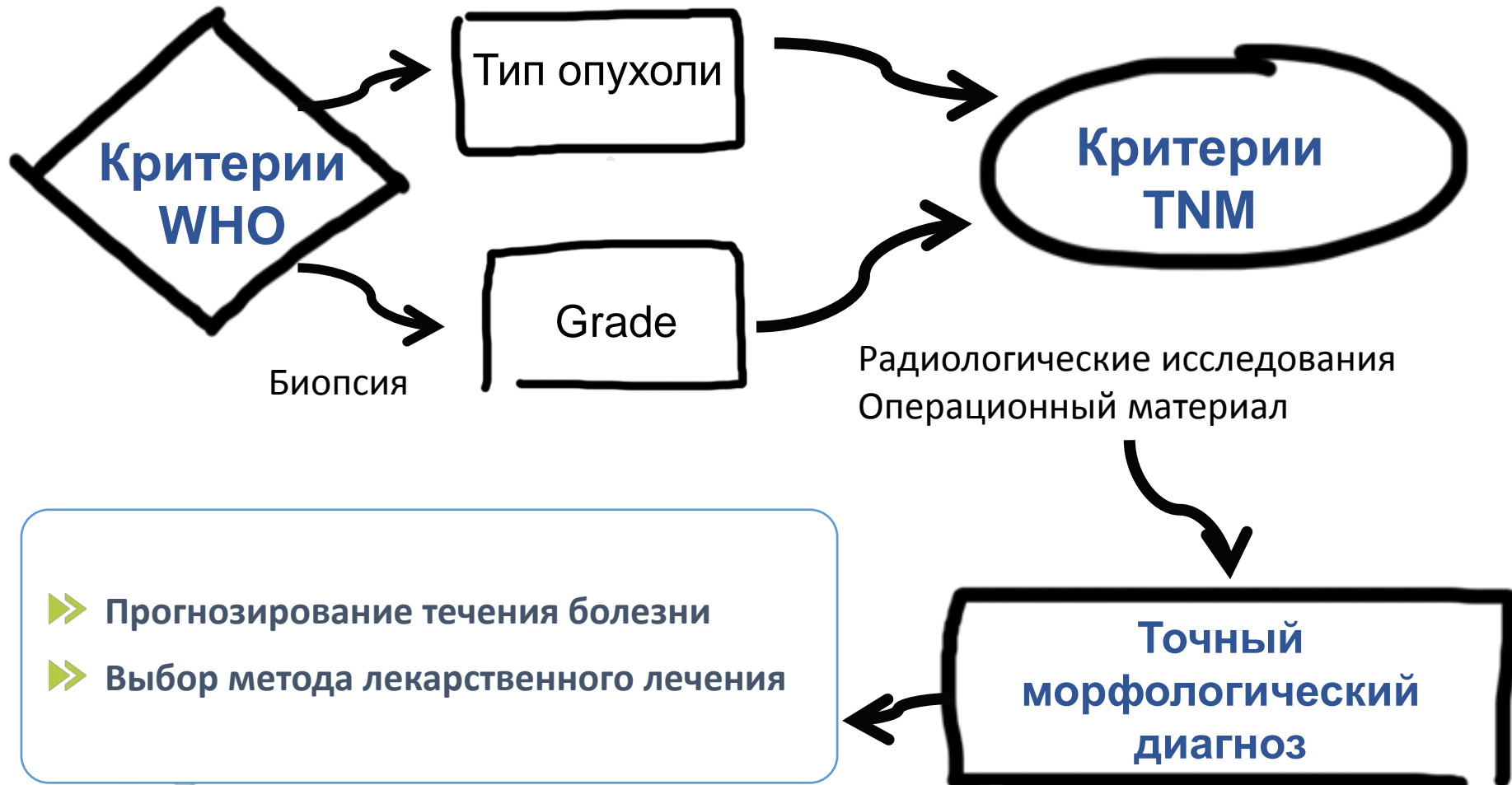
Основные принципы

Критерии диагностики?

Сложности?



Основные принципы



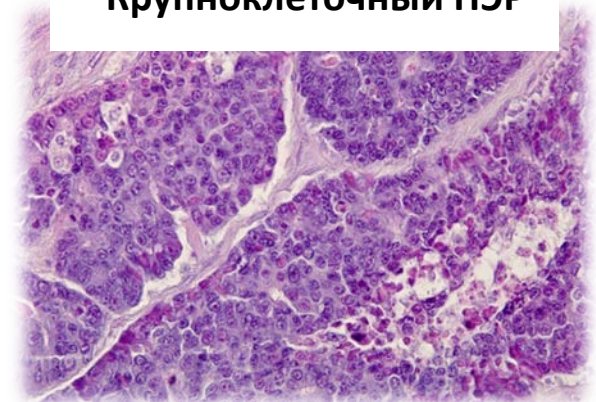
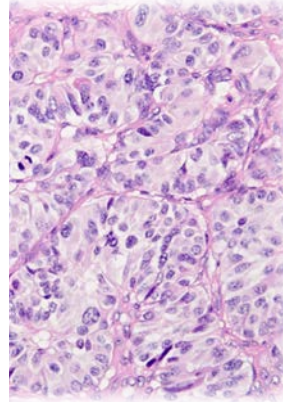
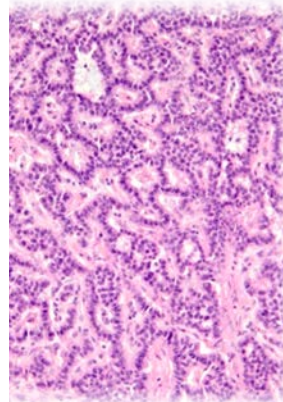
Гистологическая структура

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

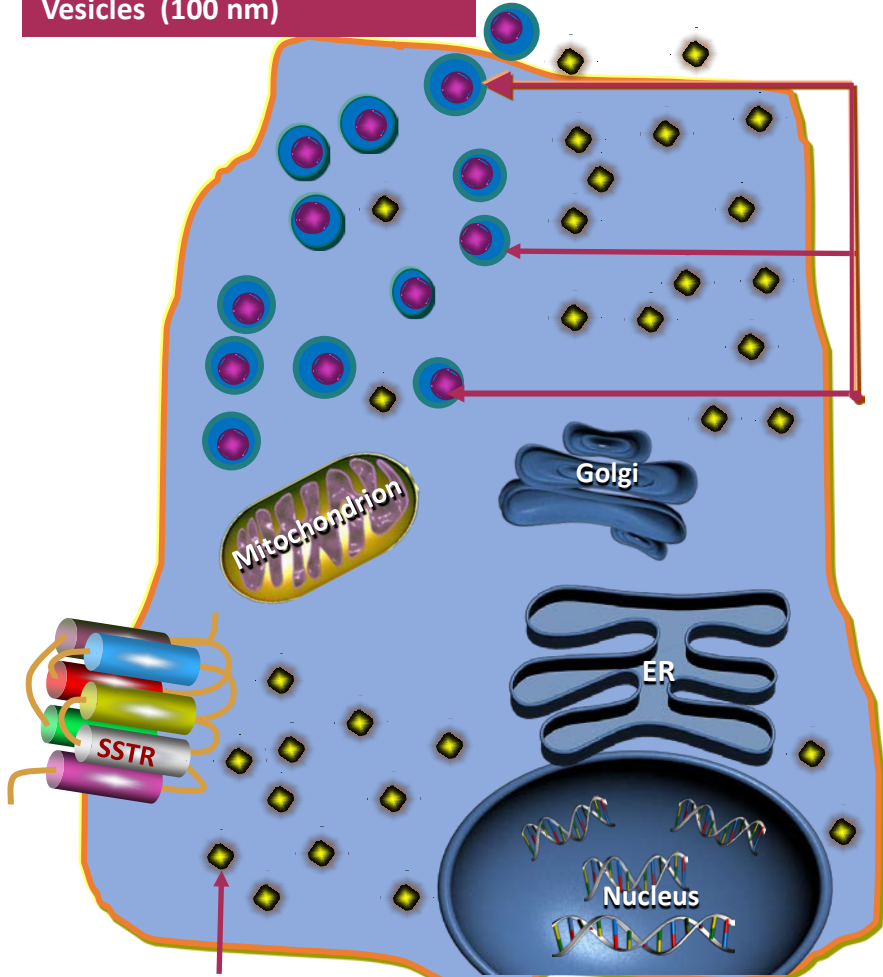
■ Высокодифференцированные

■ Низкодифференцированные

Общие характеристики

Нейроэндокринная дифференцировка

LDSV – Large Dense Core Vesicles (100 nm)

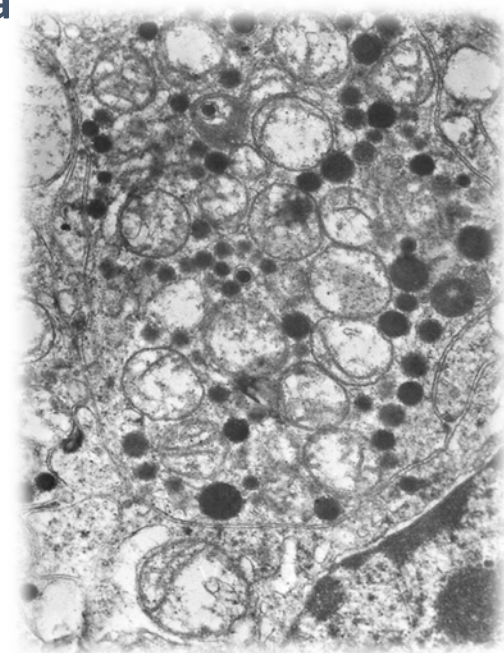


SLMV – Synaptic-Like Micro Vesicles (40–80 nm)

Синаптофизин
Мелкие синаптические
везикулы

Хромогранин А
Мембранный белок
нейросекреторных
гранул

Пептидные гормоны
Содержатся в
нейросекреторных
гранулах

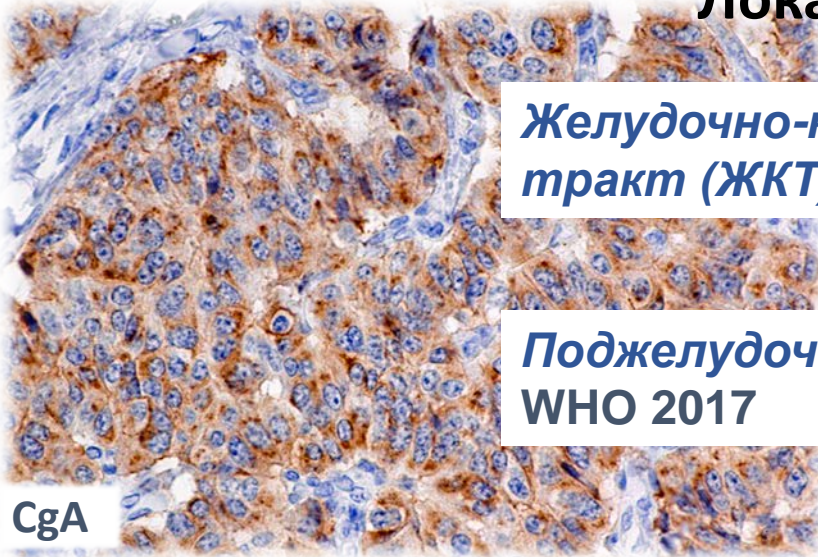


Электронная микроскопия

Нейроэндокринная клетка

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

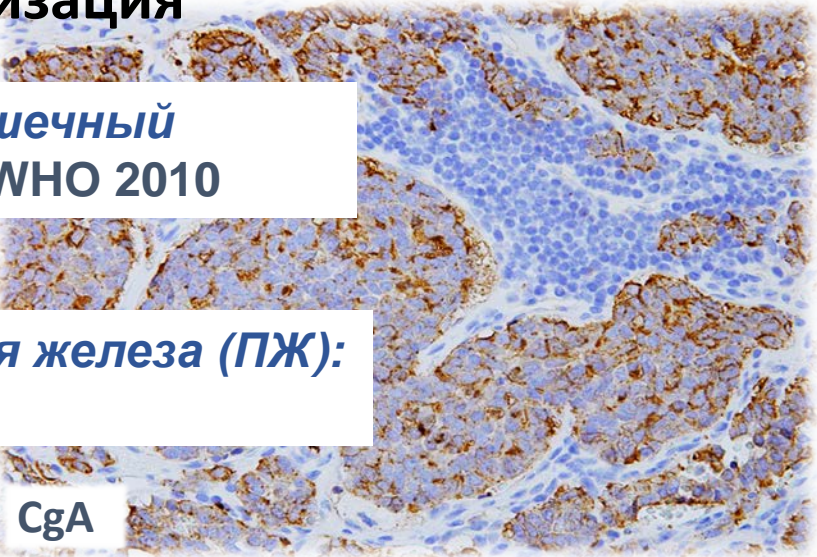
Локализация



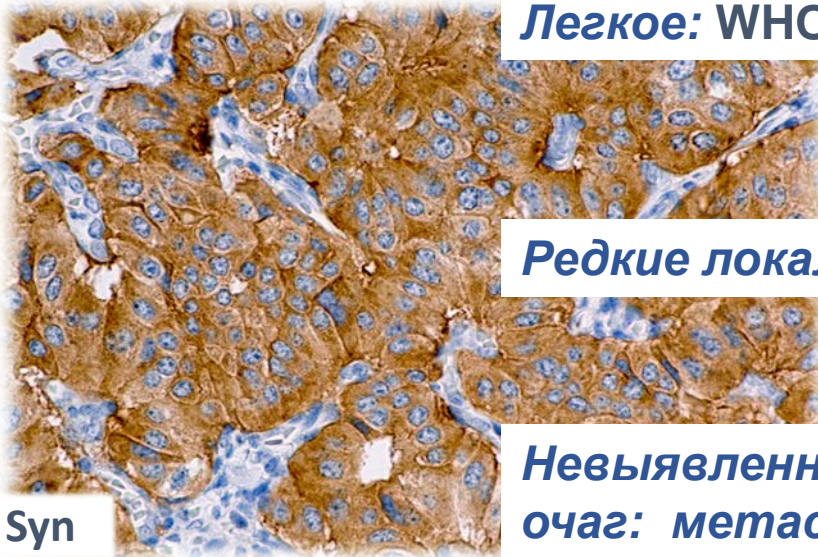
Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): WHO 2010

Поджелудочная железа (ПЖ): WHO 2017

CgA



CgA

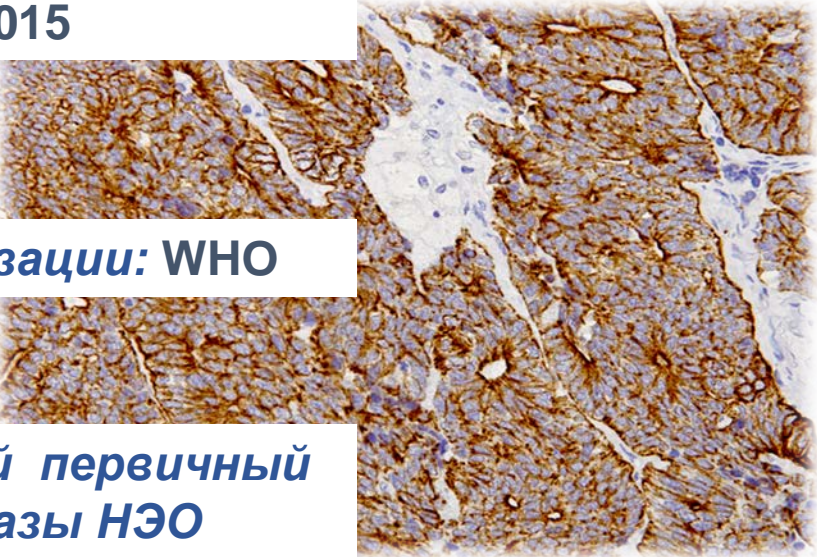


Легкое: WHO 2015

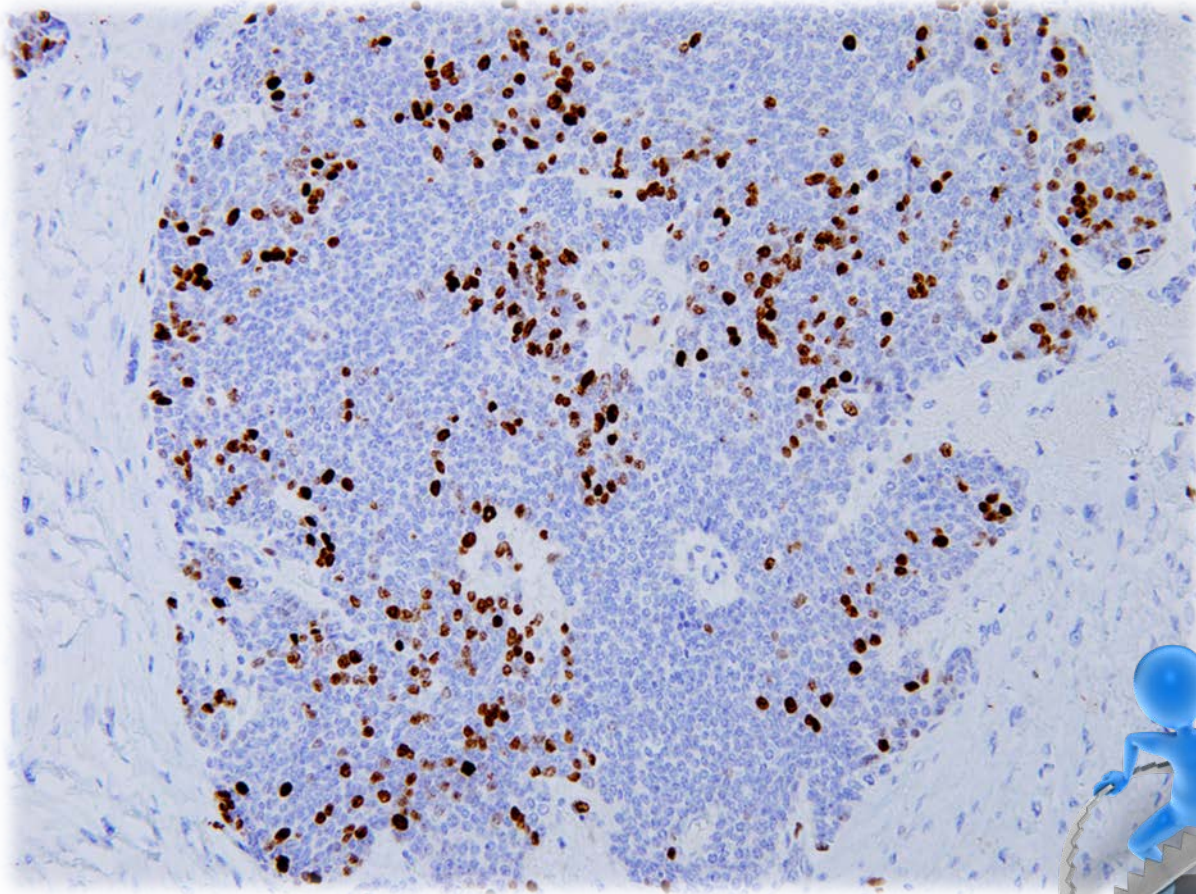
Редкие локализации: WHO

Syn

Невыявленный первичный очаг: метастазы НЭО



Клеточная пролиферация



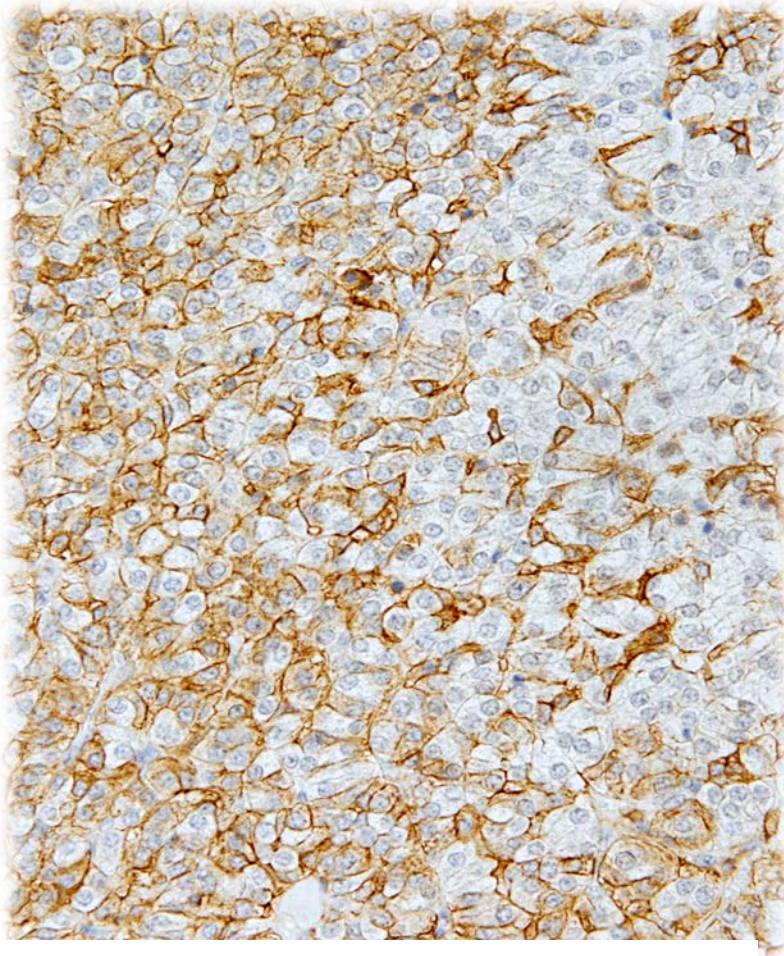
Индекс Ki-67



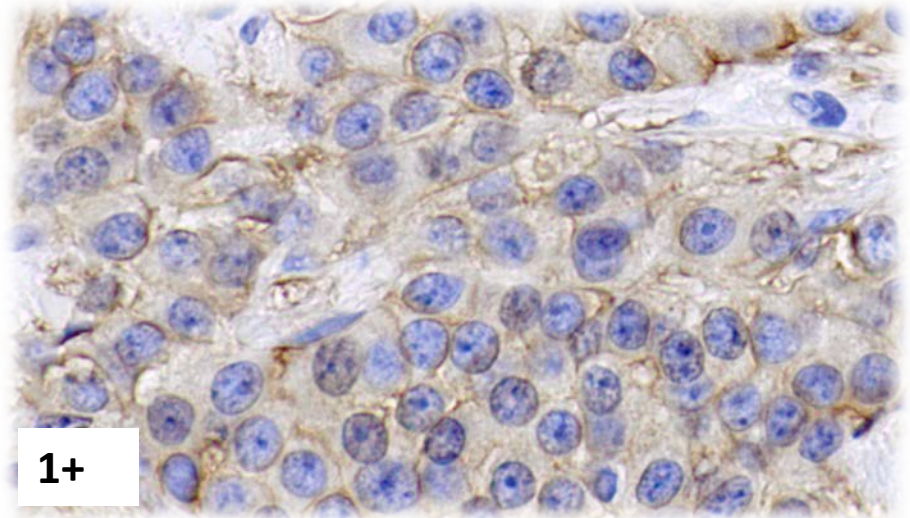
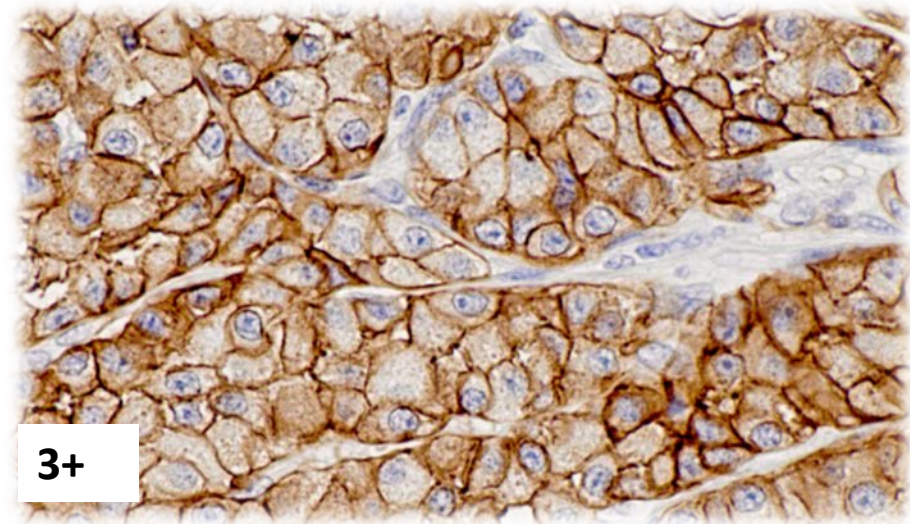
- “Hot spots”
- Пороговые уровни
- Разные локализации
- **Гетерогенность & Изменчивость**
- Первичные опухоли и метастазы НЭО



ИГХ экспрессия рецепторов соматостатина



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



Основные этапы диагностики НЭО

Дифференцировка

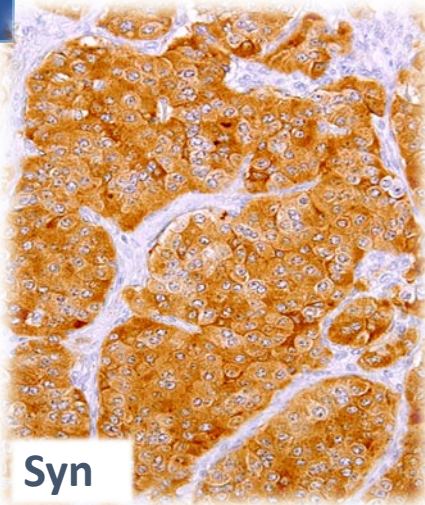
Степень злокачественности

Стадия

НЭН vs не-НЭН

1

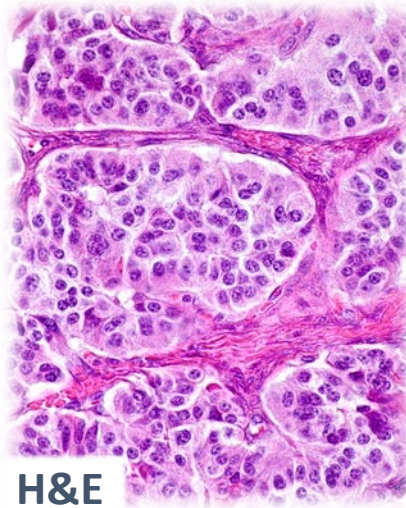
Морфология &
НЭ маркеры



НЭО vs НЭР

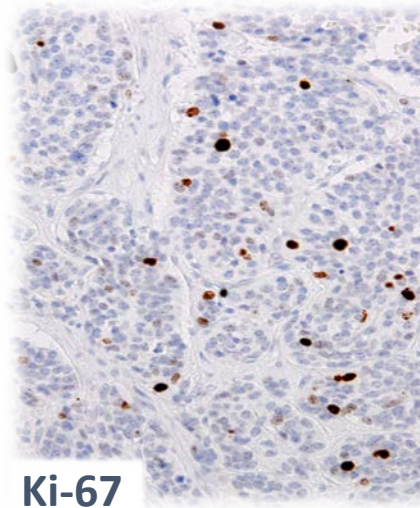
2

Структура &
Пролиферация



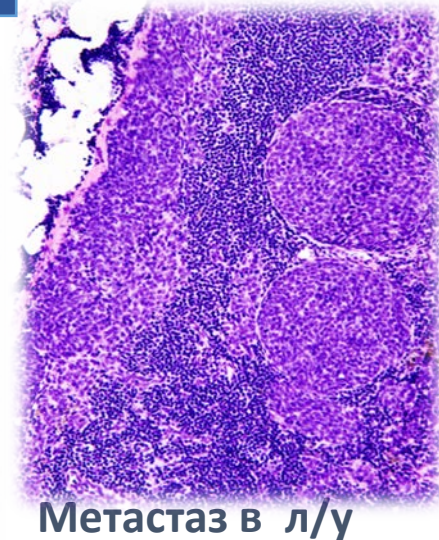
Grade 1-2-3

Митозы &
Ki-67



TNM I-II-III-IV

Размер &
Инвазия



Терминология и градация

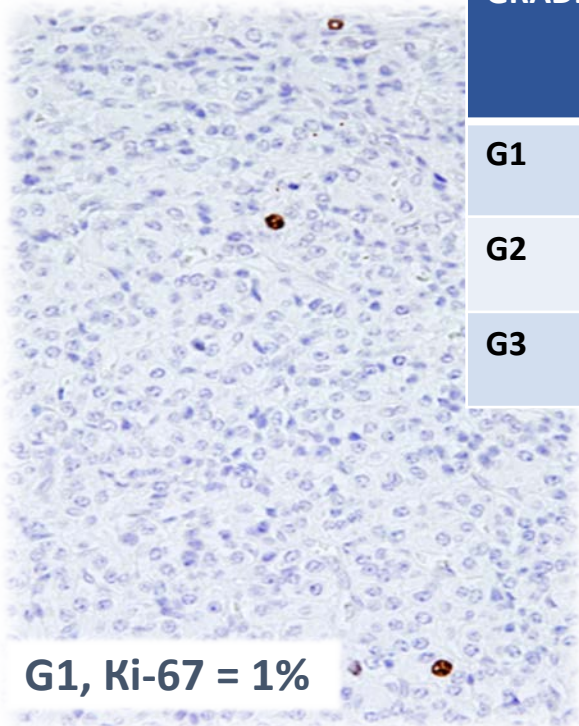
Особенности?

Что нового?



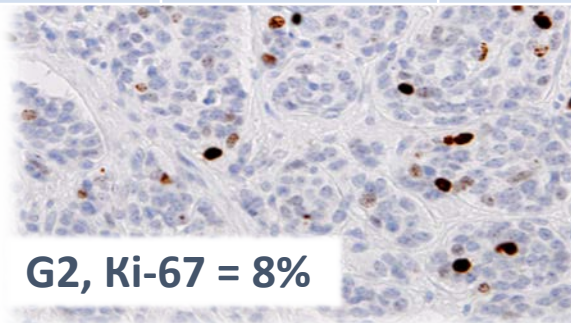
Определение Grade НЭН ЖКТ

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



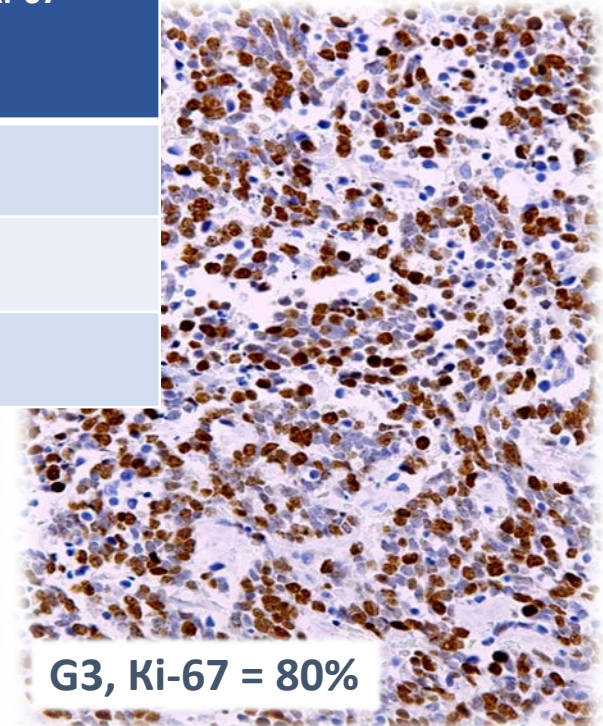
G1, Ki-67 = 1%

НЭО, Grade 1
(“карциноид”)



G2, Ki-67 = 8%

НЭО, Grade 2



G3, Ki-67 = 80%

НЭР, Grade 3
(мелко-
крупноклеточный)

Классификация нейроэндокринных новообразований (НЭН)

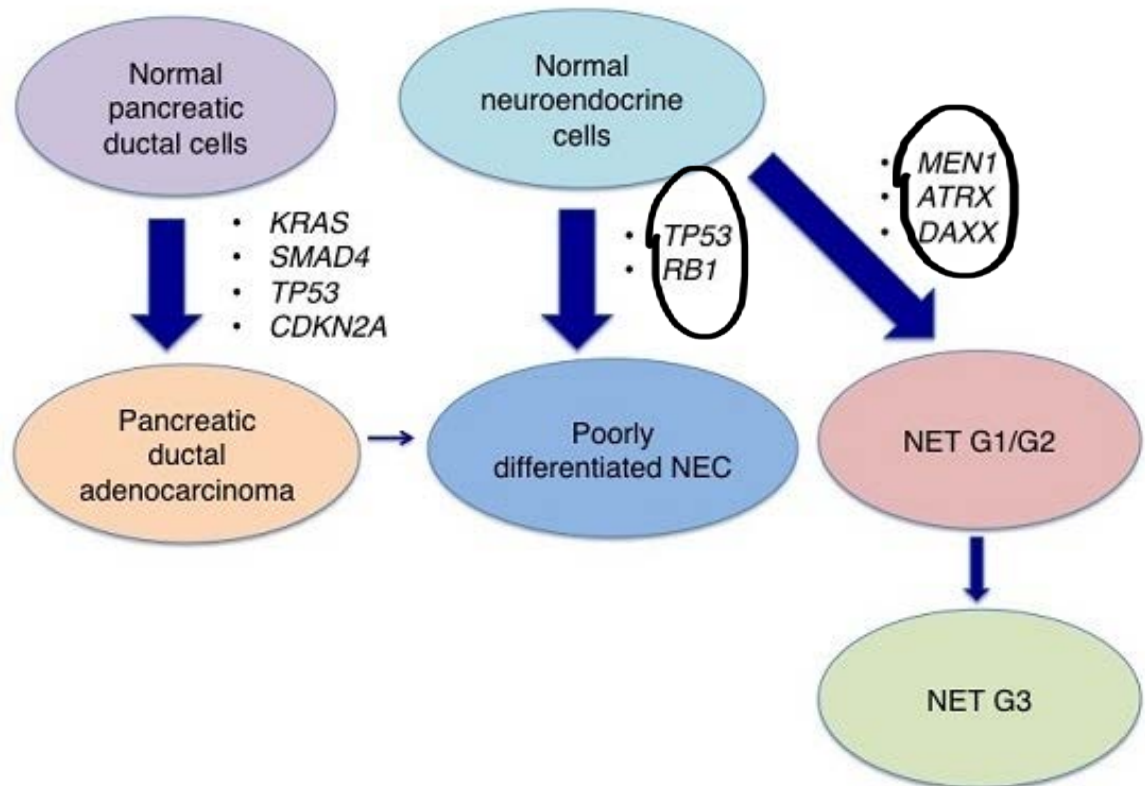
Новая классификация WHO 2017 (ПЖ)	
	Индекс Ki-67
■ НЭО, Grade 1	< 3
■ НЭО, Grade 2	3 - 20
■ НЭО, Grade 3	> 20
■ НЭР, Grade 3	> 20



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%

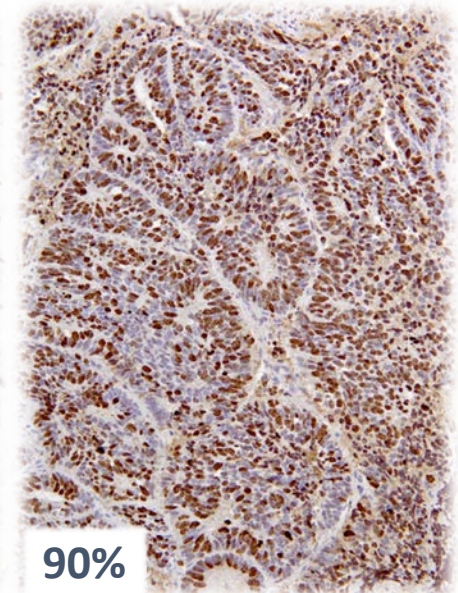
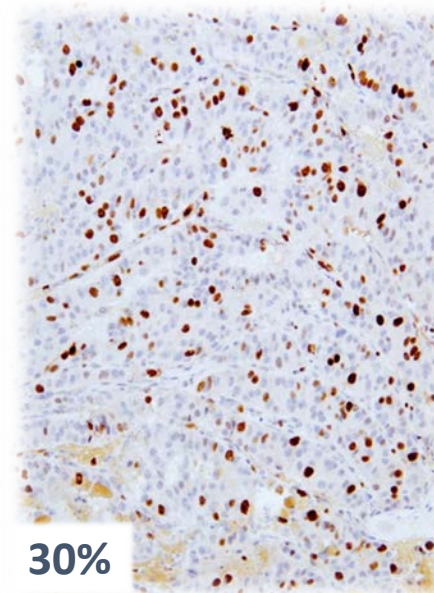
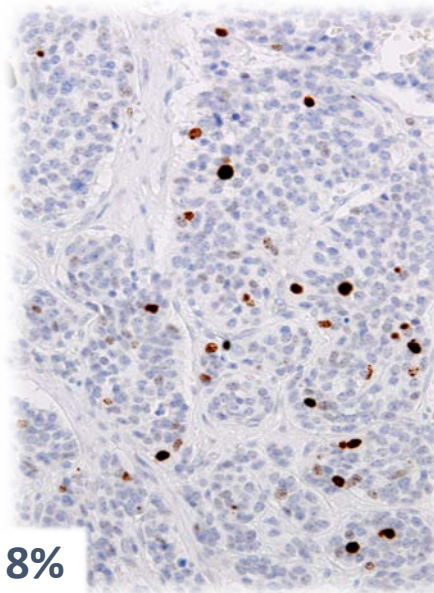
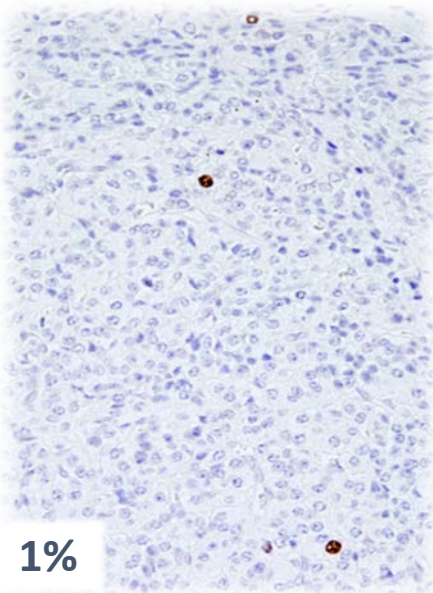
3% - 20%

НЭО G3

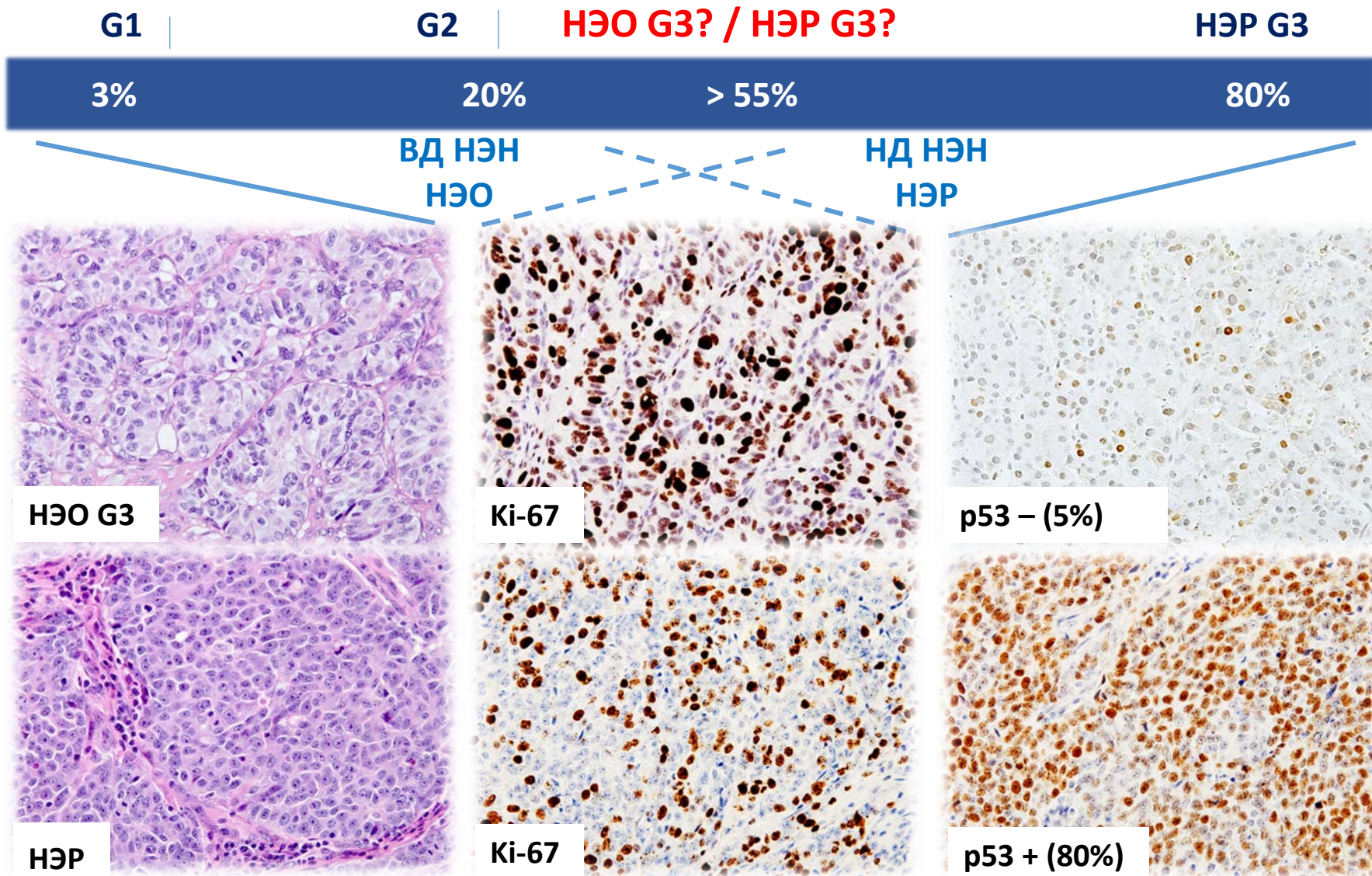
> 20% (~ 50%)

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

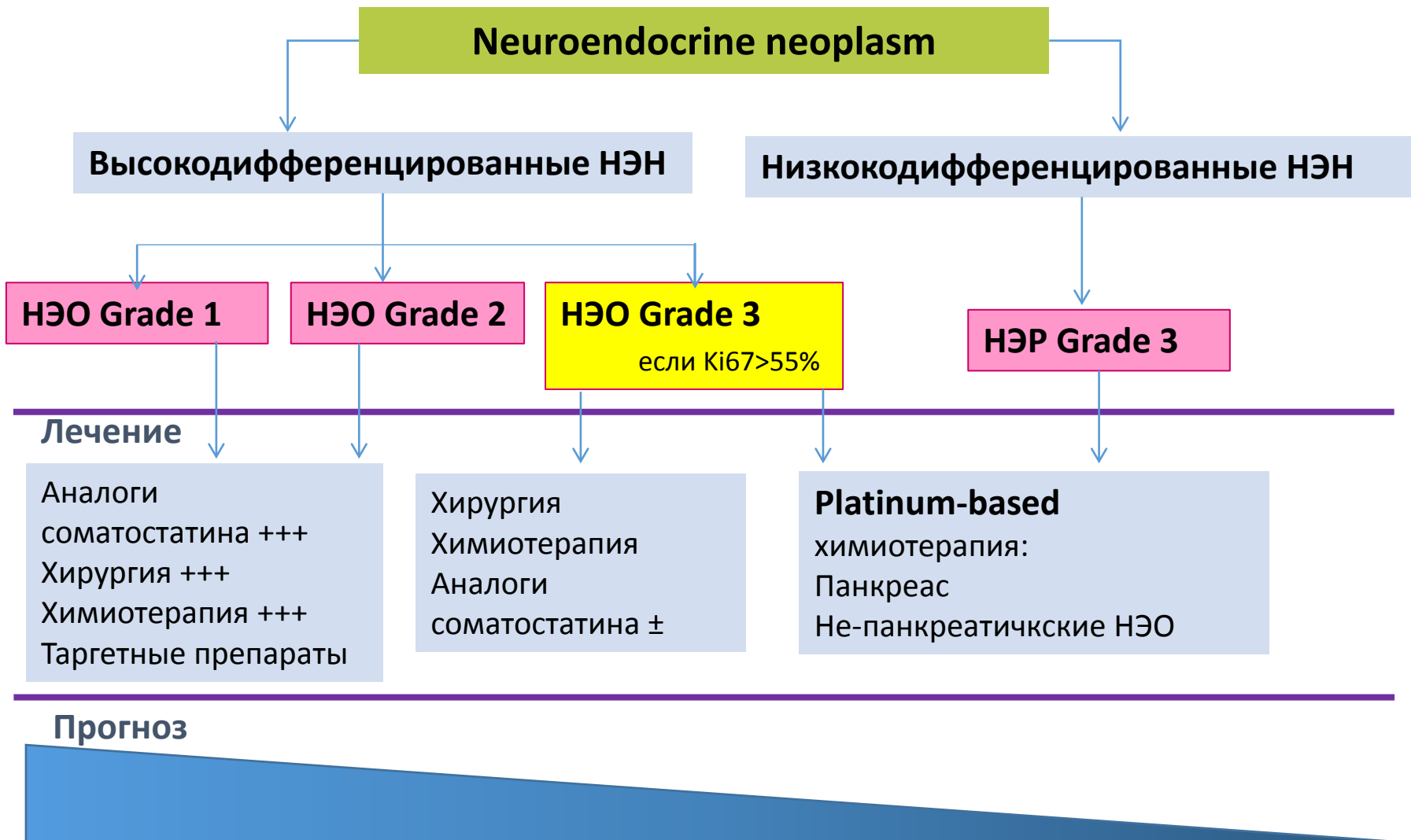
Что такое НЭО G3?

- 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*)

G3 (Ki67 >20% Mitosis >20)

	высокодифференцированная	низкодифференцированная
Гистология		
Индекс Ki-67	< 55%	> 55%
Ответ на платиносодержащую терапию	плохой	хороший
Выживаемость	лучше	хуже

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



Крупные клетки,
некрозы, митозы >
20/10 HPF, высокий
Ki-67 (> 20%)

**НЭН с морфологическими
признаками High Grade**



Исследование дополнительного морфологического материала

**Компонент ВД НЭО Lower Grade (WHO G1/G2);
Ранее ВД НЭО G1/G2 в других образцах**

**Компонент аденокарциномы или
плоскоклеточного рака**

Дополнительное ИГХ исследование

Потеря экспрессии
DAXX/ATRX

ВД НЭО G3

Случайное выявление, высокий уровень
НЭ маркеров (CgA) в плазме, диффузная
активность при Octreotide Scintigraphy

Потеря экспрессии Rb и
аномальная экспрессия p53

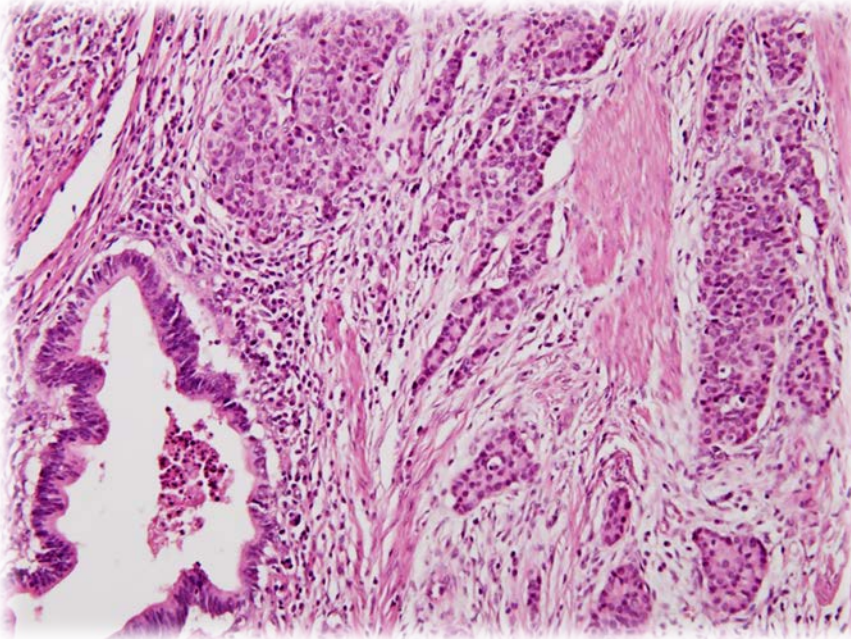
НД НЭР

Симптомы, уровни CEA, CA19-9, CA125
в плазме, слабая активность при
Octreotide Scintigraphy

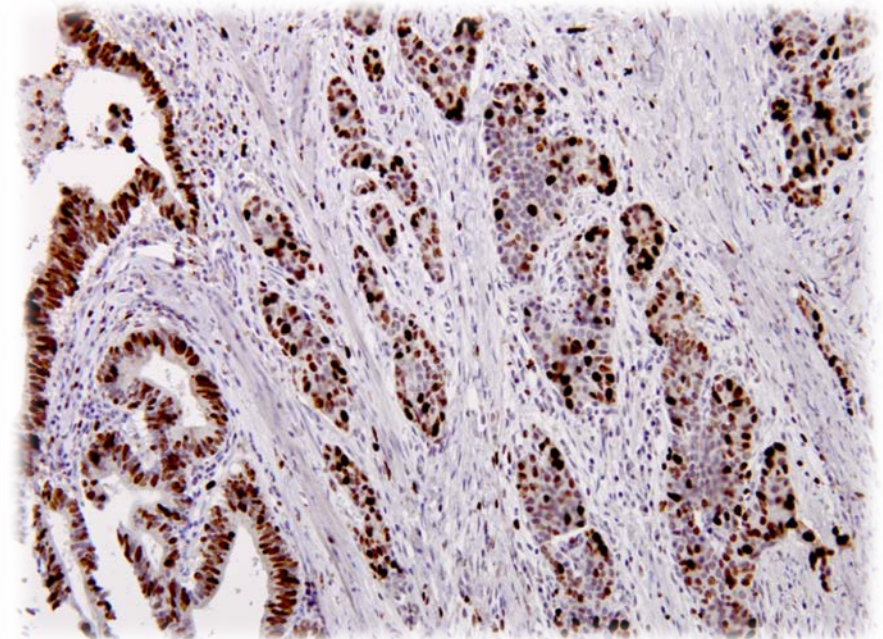
**Клиническая
информация**

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%



НЭО G3 везде

[Marchio C. et al.](#) Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. [Virchows Arch.](#) 2017 Dec;471(6):713-720.

[Quinn AM](#) , [Chaturvedi A](#) , [Nonaka D](#). High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. [Am J Surg Pathol.](#) 2017 Feb;41(2):263-270

[Fabbri A](#) et al. Thymus neuroendocrine tumors with CTNNB1 gene mutations, disarrayed β -catenin expression, and dual intra-tumor Ki-67 labeling index compartmentalization challenge the concept of secondary high-grade neuroendocrine tumor: a paradigm shift. [Virchows Arch.](#) 2017 Jul;471(1):31-47.

G3, Ki-67 – 40%

G1, Ki-67 – 2%

Ki-67



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 мелкокл.тип Ki67 >20%	НЭР мелкокл.тип Ki67 >20%	МКР Ki67 >50%	НД НЭР (мелкокл.)	МКНЭР	МКР, легочн тип (яичник) МКНЭР (влагалище, шейка, мака)	НЭР, НД (МКР)
НЭР крупнокл. Ki67 >20%	НЭР крупнокл. 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



Современные подходы к классификации НЭО

- Обновленная классификация WHO 2017 для НЭН ПЖ: основное изменение - введением новой категории "НЭО G3";
- Для категории G3 важно различать НЭО и НЭР:
 - дополнительные ИГХ маркеры
 - клиническое развитие (G1/G2) & imaging
- Важно оценивать пролиферативную активность в процессе опухолевой прогрессии
 - новые биопсии
 - метастазы в печени
 - гетерогенность пролиферативной активности
- В клинической практике необходимо учитывать последние изменения в диагностических подходах.

Спасибо за внимание!

