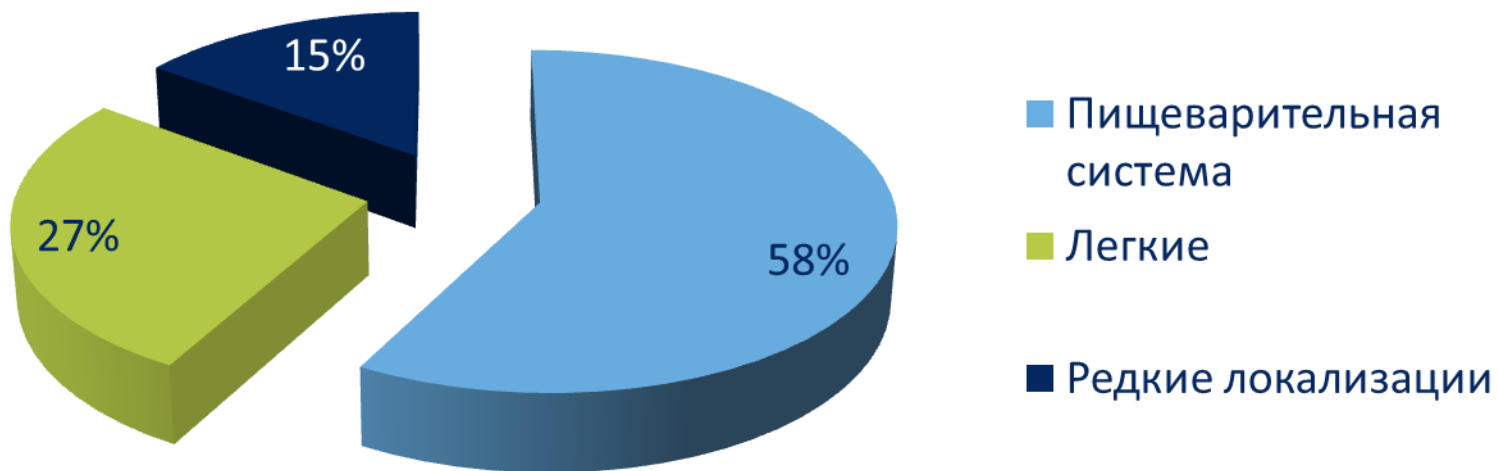


# ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Раскин Г.А.

*Российский научный центр радиологии и хирургических  
технологий им. академика А.М. Гранова,  
Медицинский институт им. Березина Сергея (МИБС),  
г. Санкт-Петербург*

# Нейроэндокринные опухоли.



US SEER, 2004

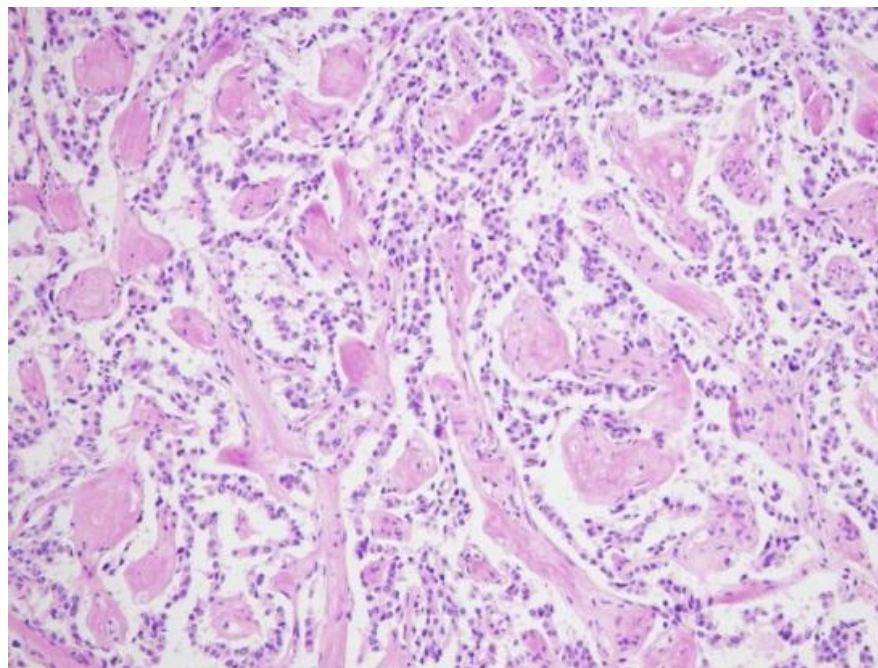
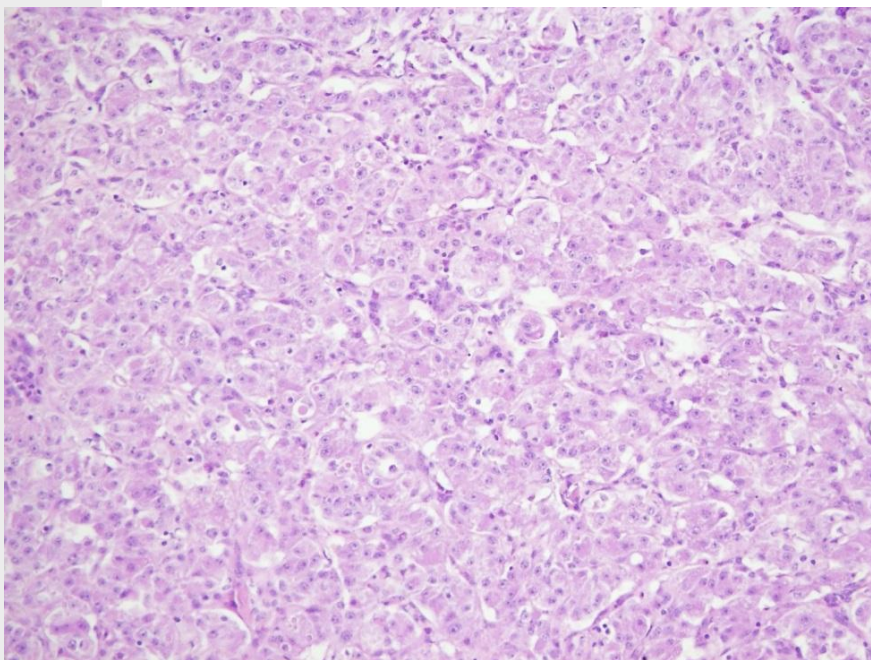


# История классификации нейроэндокринных опухолей ЖКТ

ВОЗ 1980	ВОЗ 2000	ВОЗ 2010
I. Карциноид	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль</li><li>2. Высокодифференцированный нейроэндокринный рак.</li><li>3. Низкодифференцированный нейроэндокринный рак/мелкоклеточный рак.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид)</li><li>2. Нейроэндокринная опухоль G2</li><li>3. Нейроэндокринный рак (крупноклеточный или мелкоклеточный)</li></ol>
II. Мукокарциноид. III. Смешанная форма карциноид – аденокарцинома.	<ol style="list-style-type: none"><li>4. Смешанная экзокрино-эндокринный рак.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>4. Смешанный аденонейроэндокринный рак.</li></ol>

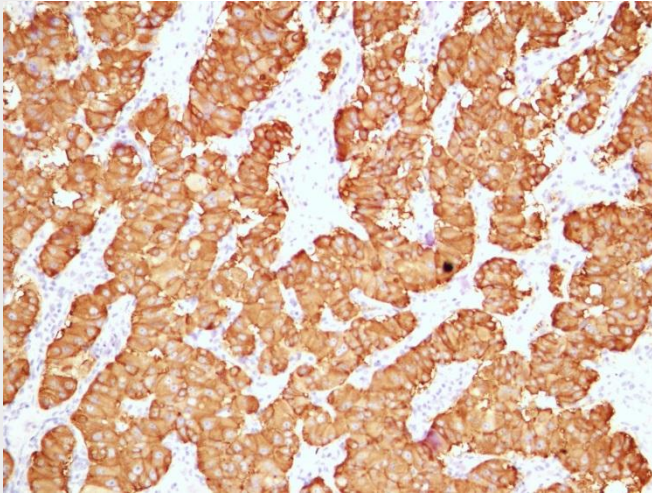


# Нейроэндокринная опухоль ЖКТ

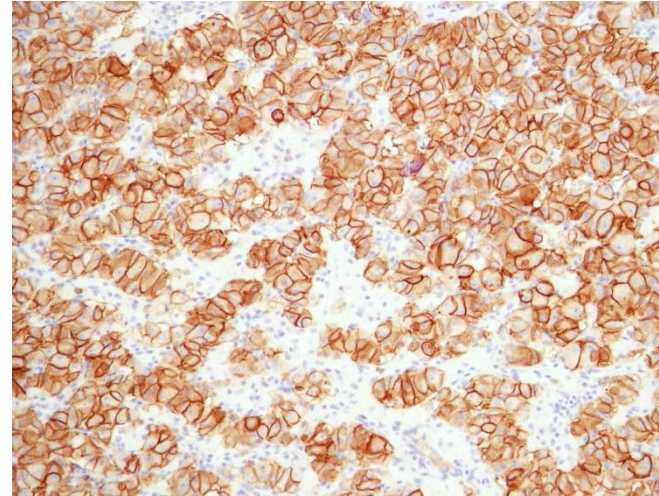


# Нейроэндокринная опухоль ЖКТ

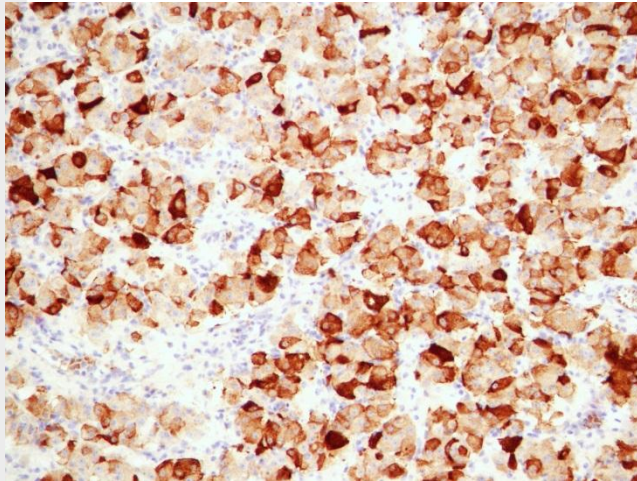
Синаптофизин



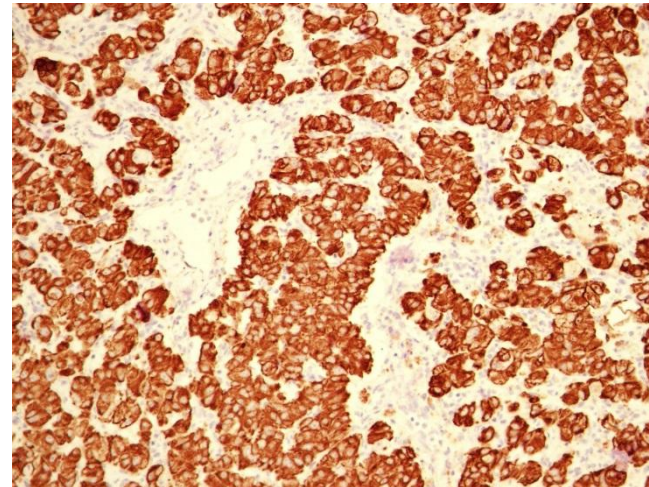
CD56



Хромогранин А



CK-Pan



## Определение дифференцировки нейроэндокринной опухоли

- G1- количество митозов  $< 2$  на 10 полей зрения при большом увеличении (hpf), и/или Ki-67  $\leq 2\%$ .
- G2 – количество митозов 2-20 на 10 hpf и/или Ki-67 3-20%.
- G3 – количество митозов  $> 20$  на 10 hpf и/или Ki-67  $> 20\%$ .

Определение Ki-67 на 500-2000 клеток в местах с наибольшей пролиферацией. Митозы считаются в 50 hpf (10 hpf = 2 мм<sup>2</sup>).



# Изменения в 2017 году в определении Grade НЭО поджелудочной железы

- ▶ Изменилось пороговое значение Ki-67 с 2% до 3% для дифф. диагноза между G1 и G2 НЭО.
- ▶ Появилась НЭО, G3. В основе лежит морфологическое строение.
- ▶ Если выставляется NEC, то подразумевается либо мелкоклеточный, либо крупноклеточный нейроэндокринный рак.
- ▶ Подсчет Ki-67 необходимо выполнять либо в ручную, либо автоматическим путем (<http://153.1.200.58:8080/immunoratio/>). Нельзя выставлять индекс Ki-67 «на глаз».
- ▶ Появилась смешанная нейроэндокринно-не-нейроэндокринная опухоль.



# WHO 2017 Grading System

**TABLE 1**

## **World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms**

<b>Well differentiated NENs</b>	<b>Ki67index* </b>	<b>Mitotic index</b>
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
<b>Poorly differentiated NENs</b>		
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, 0.2mm<sup>2</sup>) in areas of higher density and expressed per 10 HPF (2.0 mm<sup>2</sup>); 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}.



# Особенности НЭО ЖКТ G3

- ▶▶ Оптимально определение экспрессии рецепторов к соматостатину.
- ▶▶ Экспрессия TTF1, cdx2, ISL2 не позволяют определить первичный очаг.
- ▶▶ NETG3 важно дифференцировать от NECG3. Если ставится диагноз NEC, то подразумевается либо мелкоклеточный нейроэндокринный рак, либо крупноклеточный нейроэндокринный рак.

(Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumours and neuroendocrine carcinomas (NEC), 2016)



# Особенности НЭО ЖКТ G3

- ▶▶ Крупноклеточный нейроэндокринный рак: обязательна экспрессия синаптофизина, хромогранин А не обязателен.
- ▶▶ Мелкоклеточный рак ЖКТ – в <5% случаев отсутствует экспрессия синаптофизина и хромогранина А.
- ▶▶ Обязательно в заключении должен быть указан индекс Ki-67.

(Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumours and neuroendocrine carcinomas (NEC), 2016)



Sorbye H. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. Ann Oncol., 2013.

NEC G3 Ki-67>55% - ответ на платин – содержащую химиотерапию – 42%. Ki-67<55% - ответ – 15%. Выживаемость – обратная зависимость.



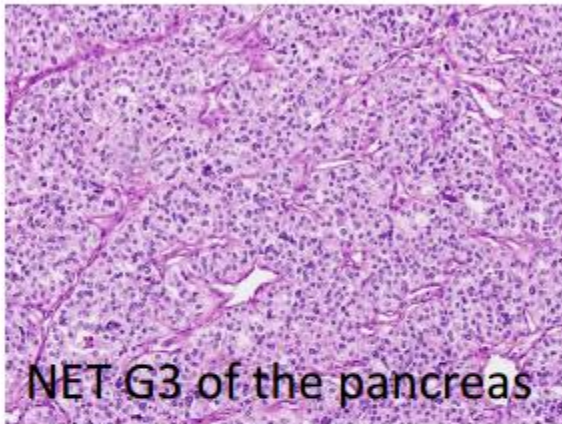


## Markers distinguishing between PanNETs G3 and PanNECs, large and small cell

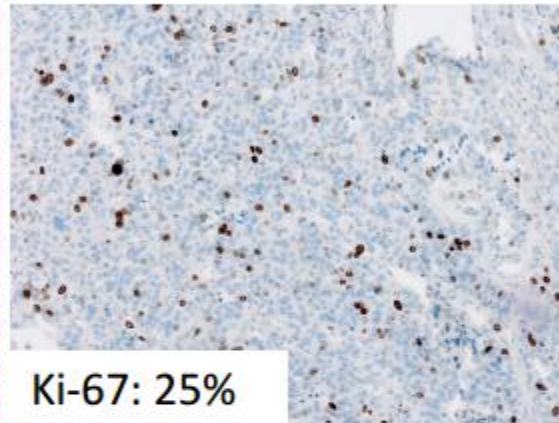
Organ	Diagnosis	n	Ki67-range	p53	<i>TP53</i>	Rb1 (loss)	SSTR2A	ATRX (loss)	DAXX (loss)
Pancreas	NET G3	9	21%-36%	0%	0%	0%	78%	11%	33%
Pancreas	NEC	12	21%-90%	75%	67%	45%	8%	0%	0%

# Pancreatic neuroendocrine neoplasms

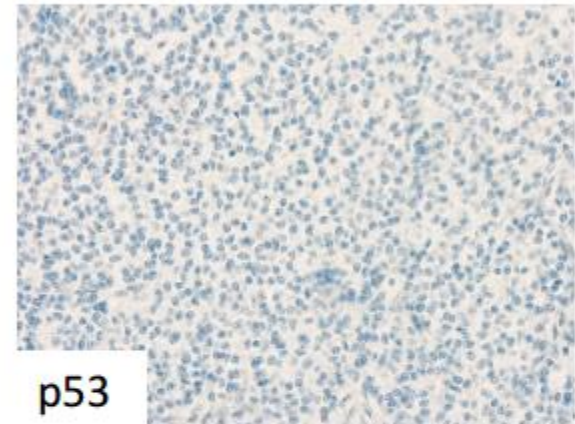
with a Ki-67-index >20%



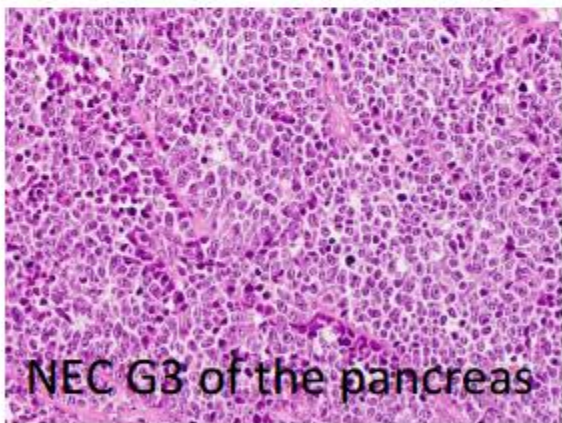
NET G3 of the pancreas



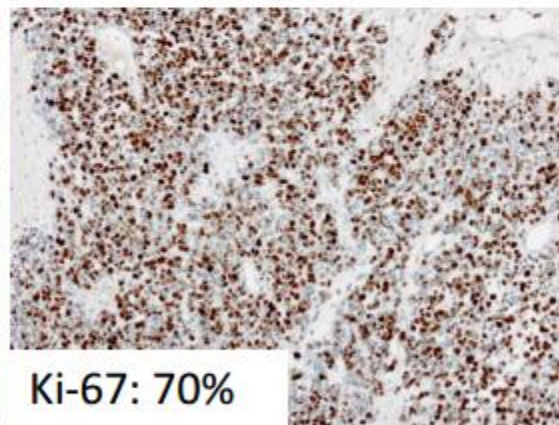
Ki-67: 25%



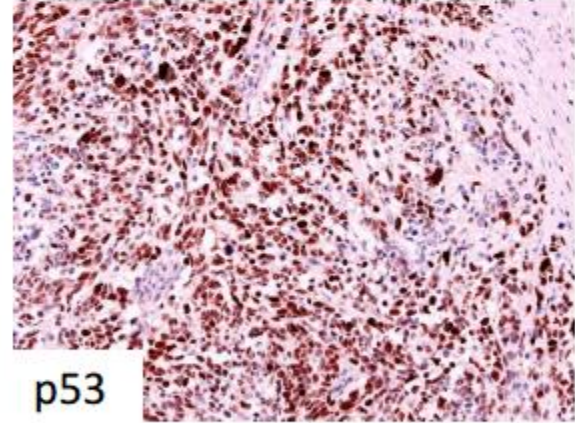
p53



NEC G3 of the pancreas



Ki-67: 70%

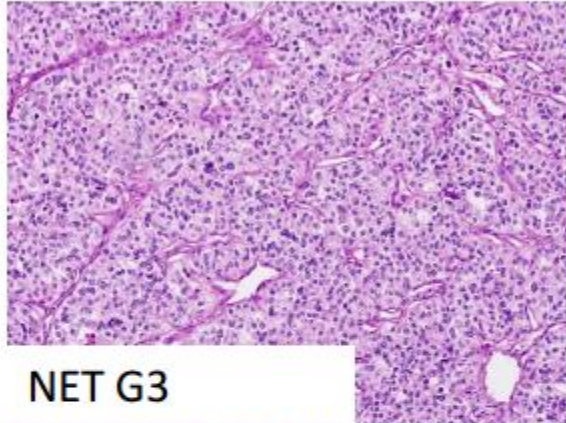


p53

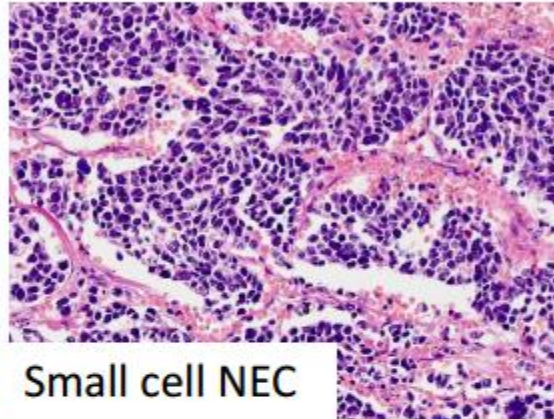
Günter Klöppel, Cologne, 2016

# Pancreatic neuroendocrine neoplasms

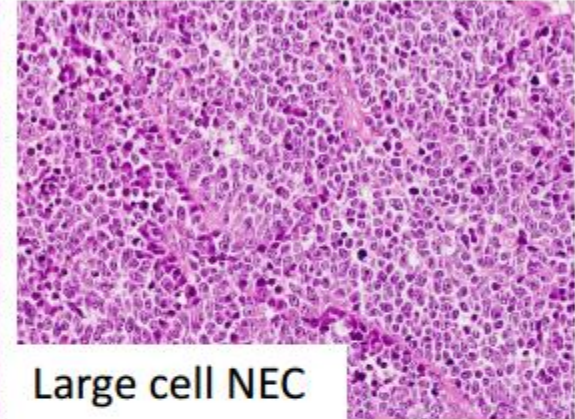
with a Ki-67-index >20%



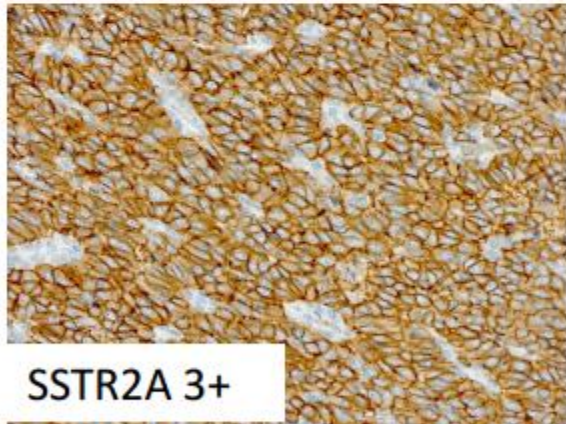
NET G3



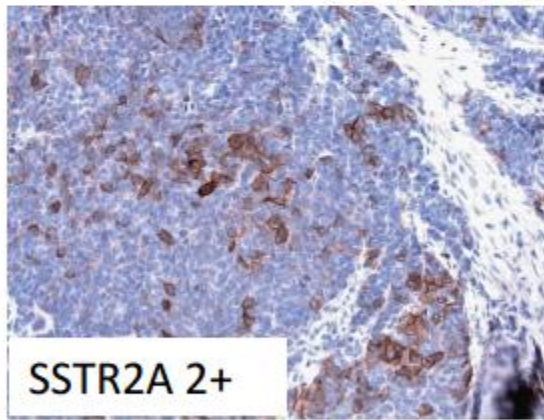
Small cell NEC



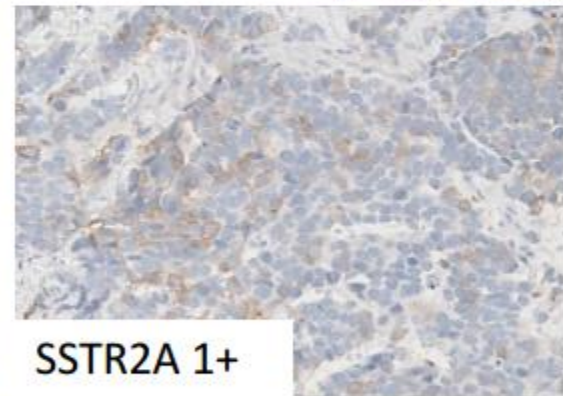
Large cell NEC



SSTR2A 3+



SSTR2A 2+

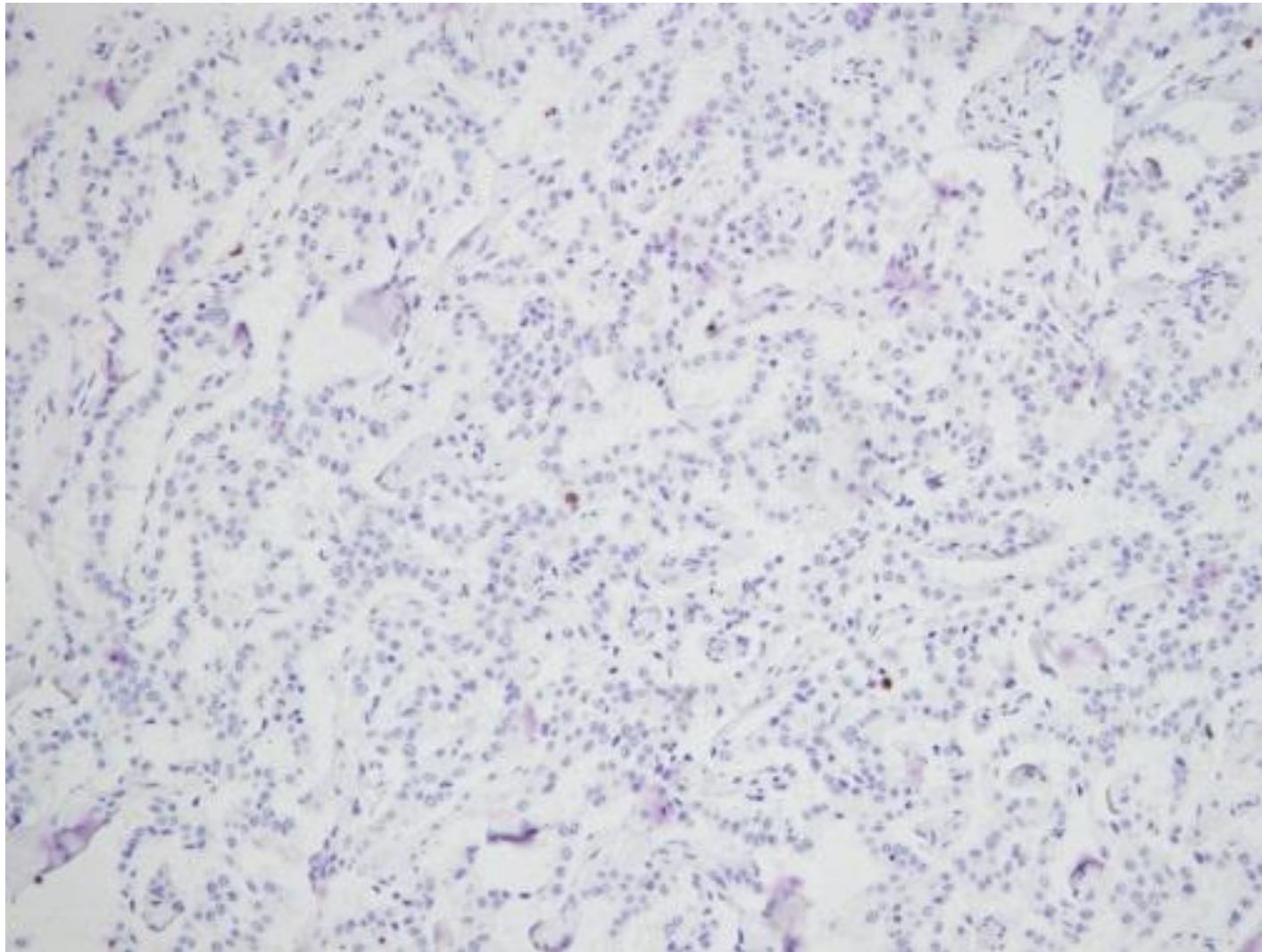


SSTR2A 1+

Günter Klöppel, Cologne, 2016



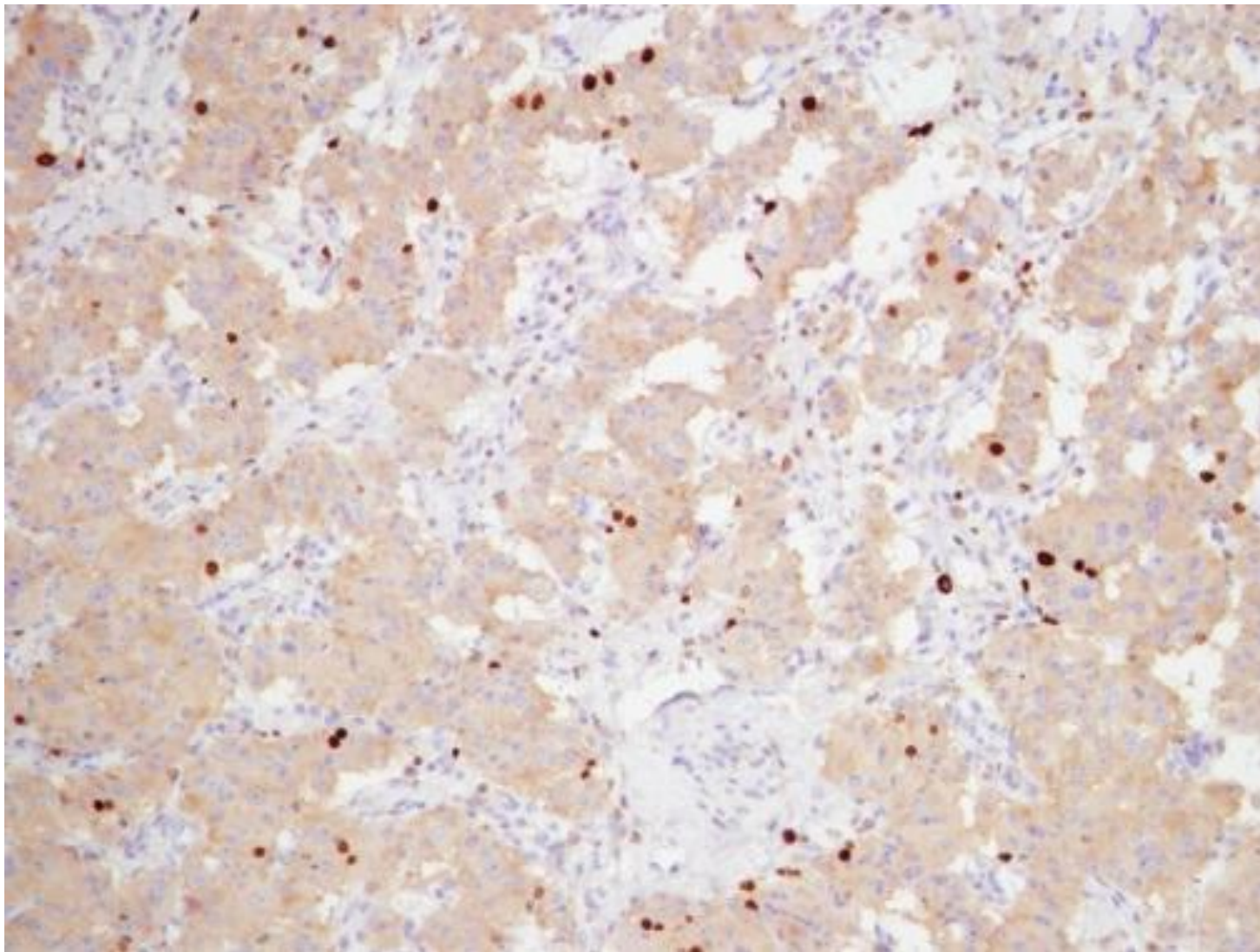
# Нейроэндокринная опухоль, G1



Ki-67 < 1%



# Нейроэндокринная опухоль, G2

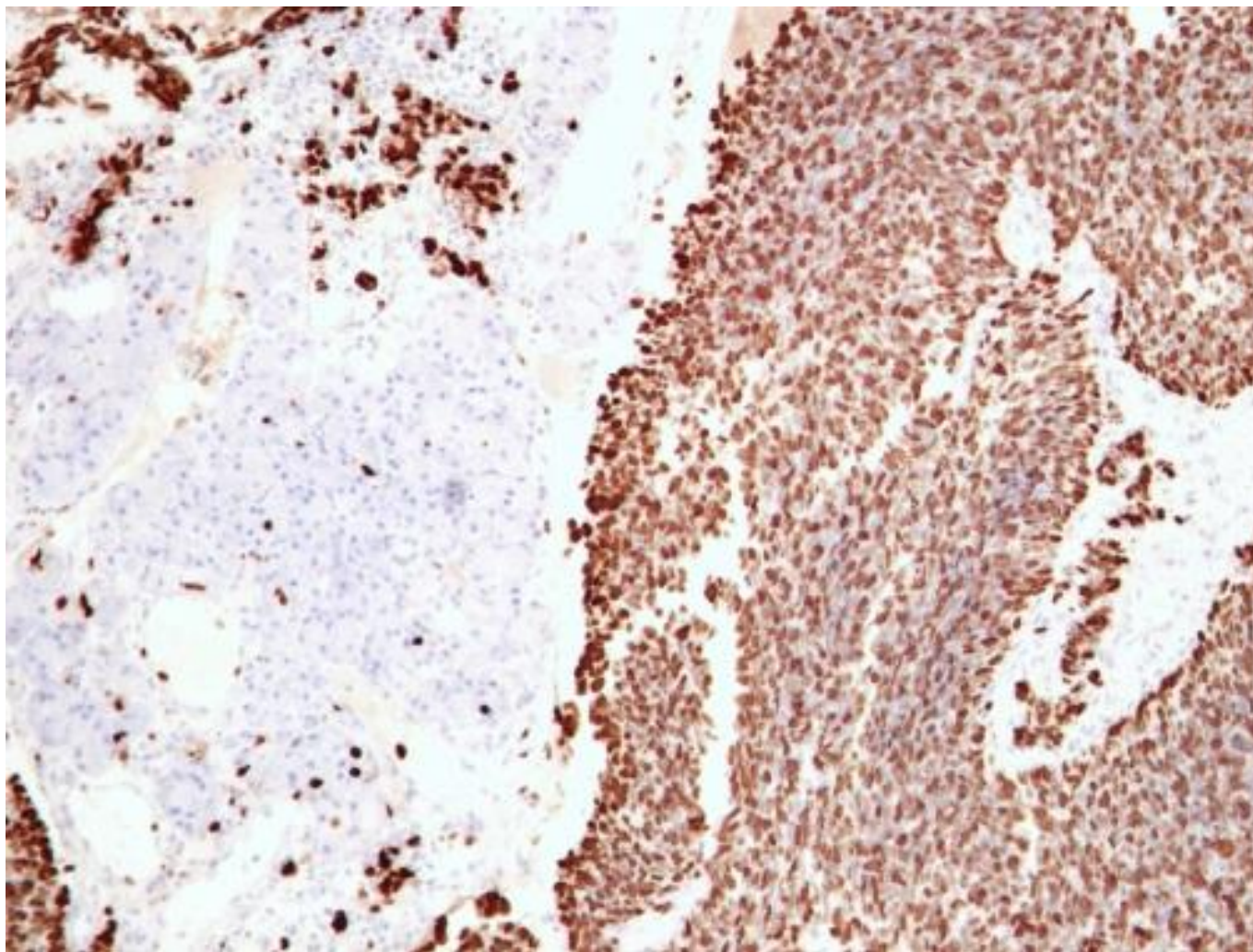


Ki-67-8%





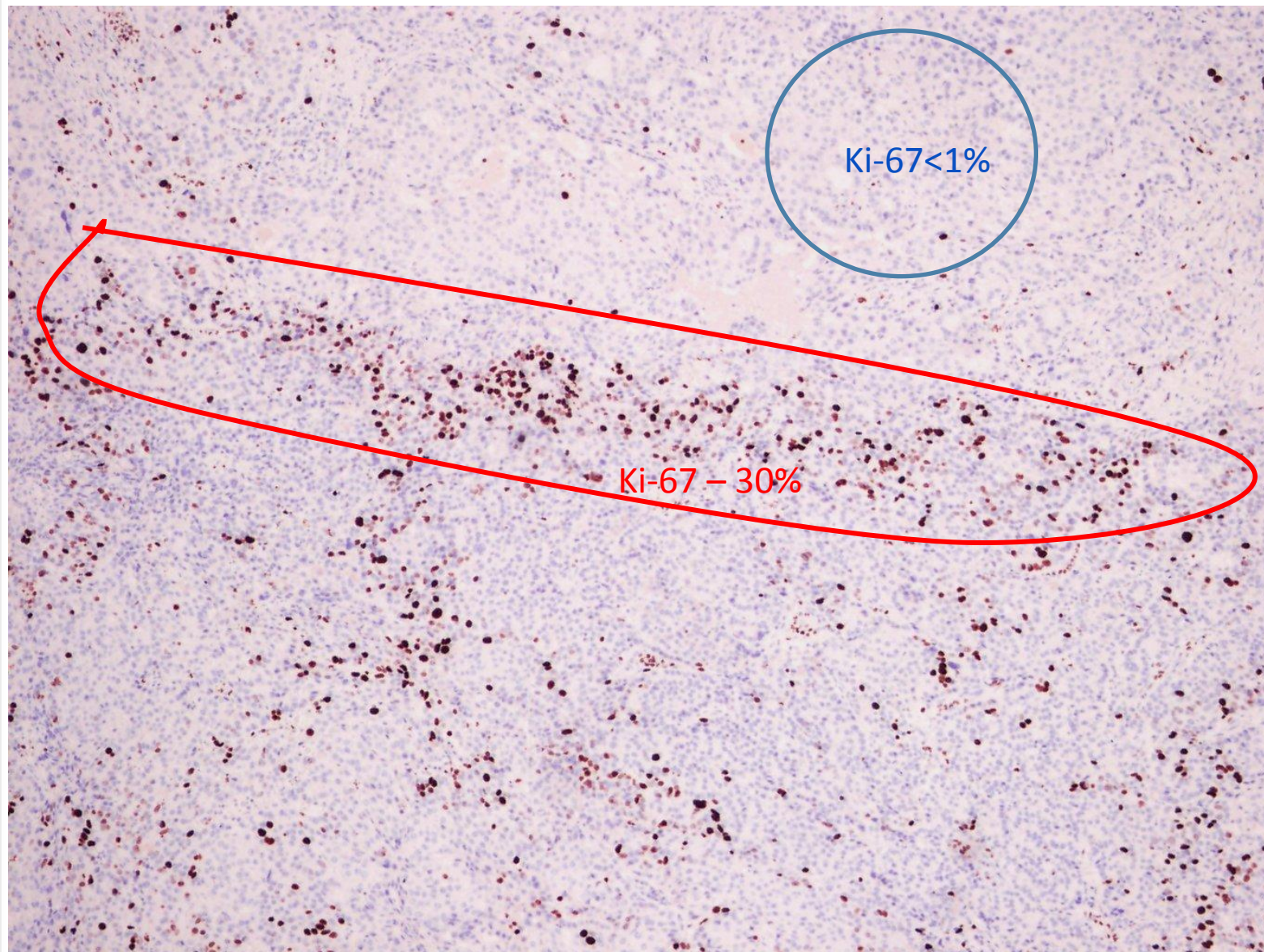
# Нейроэндокринный рак (G3, мелкоклеточный рак).



Ki-67-90%

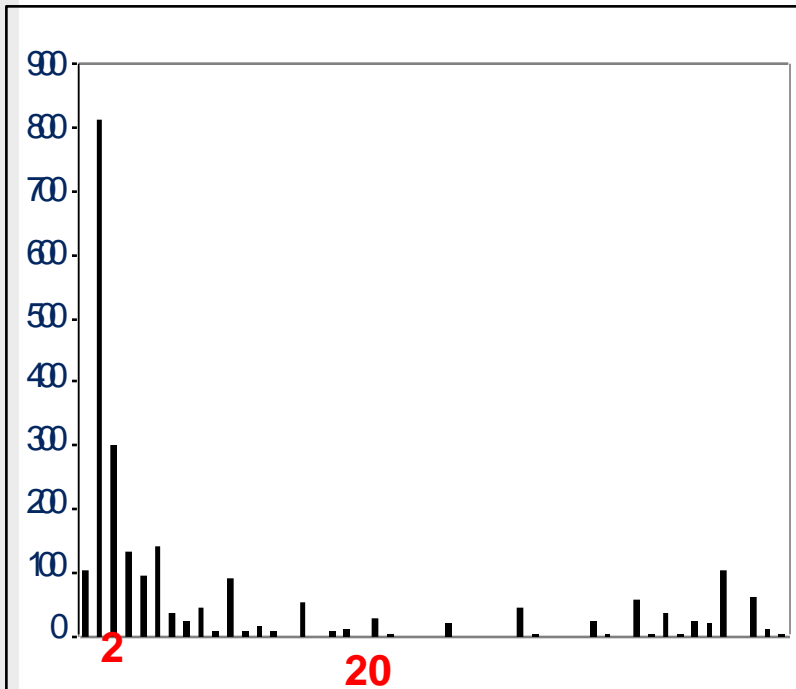


# Трудности оценки индекса Ki-67 в НЭО



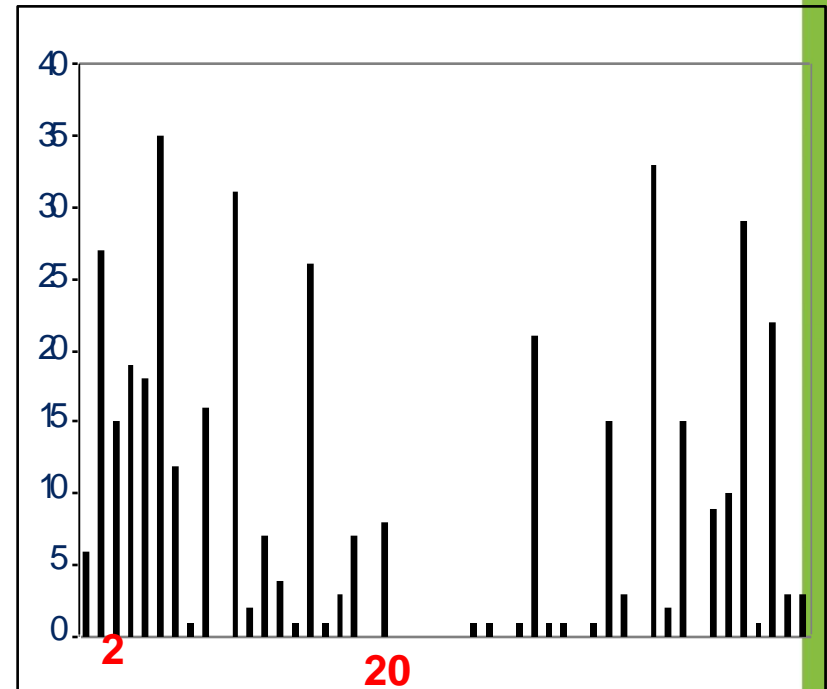
# G1/G2 НЭО. Внутриопухолевая гетерогенность

Grade часто отличается между первичным очагом и метастазом



Primaries

Ki67  
index



Liver metastases

**TENpath** 4658 cases of GEP NETs

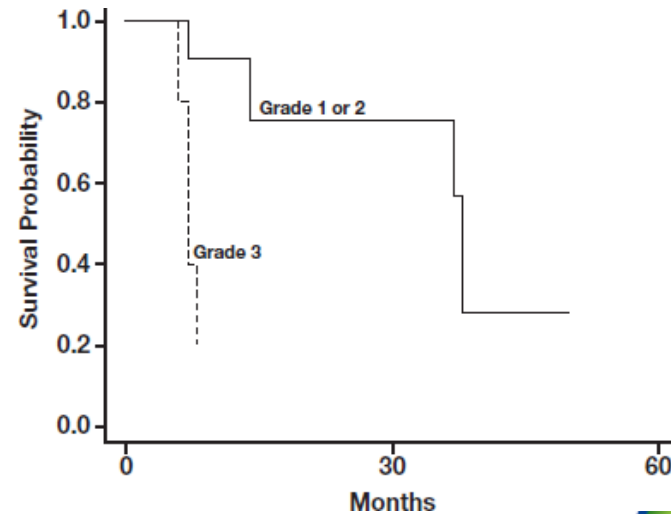
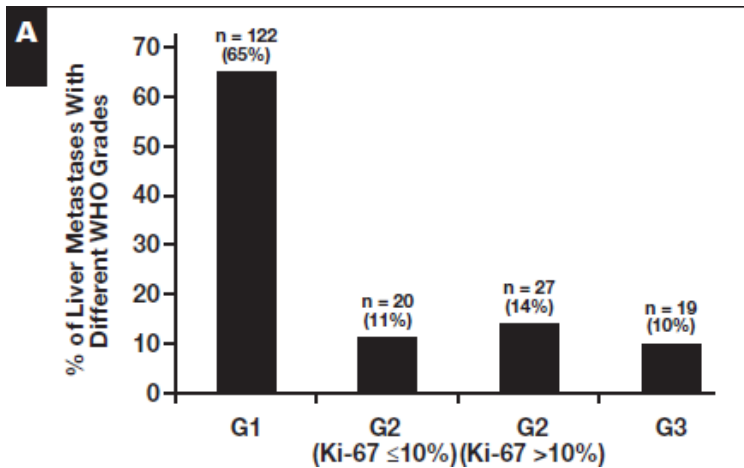
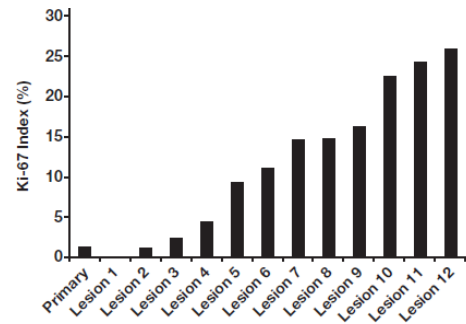


# G1/G2 НЭО. Внутриопухолевая гетерогенность

## Liver Metastases of Small Intestine Neuroendocrine Tumors

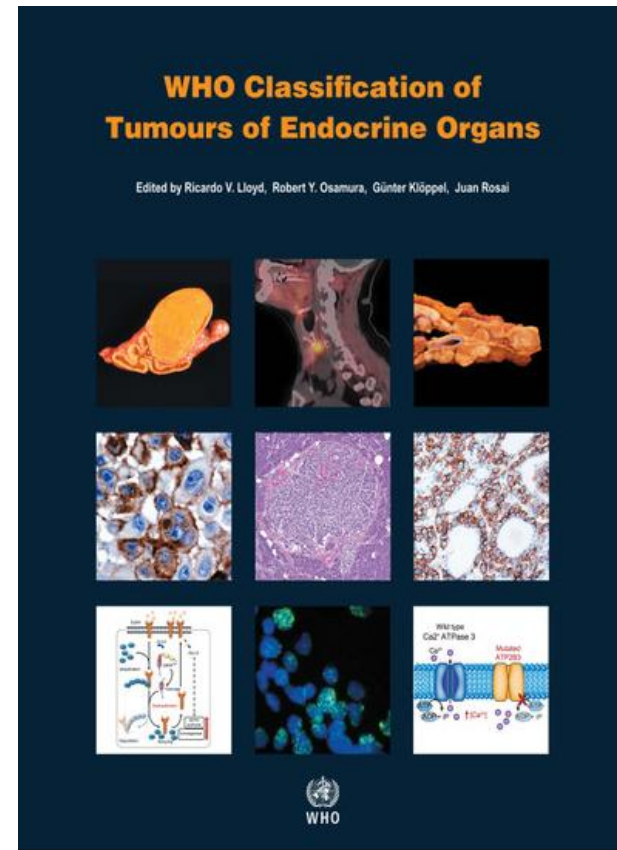
### Ki-67 Heterogeneity and World Health Organization Grade Discordance With Primary Tumors

Chanjuan Shi, MD, PhD,<sup>1</sup> Raul S. Gonzalez, MD,<sup>1</sup> Zhiguo Zhao, MS,<sup>2</sup> Tatsuki Koyama, PhD,<sup>2</sup>  
Toby C. Cornish, MD, PhD,<sup>3</sup> Kenneth R. Hande, MD,<sup>4</sup> Ronald Walker, MD,<sup>5,6</sup>  
Martin Sandler, MD,<sup>5</sup> Jordan Berlin, MD,<sup>4</sup> and Eric H. Liu, MD<sup>7</sup>



# Определение нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы

Опухоль, возникшая в поджелудочной железе, в которой преобладает нейроэндокринная дифференцировка.



# Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы 2017 г.

Нейроэндокринная микроаденома поджелудочной железы	8150/0
Нефункционирующая панкреатическая нейроэндокринная опухоль	8150/3
Нейроэндокринный рак	8246/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
ЕС-клеточная, серотонин-продуцирующая нейроэндокринная опухоль ( с карциноидным синдромом и без)	8241/3
Гастронома	8153/3
Глюкагонома	8152/3
Инсулинома	8151/3
Соматостинома	8156/3
ВИПома	8155/3
АКТГ-продуцирующая опухоль с синдромом Кушинга	8158/3



# Эпидемиология нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

- ▶▶ 1-2% всех опухолей поджелудочной железы.
- ▶▶ Частота 0,2-2/ 1 000 000 человек.
- ▶▶ Средний возраст – 50 лет (30-60 лет, редко у детей).
- ▶▶ Чаще всего спорадические, но также могут быть проявлением наследственных синдромов: MEN1, NF-1, VHL, TSC.

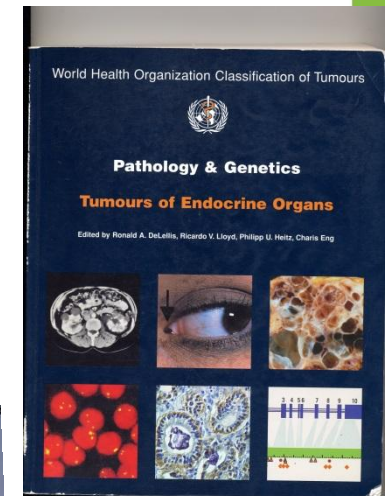


# История классификации (2004 г.)

## WHO histological classification of tumours of the endocrine pancreas

<b>Well-differentiated endocrine tumour</b>	8150/1 <sup>1</sup>	<b>Well-differentiated endocrine carcinoma</b>	8150/3
Functioning		Functioning	
Insulin-producing (insulinoma)	8151/1	Insulin-producing (insulinoma)	8151/3
Glucagon-producing (glucagonoma)	8152/1	Glucagon-producing (glucagonoma)	8152/3
Somatostatin-producing (somatostatinoma)	8156/1	Somatostatin-producing (somatostatinoma)	8156/3
Gastrin-producing (gastrinoma)	8153/1	Gastrin-producing (gastrinoma)	8153/3
VIP-producing (VIPoma)	8155/1	VIP-producing (VIPoma)	8155/3
Others		Serotonin producing with carcinoid syndrome	8241/3
		ACTH producing with Cushing syndrome	8150/3
Non-functioning		Non-functioning	8150/3
Microadenoma (<0.5 cm)	8150/0		
Others			
		<b>Poorly-differentiated endocrine carcinoma - small cell carcinoma</b>	8041/3
		<b>Mixed exocrine – endocrine carcinoma</b>	8154/3

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {664} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>) Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.





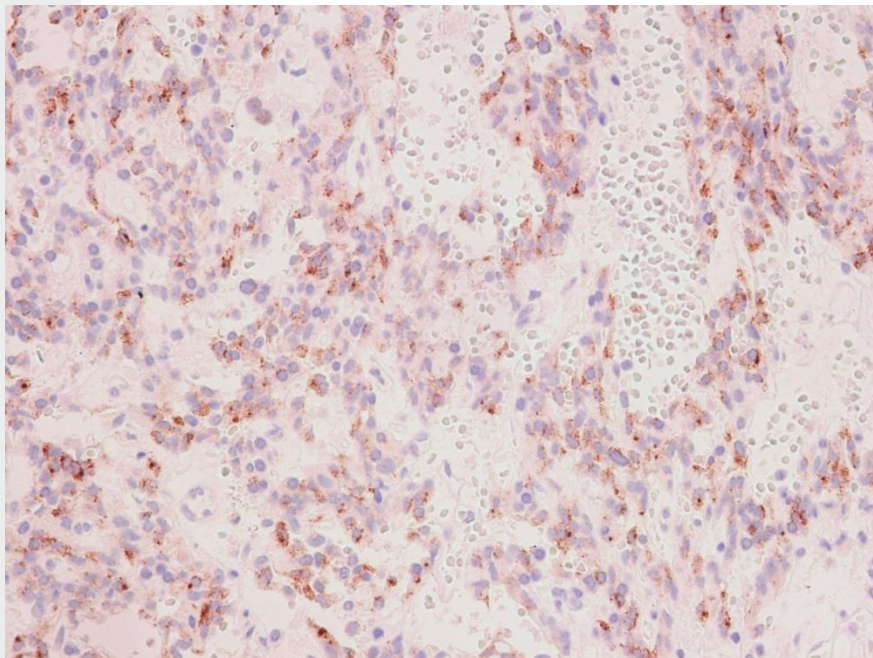
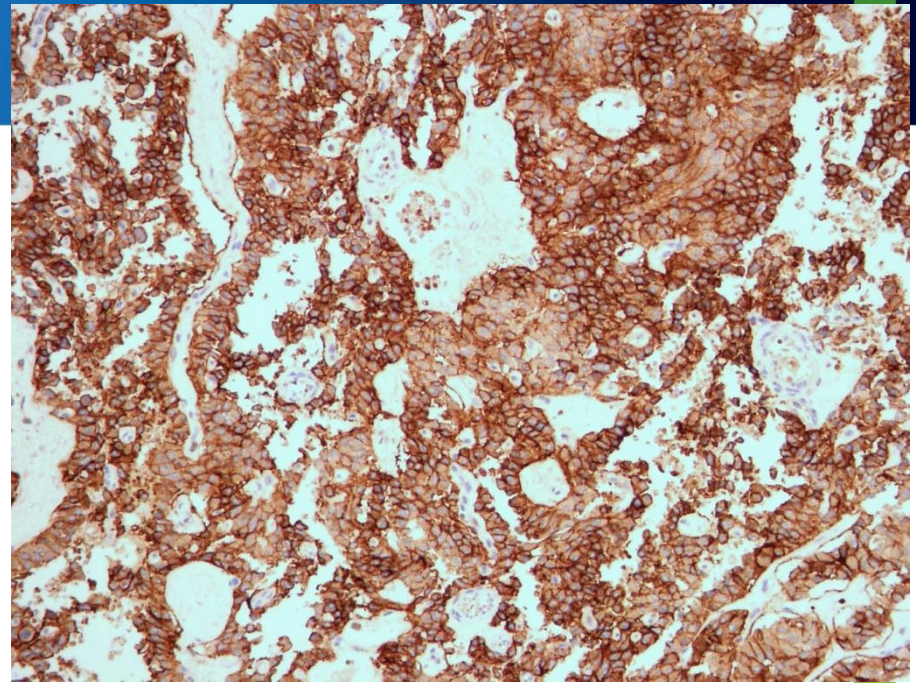
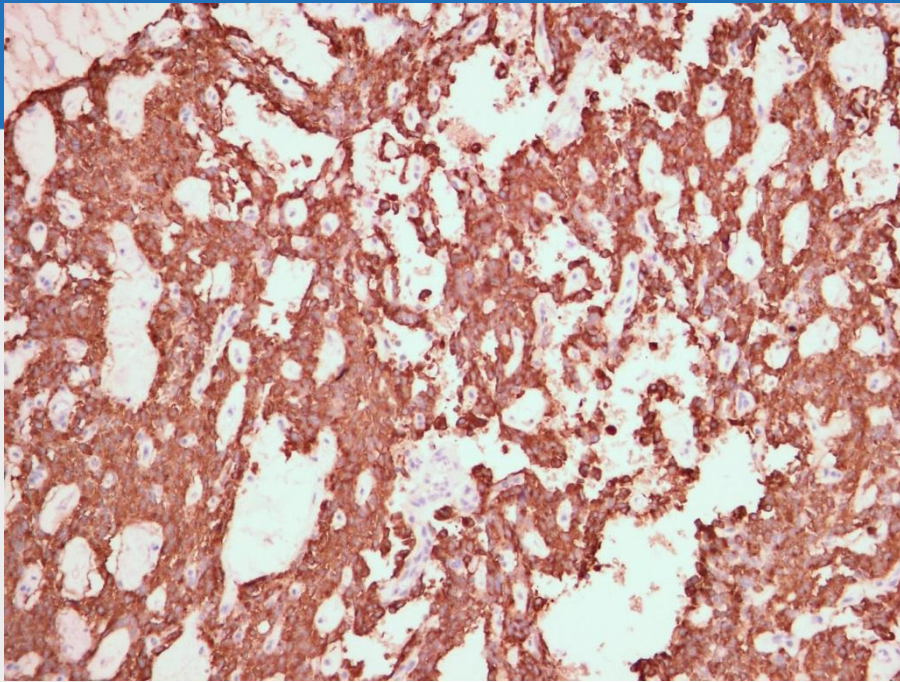
# Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, 2017 г.

- ▶▶ Все НЭО поджелудочной железы – злокачественные (исключение - нейроэндокринная микроаденома).
- ▶▶ Инсулиномы <1 см имеют доброкачественное клиническое течение даже после энуклеации.
- ▶▶ 5 летняя выживаемость у НЭО, кроме инсулиномы – 65%, 10 летняя – 45%.



- ▶▶ Иммуногистохимическое исследование гормонов: глюкагона, инсулина, VIP и т.д. - не позволяет диагностировать специфическую нозологию (глюкагонома, инсулинома и т.д.). Данный диагноз может быть выставлен только при наличии соответствующих клинических синдромов.





↑  
Синаптофизин

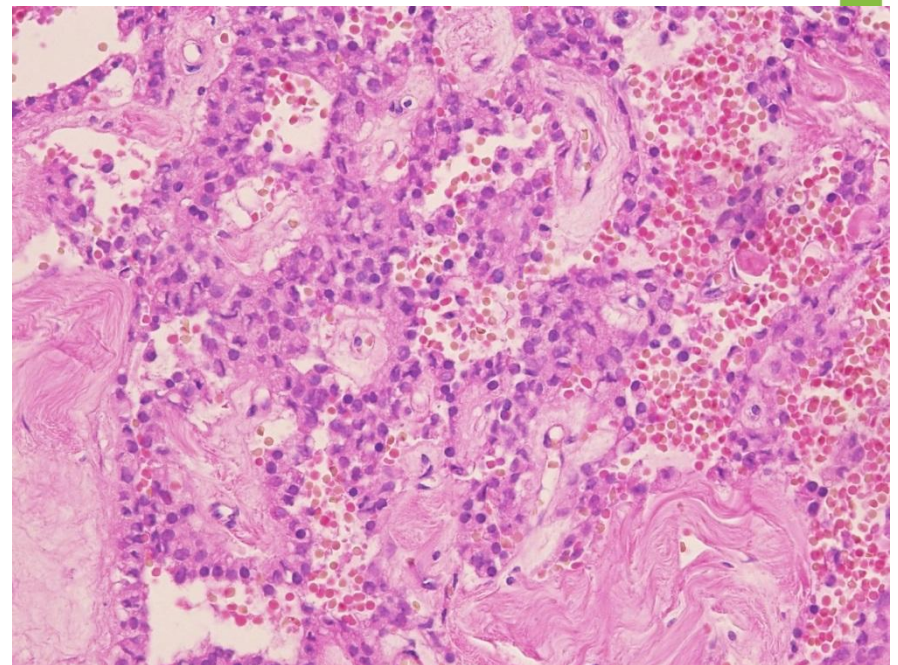
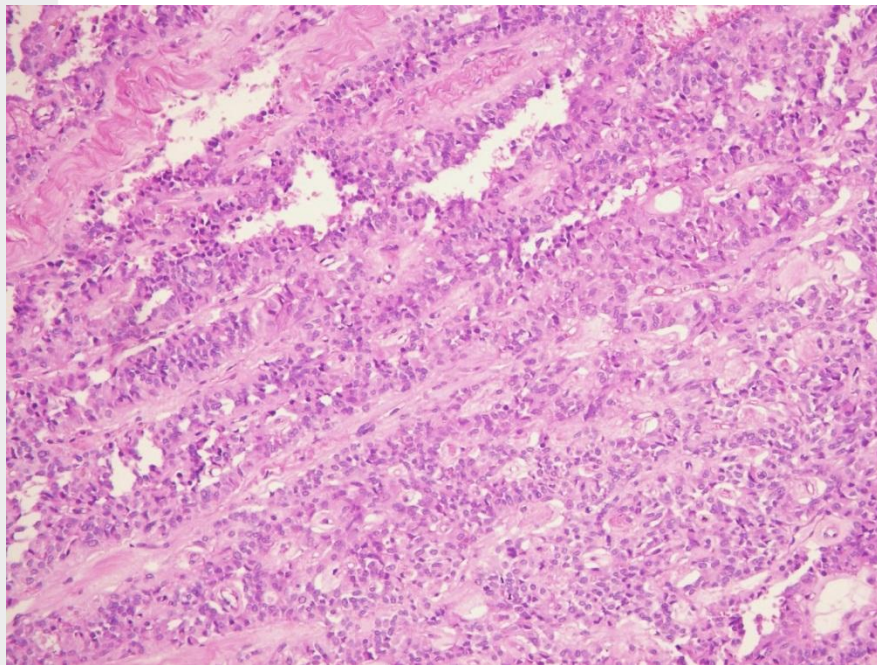
←  
CD56

←  
Хромогранин А

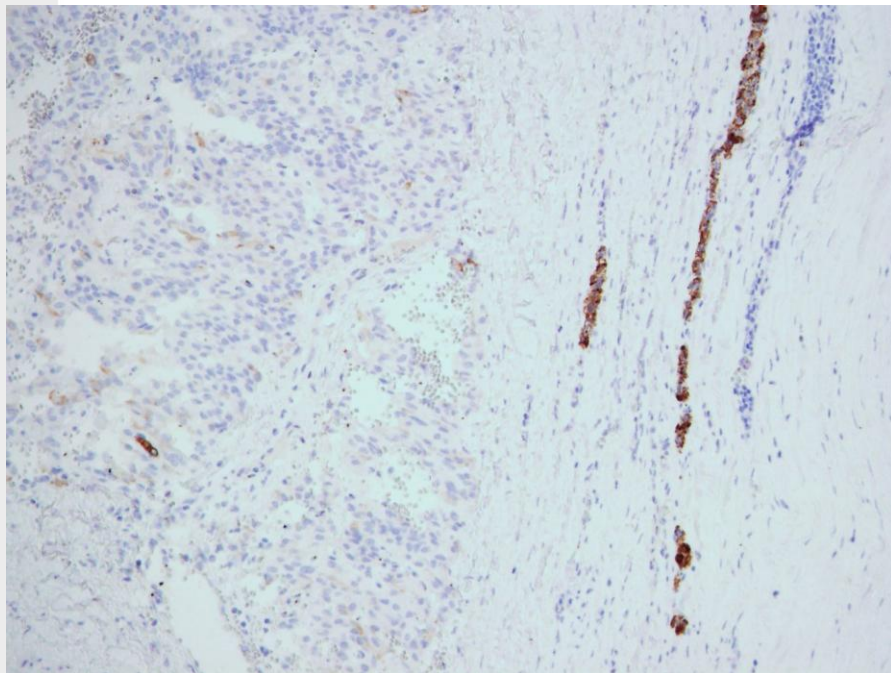
Диагноз?



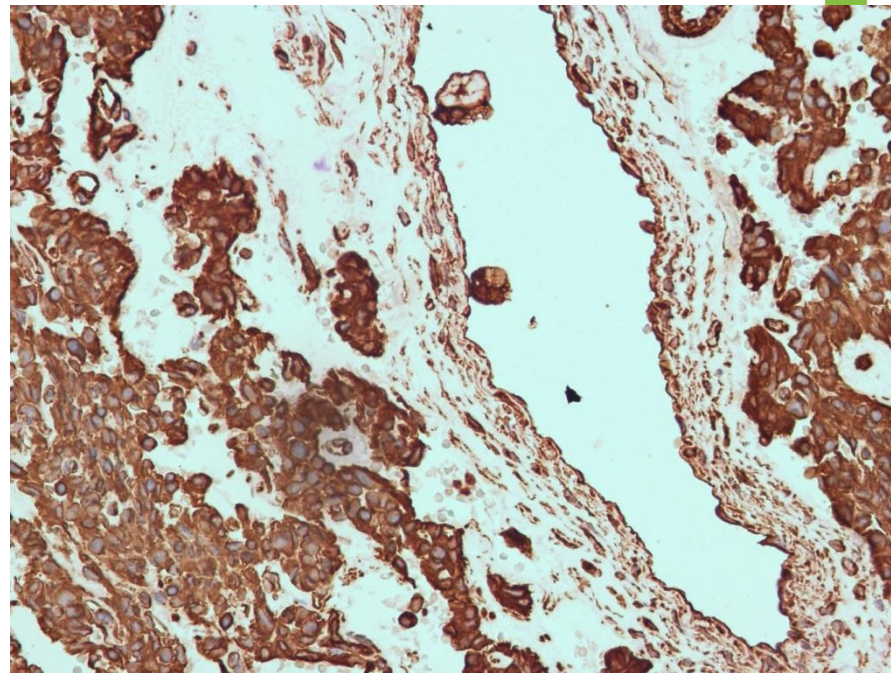
# Солидно-псевдопапиллярная опухоль



# Солидно-псевдопапиллярная опухоль



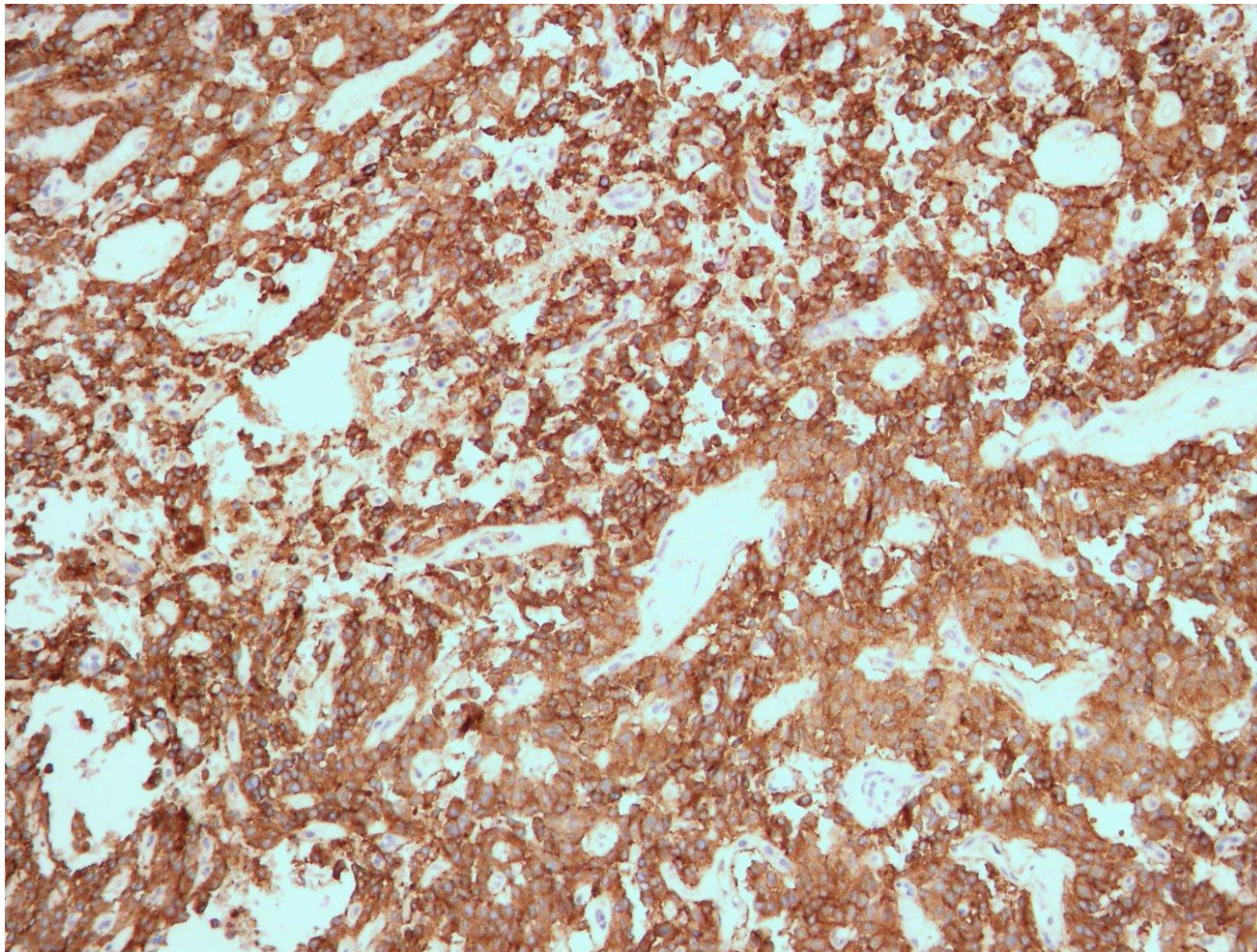
СК-Рan



Виментин



# Солидно-псевдопапиллярная опухоль, CD10



# Дифференциальный диагноз

## Солидно-псевдопапиллярная опухоль:

- Преимущественно у молодых женщин, средний возраст – 28 лет.
- Характерная морфологическая картина: псевдопапиллярные структуры; структуры, напоминающие эпендимальные розетки; холестероловые кристаллы, окруженные многоядерными клетками
- Позитив на виментин, CD10, альфа-1-антитрипсин, бета – катенин.



# Дифференциальный диагноз

- ▶ **Ацинарный рак поджелудочной железы:** позитив на bcl-10, трипсин, хемотрипсин.
- ▶ **Панкреатобластома:** участки с плоскоклеточной метаплазией, позитив на трипсин, хемотрипсин.
- ▶ **PNET:** крайне редко в поджелудочной железе, позитив на виментин, EWSR1 транслокация.





## WHO histological classification of tumours of the lung

<b>Malignant epithelial tumours</b>		<b>Mesenchymal tumours</b>	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Epithelioid haemangi endothelioma	9133/1
Papillary	8052/3	Angiosarcoma	9120/3
Clear cell	8084/3	Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Small cell	8073/3	Chondroma	9220/0
Basaloid	8083/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Small cell carcinoma	8041/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Combined small cell carcinoma	8045/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Adenocarcinoma	8140/3	Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma, mixed subtype	8255/3	Synovial sarcoma	9040/3
Acinar adenocarcinoma	8550/3	Monophasic	9041/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Biphasic	9043/3
Bronchioalveolar carcinoma	8250/3	Pulmonary artery sarcoma	8800/3
Nonmucinous	8252/3	Pulmonary vein sarcoma	8800/3
Mucinous	8253/3		
Mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate	8254/3	<b>Benign epithelial tumours</b>	
Solid adenocarcinoma with mucin production	8230/3	Papillomas	
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Mucinous ("colloid") carcinoma	8480/3	Exophytic	8052/0
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3	Inverted	8053/0
Signet ring adenocarcinoma	8490/3	Glandular papilloma	8260/0
Clear cell adenocarcinoma	8310/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Large cell carcinoma	8012/3	Adenomas	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Alveolar adenoma	8251/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Papillary adenoma	8260/0
Basaloid carcinoma	8123/3	Adenomas of the salivary gland type	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Mucous gland adenoma	8140/0
Clear cell carcinoma	8310/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	8014/3	Others	
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Sarcomatoid carcinoma	8033/3	<b>Lymphoproliferative tumours</b>	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type	8699/3
Spindle cell carcinoma	8032/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Giant cell carcinoma	8031/3	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Carcinosarcoma	8960/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Pulmonary blastoma	8972/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Carcinoid tumour	8240/3	Hartnoma	
Typical carcinoid	8240/3	Sclerosing hemangioma	8832/0
Atypical carcinoid	8249/3	Clear cell tumour	8005/0
Salivary gland tumours		Germ cell tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Teratoma, mature	9080/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Immature	9080/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Other germ cell tumours	
Preinvasive lesions		Intrapulmonary thymoma	8580/1
Squamous carcinoma <i>in situ</i>	8070/2	Melanoma	8720/3
Atypical adenomatous hyperplasia		<b>Metastatic tumours</b>	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia			

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (6) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

WHO classification of tumours of the lung<sup>a,b</sup>

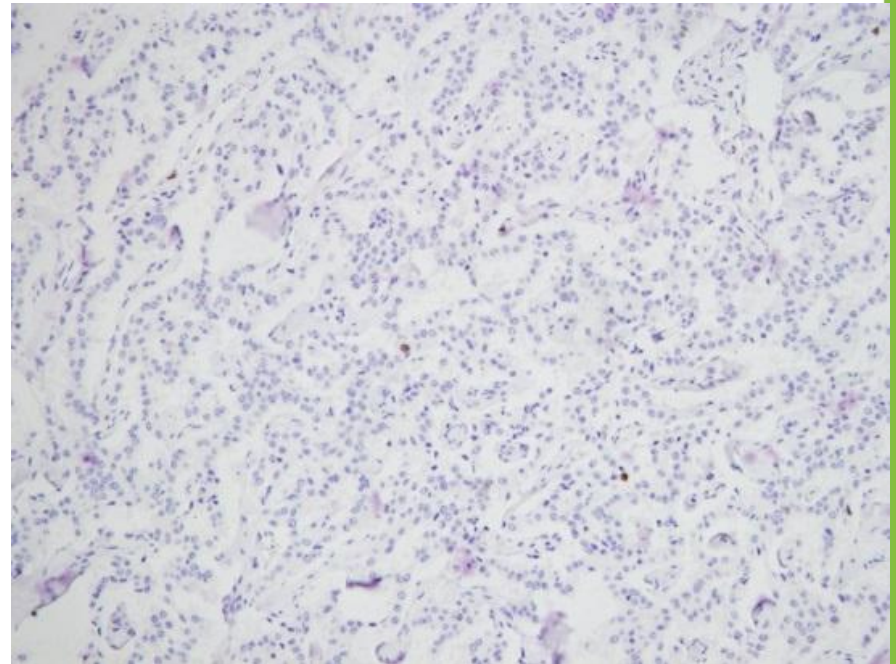
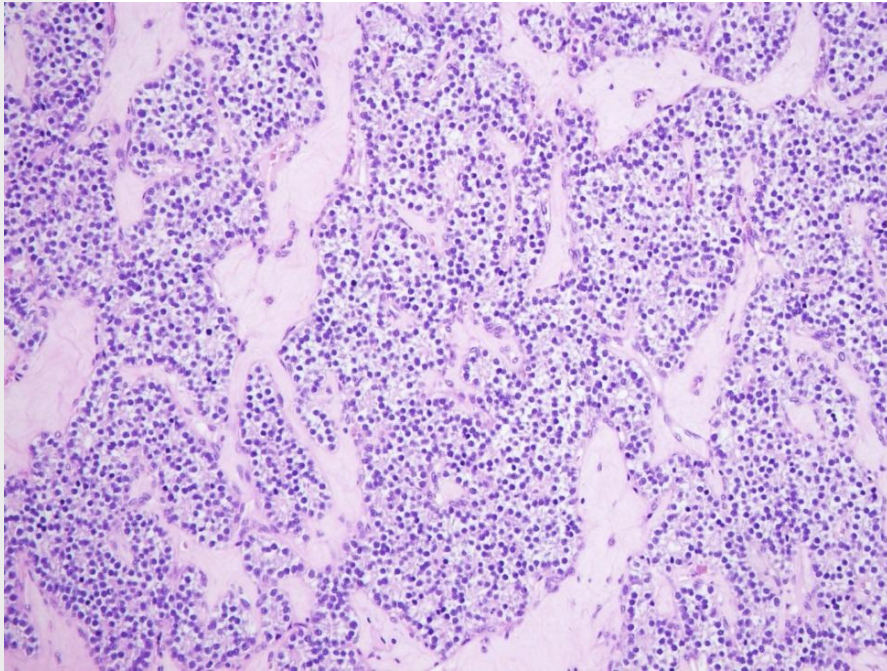
<b>Epithelial tumours</b>		<b>Papillomas</b>	
Adenocarcinoma	8140/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Lepidic adenocarcinoma	8250/3*	Exophytic	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3*	Inverted	8053/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Glandular papilloma	8260/0
Micropapillary adenocarcinoma	8265/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Adenomas	
Invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3*	Sclerosing pneumocytoma	8832/0
Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8254/3*	Alveolar adenoma	8251/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Papillary adenoma	8260/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Enteric adenocarcinoma	8144/3	Mucous gland adenoma	8480/0
Minimally invasive adenocarcinoma		<b>Mesenchymal tumours</b>	
Non-mucinous	8250/2*	Pulmonary hamartoma	8992/0
Mucinous	8257/3*	Chondroma	9220/0
Preinvasive lesions		PEComatous tumours	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0*	Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	8140/2	PEComa, benign	8714/0
Non-mucinous	8410/2	Clear cell tumour	8005/0
Mucinous	8253/2	PEComa, malignant	8714/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Keratinizing squamous cell carcinoma	8071/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3
Preinvasive lesion		Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Squamous cell carcinoma <i>in situ</i>	8070/2	Synovial sarcoma	9040/3
Neuroendocrine tumours		Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Small cell carcinoma	8041/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation	8842/3*
Combined small cell carcinoma	8045/3	Myoepithelial tumours	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelioma	8982/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial carcinoma	8982/3
Carcinoid tumours		<b>Lymphohistiocytic tumours</b>	
Typical carcinoid	8240/3	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Atypical carcinoid	8249/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Preinvasive lesion		Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0*	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Large cell carcinoma	8012/3	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Pleomorphic carcinoma	8022/3	<b>Tumours of ectopic origin</b>	
Spindle cell carcinoma	8032/3	Germ cell tumours	
Giant cell carcinoma	8031/3	Teratoma, mature	9080/0
Carcinosarcoma	8980/3	Teratoma, immature	9080/1
Pulmonary blastoma	8972/3	Intrapulmonary thymoma	8580/3
Other and unclassified carcinomas		Melanoma	8720/3
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Meningioma, NOS	9530/0
NUT carcinoma	8023/3*	<b>Metastatic tumours</b>	
Salivary gland-type tumours			
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3		
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3		
Pleomorphic adenoma	8940/0		

	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточный НЭР	Мелкоклеточный НЭР
Возраст	60 лет	60 лет	70 лет	70 лет
Пол	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Связь с курением	Нет	Вариабельно	Да	Да
<b>Диагностические критерии</b>				
Митозы на 2 мм <sup>2</sup>	0-1	2-10	>10 (в среднем 70)	>10 (в среднем 80)
Некрозы	Нет	Фокальные если есть	Да	Да
Ki-67	До 5%	До 20%	40-80%	50-100%
TTF-1	В основном негатив	В основном негатив	50% позитив	85% позитив
Синаптофизин /хромог. А	Позитив	Позитив	80-90%	80-90%
CD56	Позитив	Позитив	80-90%	80-90%
Комбинация с НМРЛ	Нет	Нет	Иногда	Иногда

# Типичный карциноид легкого

Опухоль с карциноидной морфологией

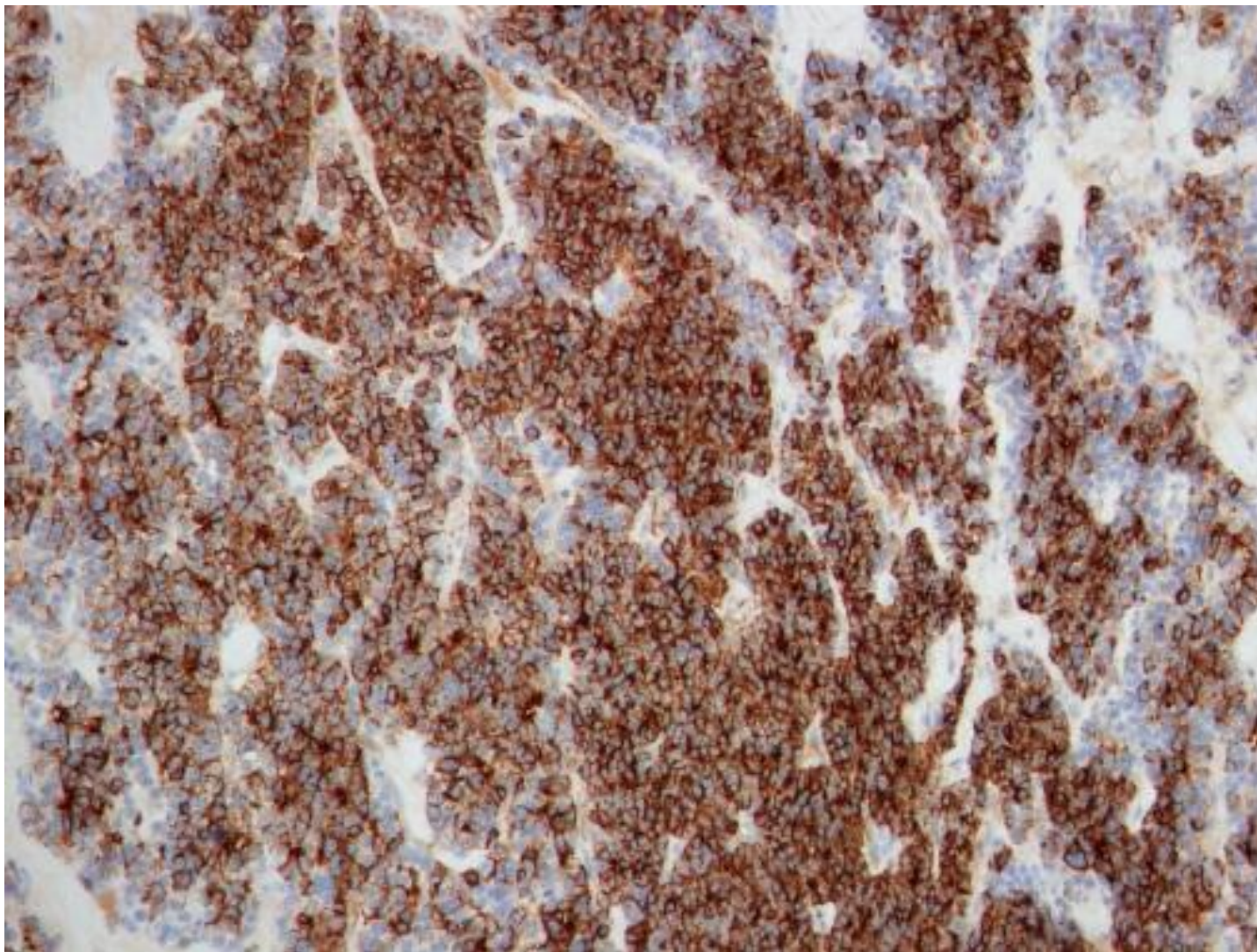
▶ Индекс Ki-67 до 5% (2.5 – 5.8%)



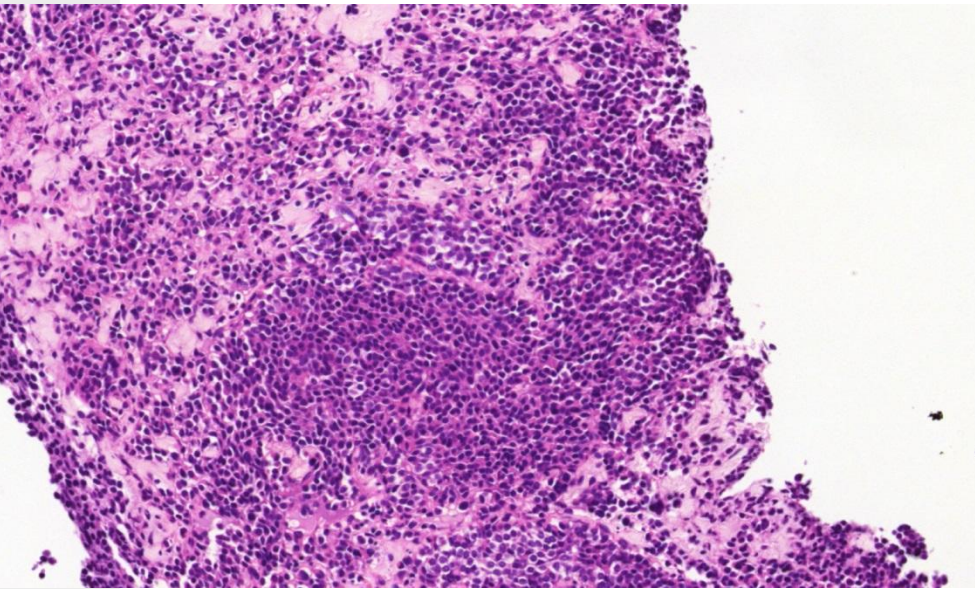
- < 2 митозов на 2 мм<sup>2</sup>
- Отсутствие очагов некроза
- Размер ≥ 0.5 см

- Наличие признаков ангио- и местной инвазии, а также метастазов в лимфатических узлах не является критерием для разграничения ТК и АК
- 10% – 23% ТК - метастазы в регионарных лу
- 5-летняя общая выживаемость – от 82% до 100%

# Типичный карциноид. Хромоганин А.

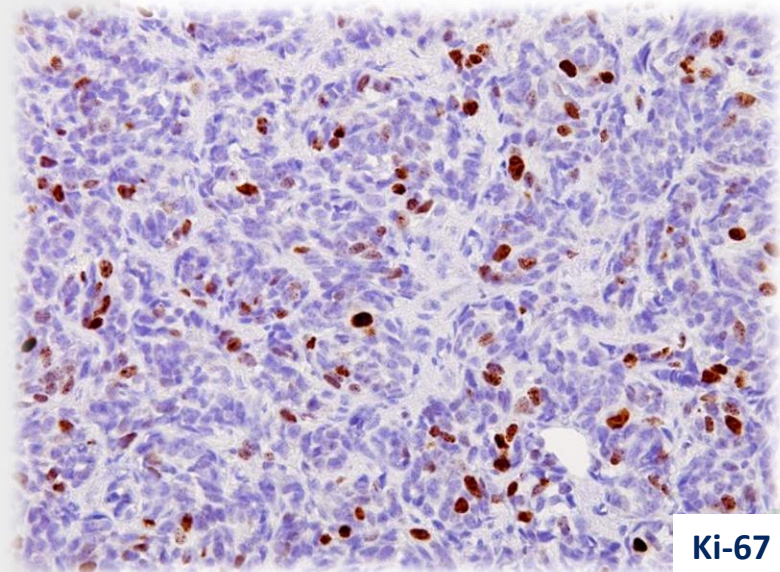


# Атипичный карциноид легкого



## Опухоль с карциноидной морфологией

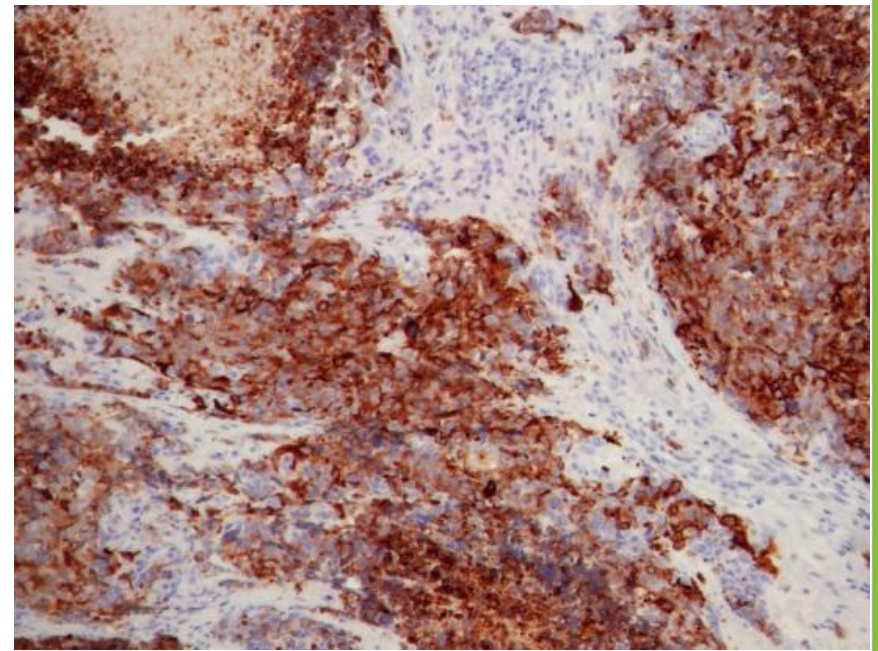
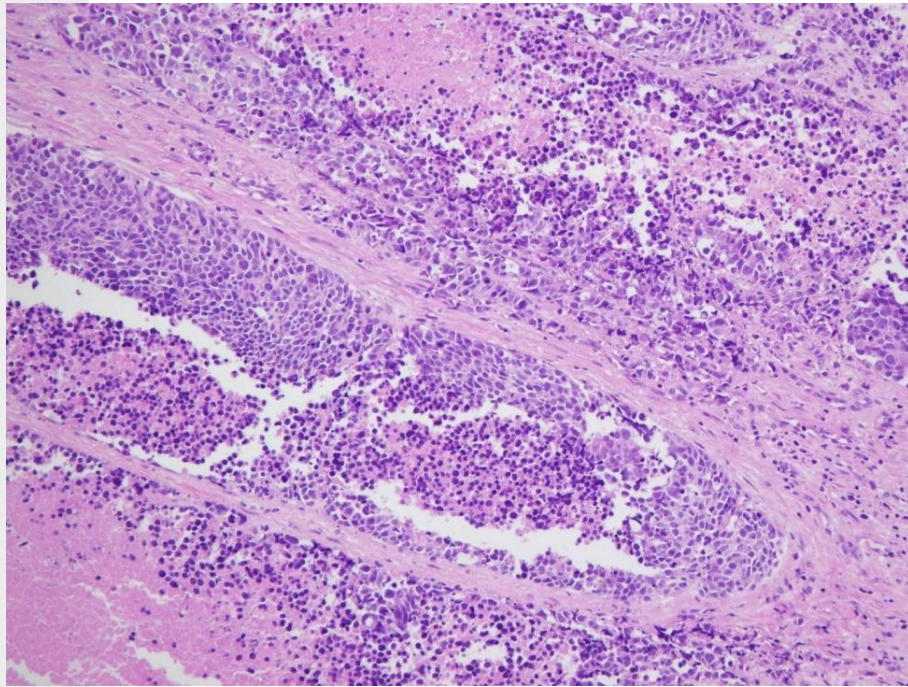
- 2-10 митозов на 2 мм<sup>2</sup>  
**ИЛИ**
- Некрозы (часто фокальные)
- 40% – 50% АК - метастазы в регионарных лу
- 5-летняя общая выживаемость – от 25% до 78%
- ▶ **Индекс Ki-67 до 20%**



Ki-67



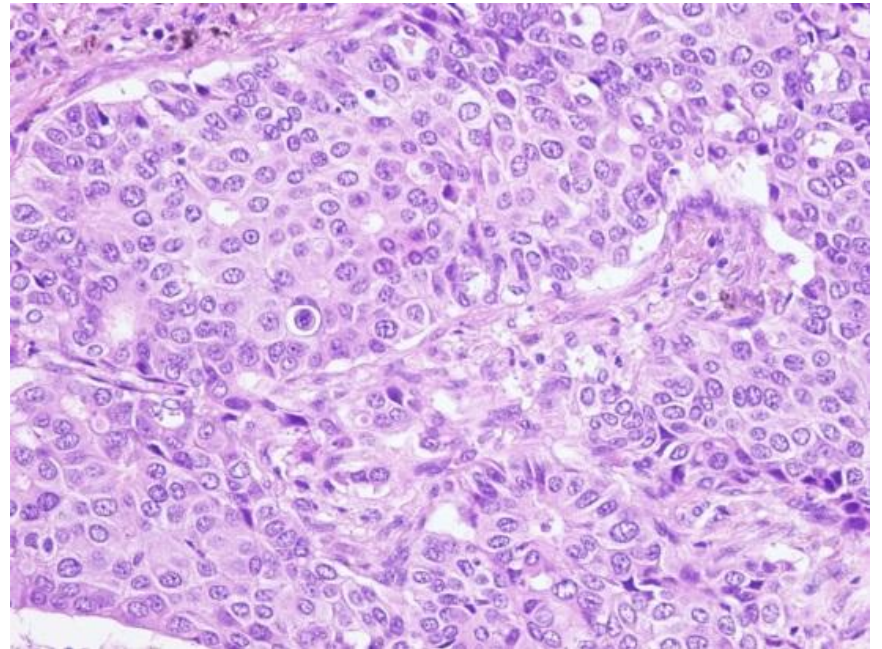
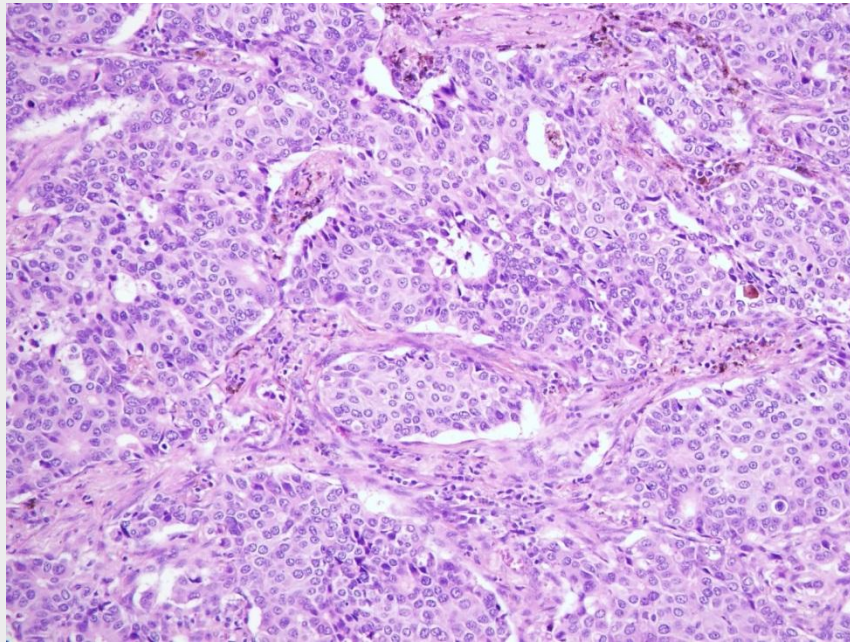
# Мелкоклеточный рак легкого



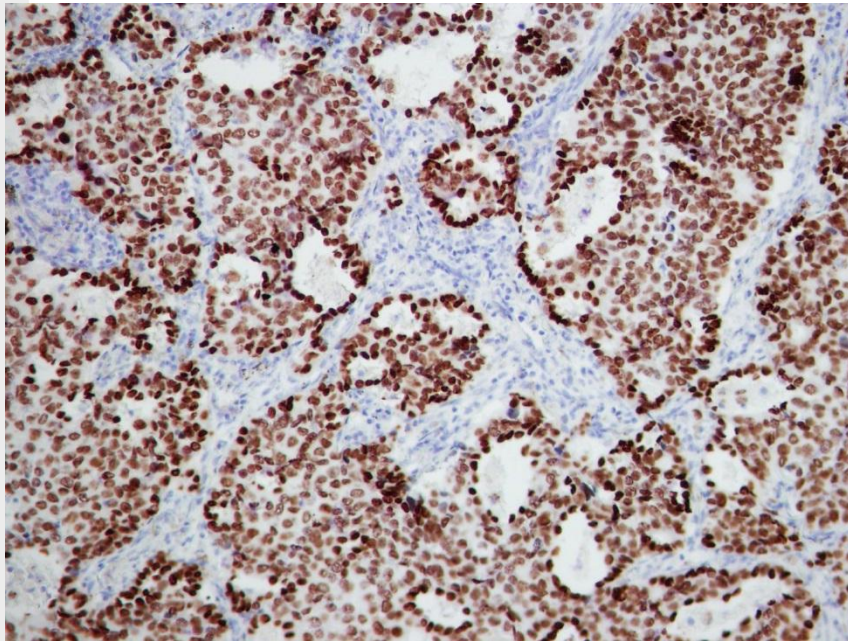
Синаптофизин



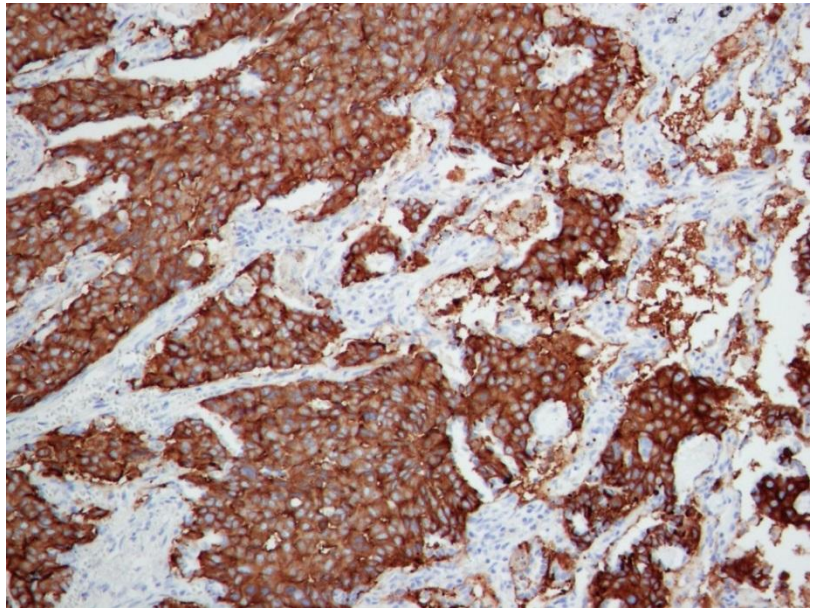
# Крупноклеточный НЭР



# Крупноклеточный НЭР



TTF-1



Синаптофизин



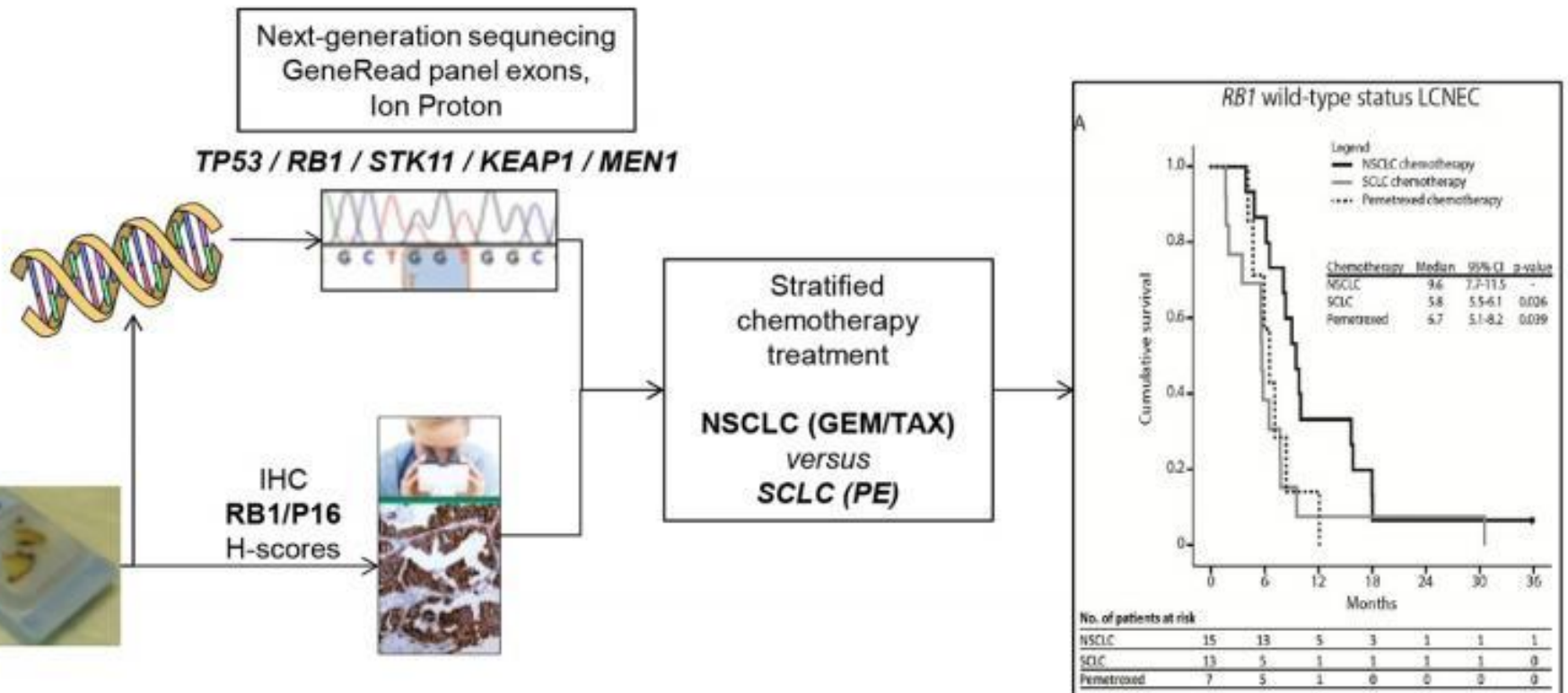


# Крупноклеточный НЭР – неоднородная нозология

A-M.C. Dingemans, 10-09-2017 (4310)

MUMC+, GROW School for Oncology and Developmental Biology

## “Improved Survival Demonstrated with NSCLC-chemotherapy in Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma with *RB1* wildtype”

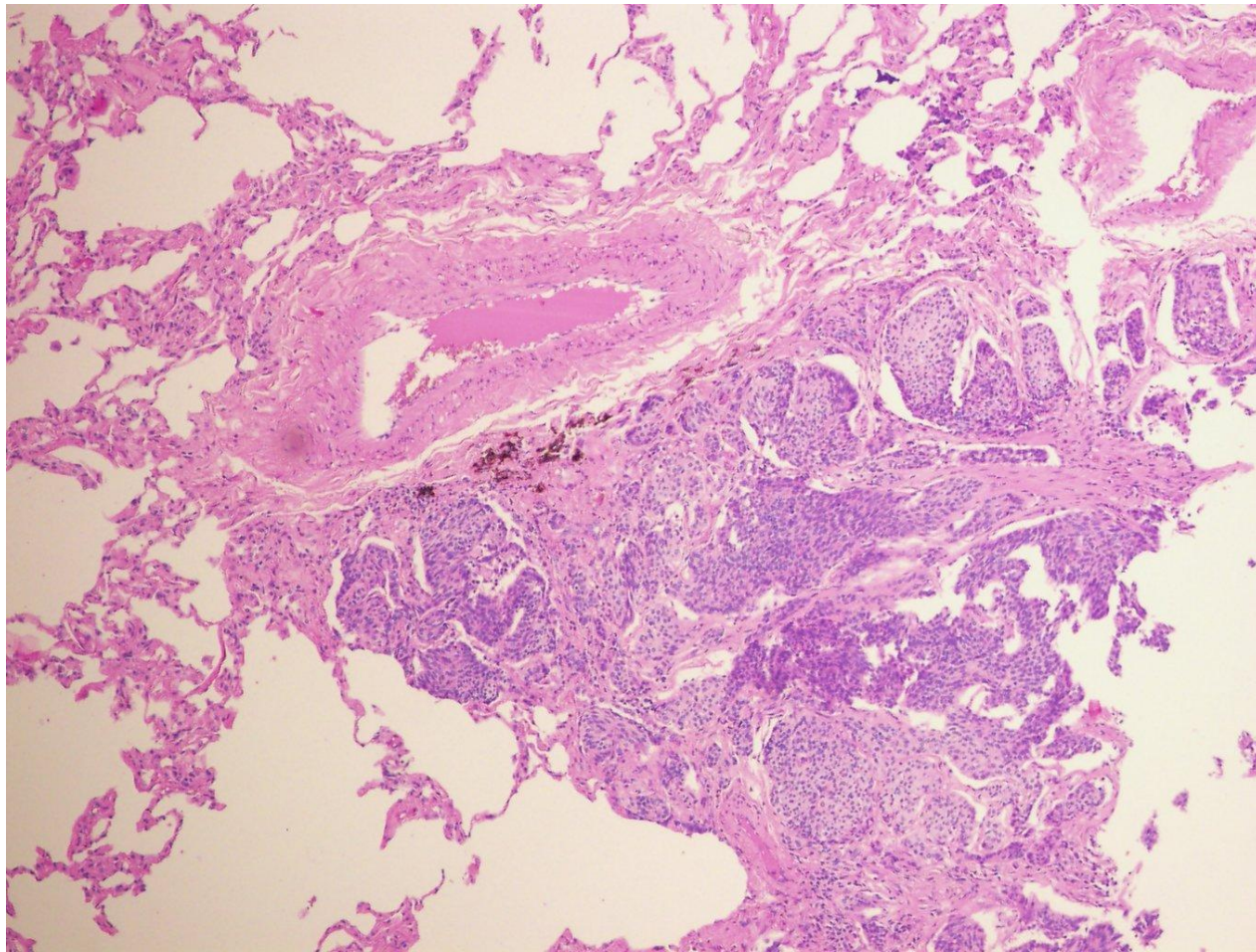


# Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринноклеточная гиперплазия

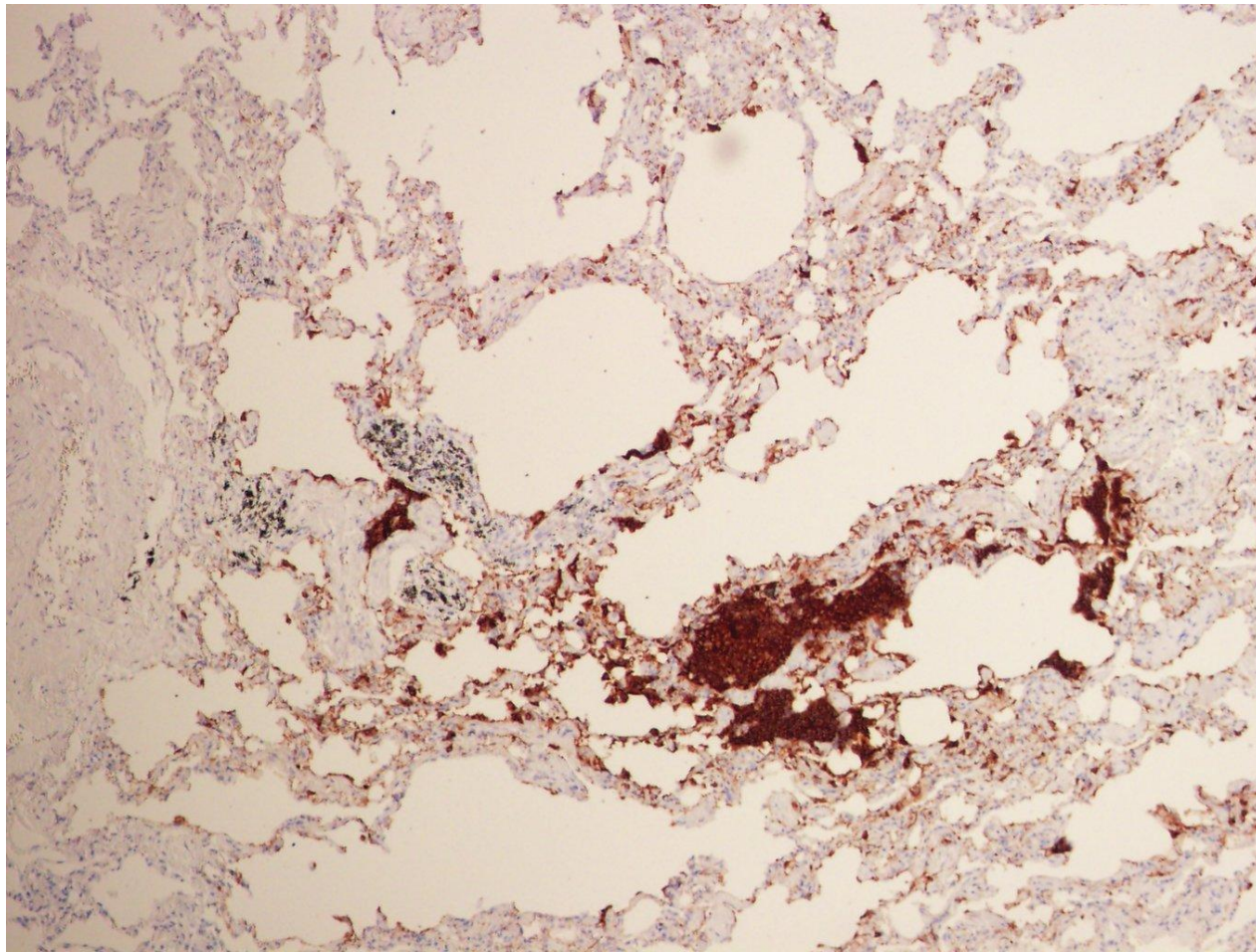
- ▶▶ Преинвазивное поражение, 8040/0
- ▶▶ Впервые описано в 1992 году tumorlet
- ▶▶ 60-70 лет, мужчины
- ▶▶ Этиология: продолжительное повреждение ткани легкого.
- ▶▶ Симптомы: длительный кашель, одышка.



# Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринноклеточная гиперплазия



# Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринноклеточная гиперплазия. Синаптофизин.



# Диффузная идиопатическая пульмонарная нейроэндокринноклеточная гиперплазия.

- ▶▶ <5 мм в диаметре (карциноид – больше 5 мм).
- ▶▶ Реактивная пролиферация отличается наличием пускового фактора: пневмония, опухоль и отсутствием карциноидных опухолей.



# Немелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой

- ▶▶ 10-20% плоскоклеточного рака, аденокарциномы, крупноклеточного рака имеют экспрессию нейроэндокринных маркеров и не должны расцениваться как нейроэндокринный рак.
- ▶▶ W.D. Travis: «Морфология на гематоксилине и эозине должна преобладать над иммуногистохимией».



	ALK iScore 3	ALK iScore 2	ALK iScore 1	ALK iScore 0
Критерии	>80% позитивных клеток	Позитивных клеток менее или равно 80%, но больше 50%	Позитивных клеток менее или равно 50%, но больше 0	Позитивных клеток нет.
Интерпретация	Аденокарцинома ALK (фузия)-позитивна.  НЭР (МК и КК) могут экспрессировать ALK без транслокации.	Может быть либо экспрессия ALK без транслокации клетками с НЭ дифференцировкой, либо снижение экспрессии ALK (фузия) клетками с плоскоклет. диф.	Вызвано преимущественно экспрессией ALK без транслокации.	Негатив
Необходимость FISH исследования	Не требуется в случае аденокарциномы, нужно при остальных гистотипах.	Требуется	Требуется	Не требуется

**WHO histological classification of tumours of the breast**

<b>Epithelial tumours</b>		<b>Adenomas</b>	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Tubular adenoma	8211/0
Mixed type carcinoma		Lactating adenoma	8204/0
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Apocrine adenoma	8401/0
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Ductal adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features			
Invasive lobular carcinoma	8520/3	<b>Myoepithelial lesions</b>	
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepitheliosis	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Adenomyoepithelial adenosis	
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin		Malignant myoepithelioma	8982/3
Mucinous carcinoma	8480/3	<b>Mesenchymal tumours</b>	
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3	Haemangioma	9120/0
Signet ring cell carcinoma	8490/3	Angiomatosis	
Neuroendocrine tumours		Haemangiopericytoma	9150/1
Solid neuroendocrine carcinoma		Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Myofibroblastoma	8825/0
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Lipoma	8850/0
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Angiolipoma	8861/0
Apocrine carcinoma	8401/3	Granular cell tumour	9580/0
Metaplastic carcinomas	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3	Schwannoma	9560/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3	Liposarcoma	8850/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Rhabdomyosarcoma	8500/3
Mucosquamous carcinoma	8430/3	Osteosarcoma	9180/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3	Leiomyoma	8890/0
Leiomyoma	8314/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Lipid-rich carcinoma	8502/3	<b>Fibroepithelial tumours</b>	
Secretory carcinoma	8290/3	Fibroadenoma	9010/0
Oncocytic carcinoma	8200/3	Phyllodes tumour	9020/1
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Benign	9020/0
Acinic cell carcinoma	8550/3	Borderline	9020/1
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3	Malignant	9020/3
Sebaceous carcinoma	8410/3	Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Inflammatory carcinoma	8530/3	Mammary hamartoma	9020/3
Lobular neoplasia		<b>Tumours of the nipple</b>	
Lobular carcinoma in situ	8520/2	Nipple adenoma	8506/0
Intraductal proliferative lesions		Syringomatous adenoma	8407/0
Usual ductal hyperplasia		Paget disease of the nipple	8540/3
Flat epithelial atypia		<b>Malignant lymphoma</b>	
Atypical ductal hyperplasia		Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Ductal carcinoma in situ	8500/2	Burkitt lymphoma	9687/3
Micrometastatic carcinoma		Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Intraductal papillary neoplasms		Follicular lymphoma	9690/3
Central papilloma	8503/0	<b>Metastatic tumours</b>	
Peripheral papilloma	8503/0	<b>Tumours of the male breast</b>	
Atypical papilloma		Gynaecomastia	
Intraductal papillary carcinoma	8503/2	Carcinoma	
Intracystic papillary carcinoma	8504/2	Invasive	8500/3
Benign epithelial proliferations		In situ	8500/2
Adenosis including variants			
Sclerosing adenosis			
Apocrine adenosis			
Blunt duct adenosis			
Microglandular adenosis			
Adenomyoepithelial adenosis			
Radial scar / complex sclerosing lesion			

**WHO classification of tumours of the breast**

<b>EPITHELIAL TUMOURS</b>		Invasive papillary carcinoma	8503/3
Microinvasive carcinoma		Acinic cell carcinoma	8550/3
<b>Invasive breast carcinoma</b>		Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Invasive carcinoma of no special type (NST)	8500/3	Polymorphous carcinoma	8525/3
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Oncocytic carcinoma	8290/3
Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells	8035/3	Lipid-rich carcinoma	8314/3
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3
Carcinoma with melanotic features		Sebaceous carcinoma	8410/3
Invasive lobular carcinoma	8520/3	Salivary gland/skin adnexal type tumours	
Classic lobular carcinoma		Cylindroma	8200/0
Solid lobular carcinoma		Clear cell hidradenoma	8402/0*
Alveolar lobular carcinoma		<b>Epithelial–myoepithelial tumours</b>	
Pleomorphic lobular carcinoma		Pleomorphic adenoma	8940/0
Tubulolobular carcinoma		Adenomyoepithelioma	8983/0
Mixed lobular carcinoma		Adenomyoepithelioma with carcinoma	8983/3*
Tubular carcinoma	8211/3	Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Cribriform carcinoma	8201/3	<b>Precursor lesions</b>	
Mucinous carcinoma	8480/3	Ductal carcinoma in situ	8500/2
Carcinoma with medullary features		Lobular neoplasia	
Medullary carcinoma	8510/3	Lobular carcinoma in situ	
Atypical medullary carcinoma	8513/3	Classic lobular carcinoma in situ	8520/2
Invasive carcinoma NST with medullary features	8500/3	Pleomorphic lobular carcinoma in situ	8519/2*
Carcinoma with apocrine differentiation		Atypical lobular hyperplasia	
Carcinoma with signet-ring-cell differentiation		<b>Intraductal proliferative lesions</b>	
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3*	Usual ductal hyperplasia	
Metaplastic carcinoma of no special type	8575/3	Columnar cell lesions including flat epithelial atypia	
Low-grade adenosquamous carcinoma	8570/3	Atypical ductal hyperplasia	
Fibromatosis-like metaplastic carcinoma	8572/3	<b>Papillary lesions</b>	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Intraductal papilloma	8503/0
Spindle cell carcinoma	8032/3	Intraductal papilloma with atypical hyperplasia	8503/0
Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation		Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ	8503/2*
Chondroid differentiation	8571/3	Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ	8520/2
Osseous differentiation	8571/3	Intraductal papillary carcinoma	8503/2
Other types of mesenchymal differentiation	8575/3	Encapsulated papillary carcinoma	8504/2
Mixed metaplastic carcinoma	8575/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion	8504/3
Myoepithelial carcinoma	8982/3	Solid papillary carcinoma	
<b>Rare types</b>		In situ	8509/2
Carcinoma with neuroendocrine features		Invasive	8509/3
Neuroendocrine tumour, well-differentiated	8246/3	<b>Benign epithelial proliferations</b>	
Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated (small cell carcinoma)	8041/3	Sclerosing adenosis	
Carcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Apocrine adenosis	
Secretory carcinoma	8502/3	Microglandular adenosis	

\*Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (921) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade 3 intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

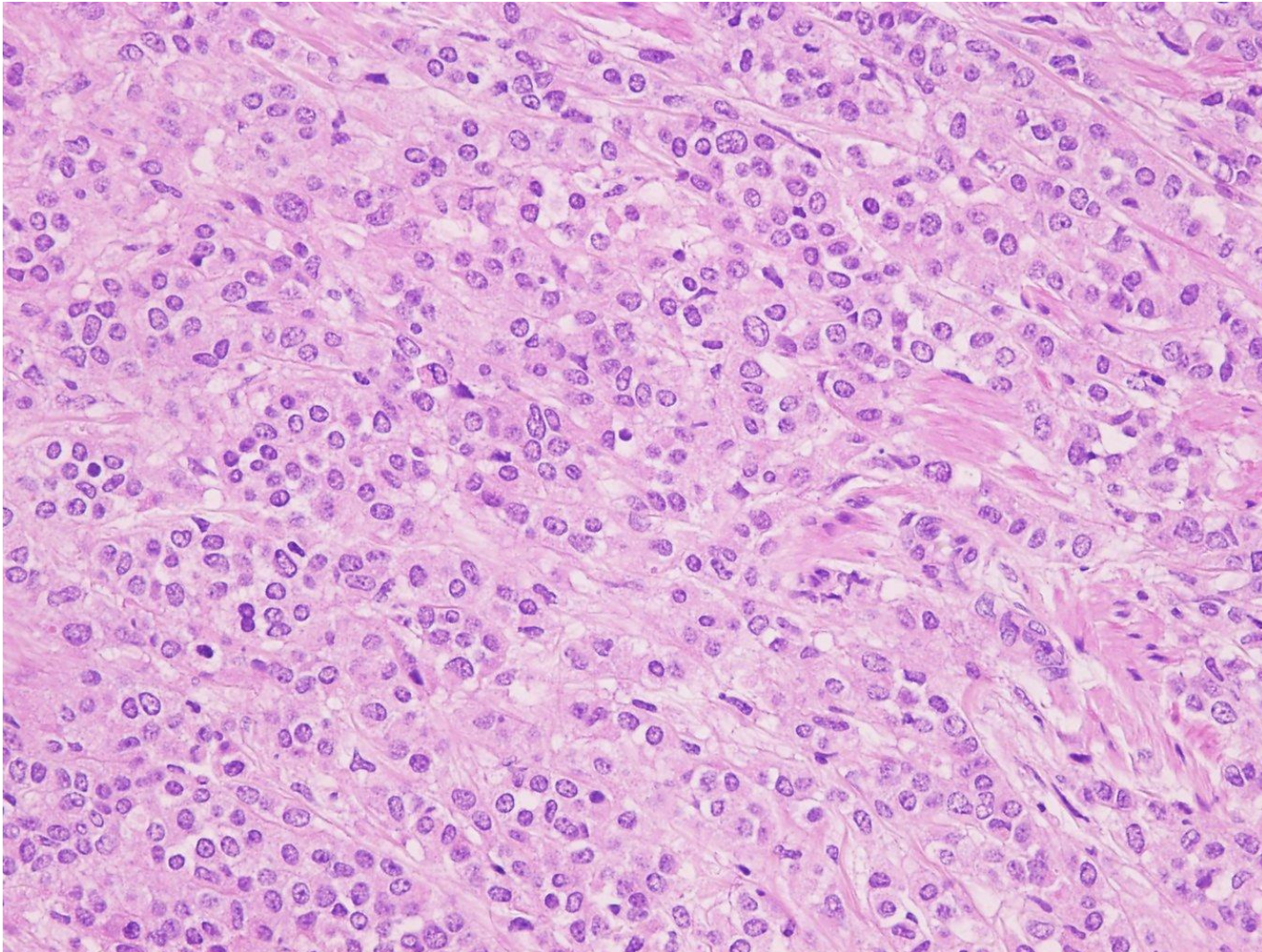


Карциномы с нейроэндокринными свойствами:

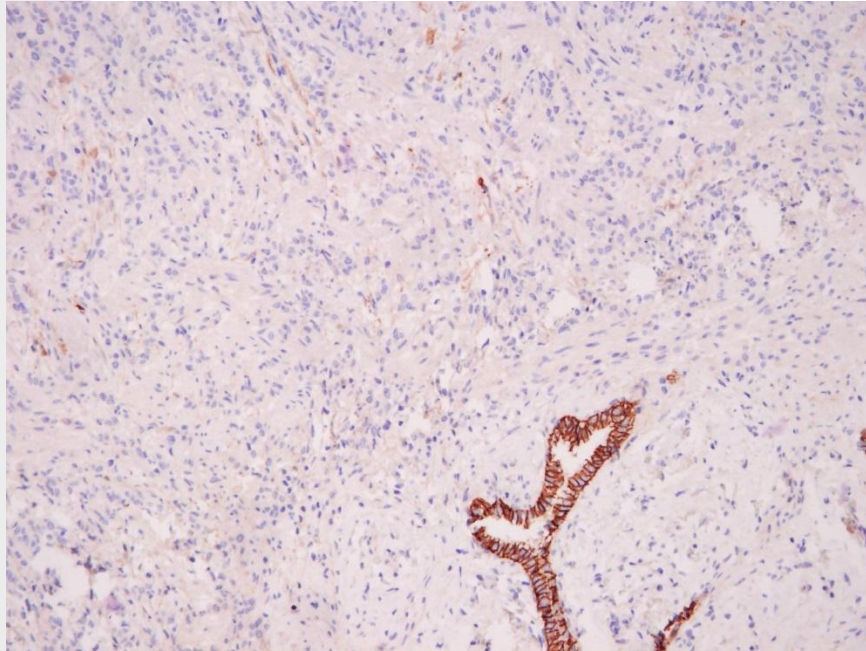
- Нейроэндокринная опухоль, высокодифференцированная (8246/3).
- Нейроэндокринная карцинома, низкодифференцированная (8041/3).
- Инвазивный рак молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой (8574/3).



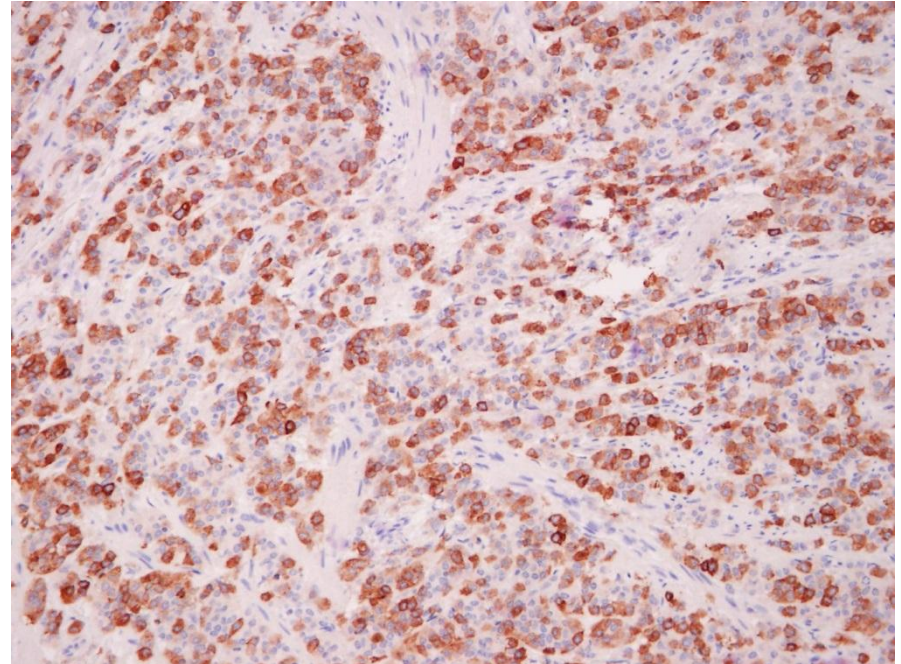
# РМЖ с нейроэндокринной дифференцировкой



# РМЖ с нейроэндокринной дифференцировкой



Е-кадхерин



Синаптофизин



# Резюме

- При нейроэндокринных опухолях обязательно определение Ki-67 с его оценкой в горячих точках, ручным или автоматическим подсчетом.
- В НЭО ЖКТ необходимо дифференцировать НЭО G3 и нейроэндокринный рак.
- Важно помнить, что не только НЭО могут иметь нейроэндокринную дифференцировку.



*СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!*