

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ LCNEC

ΒΑΜΒΑΚΑΡΗΣ Ν.ΙΩΑΝΝΗΣ

MD.MSc.PhD

Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα

- ▣ Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα με την ποικίλη βιολογική συμπεριφορά τους αποτελούν το 16-17% των πρωτοπαθών καρκινωμάτων πνεύμονα.
- ▣ Υπάρχει και ένα μεγάλο ποσοστό (10-30%) των λοιπών ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν στοιχεία νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης, καθώς και συνδυασμένοι όγκοι(combined)
- ▣ Αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του πνεύμονα με χαρακτηριστικά ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά και μοριακά ευρήματα.

Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα

- ▣ Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα αποτελούνται από νεοπλασματικά πνευμονικά νευροενδοκρινή κύτταρα.
- ▣ Τα νευροενδοκρινή κύτταρα του πνεύμονα παρουσιάζονται μεμονωμένα ή και σε μικρές κυτταρικές αθροίσεις οι οποίες είναι γνωστές ως «νευροεπιθηλιακά σωματίδια».
- ▣ Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονα περιλαμβάνουν οντότητες οι οποίες μπορούν να διακριθούν μεταξύ τους με βάση την ιστολογική μορφολογία τους, την ανοσοϊστοχημεία αλλά και το μοριακό προφίλ τους

Νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα

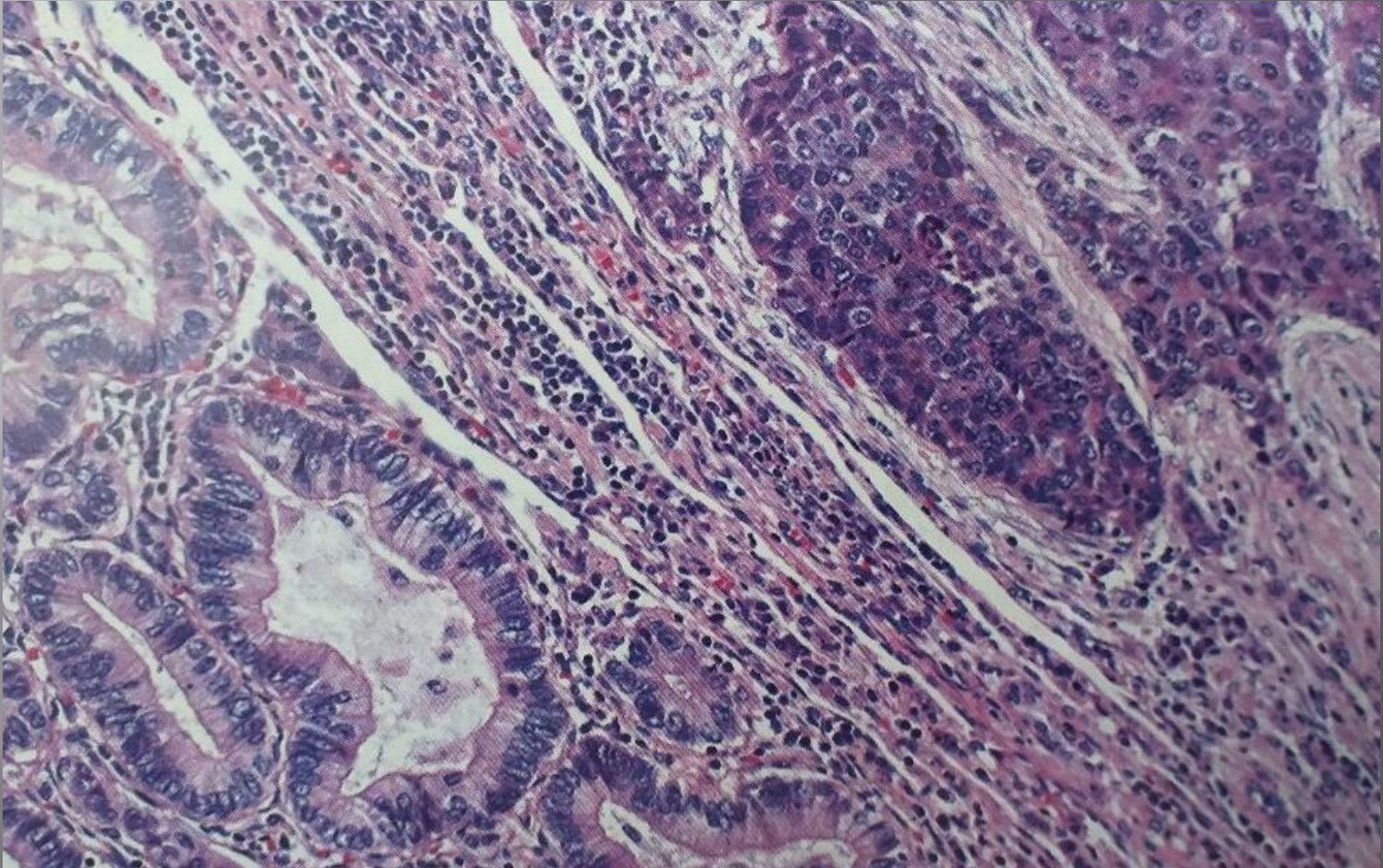
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO 2015

- ▣ Μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα
- ▣ Μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα
- ▣ Άτυπο καρκινοειδές
- ▣ Τυπικό καρκινοειδές
- ▣ DIPNECH(TUMORLET)

ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ 2015

- ▣ Σε βιοπτικό/κυτταρολογικό υλικό ανοσοιστοχημικοί νευροενδοκρινικοί δείκτες δίνονται μόνο όταν υπάρχει η αντίστοιχη μορφολογία.
- ▣ Στην έκθεση περιγράφεται ως ΠΙΘΑΝΟ
- ▣ Σε χειρουργικό υλικό μπορεί να τυποποιηθεί με ασφάλεια

COMBINED LCNEC-ADENO CA



Reprinted from Travis WD,WHO 2015

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- ▣ Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι η έβδομη δεκαετία
- ▣ Πιό συχνό σε άνδρες
- ▣ Η πενταετής επιβίωση είναι περίπου 32%
- ▣ Η καπνιστική συνήθεια αποτελεί επιβεβαιωμένο αιτιοπαθογενετικό παράγοντα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

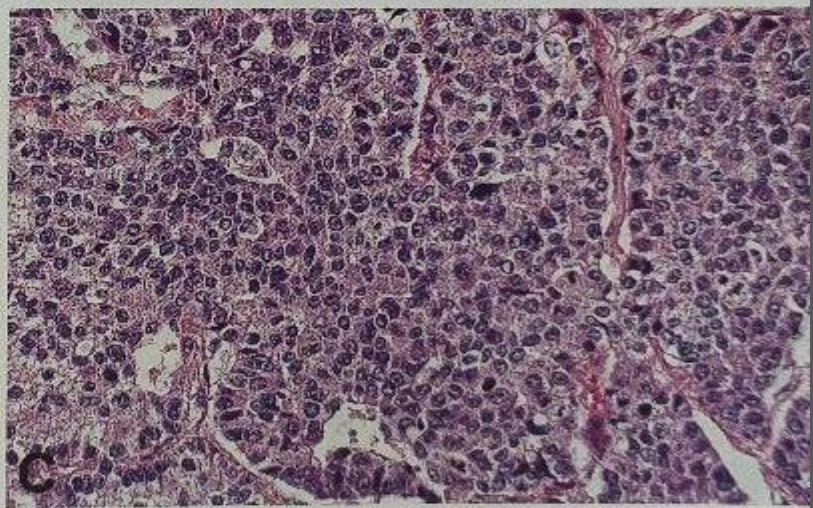
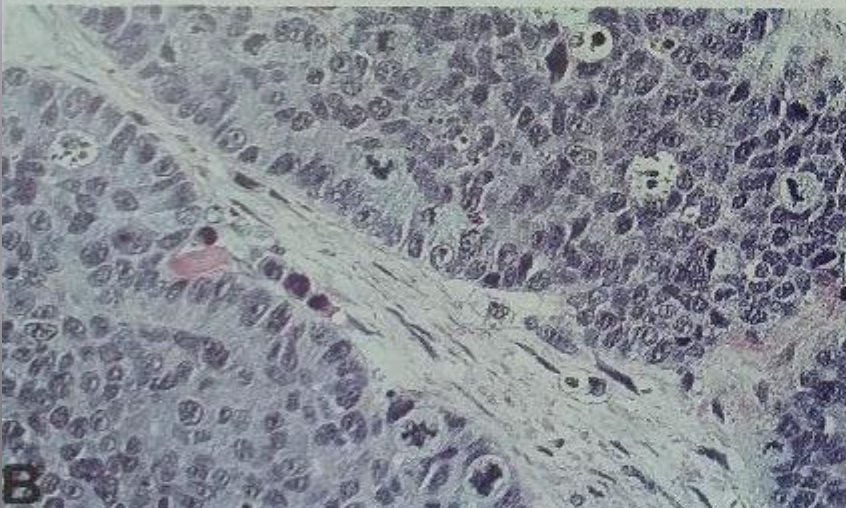
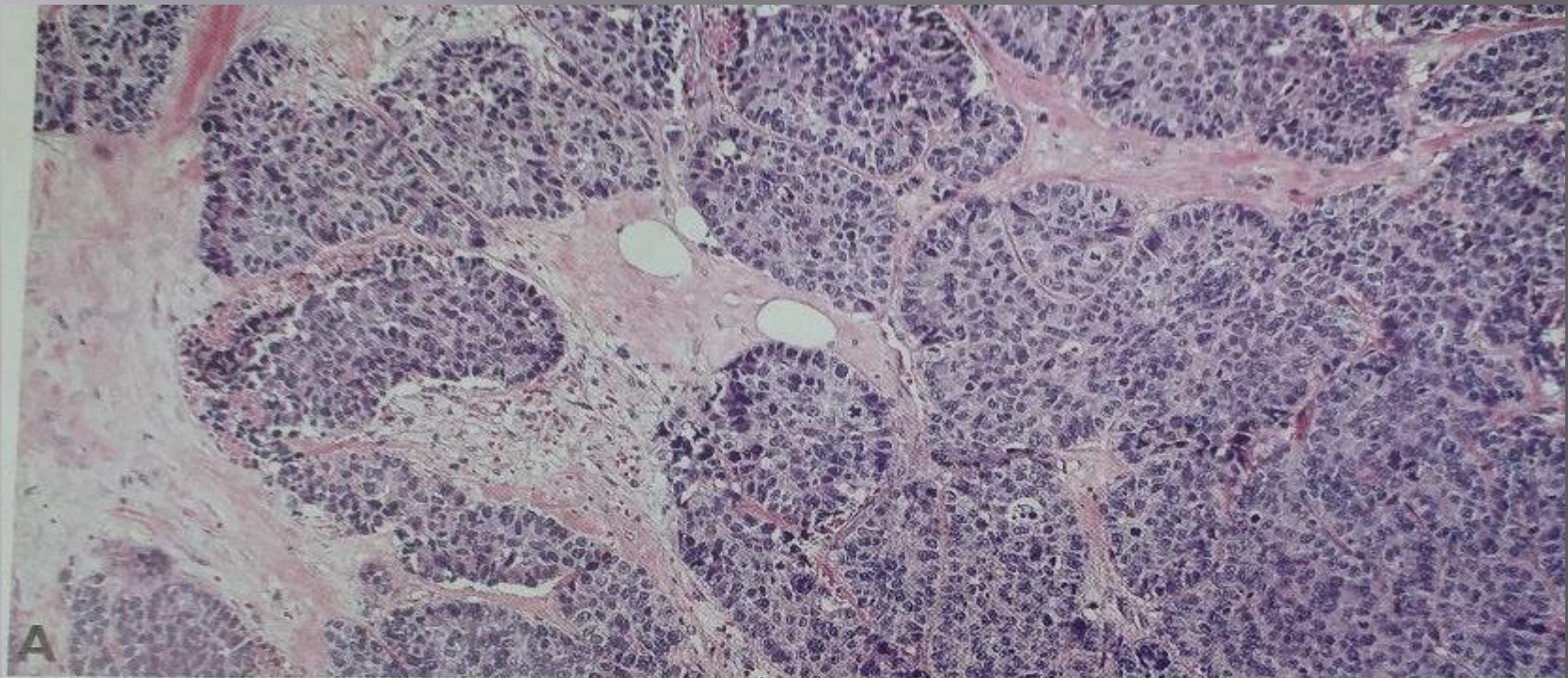
- ▣ Υψηλής κακοηθείας νευροενδοκρινής όγκος
- ▣ Σημεία και συμπτώματα παρόμοια με ΜΜΚΠ:
Βήχας, Δύσπνοια, Αιμόπτυση, Θωρακικό άλγος
Πνευμονία, Απώλεια βάρους, κόπωση
- ▣ Ασυνήθη τα παρανεοπλαστικά σύνδρομα
- ▣ Σπάνια η “bulky” λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου
- ▣ Μικρότερο ποσοστό μετάστασης σε σχέση με μικροκυτταρικό

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

- ▣ Συνήθως μεγάλη μάζα(0,9-12εκ)
- ▣ Περιφερική εντόπιση 84%
- ▣ Ανω λοβοί 63%
- ▣ Περιγεγραμμένοι όγκοι με αιμορραγία αλλά σπάνια σπηλαιοποίηση
- ▣ Διηθούν θωρακικό τοίχωμα και πέριξ δομές

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

- ▣ Η ιστολογική εικόνα του παρουσιάζει τα βασικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά των νευροενδοκρινών όγκων: νησίδες, ροζέτες, πασαλιδωτή περιφέρεια
- ▣ Τα κύτταρα είναι μεγάλου μεγέθους με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, και εμφανές πυρήνιο
- ▣ η μιτωτική δραστηριότητα είναι υψηλή (>10 μιτώσεις/10 HPF) με δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 >40%)
- ▣ Συχνή η παρουσία νεκρώσεων (συνήθως εστιακών), η κυτταρική πολυμορφία, η υπερχρωμασία, τα προβάλλοντα πυρήνια, η κυτταροβρίθεια και η ινοβλαστική αντίδραση του υποστρώματος.
- ▣ Τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα



Reprinted from Travis WD,WHO 2015

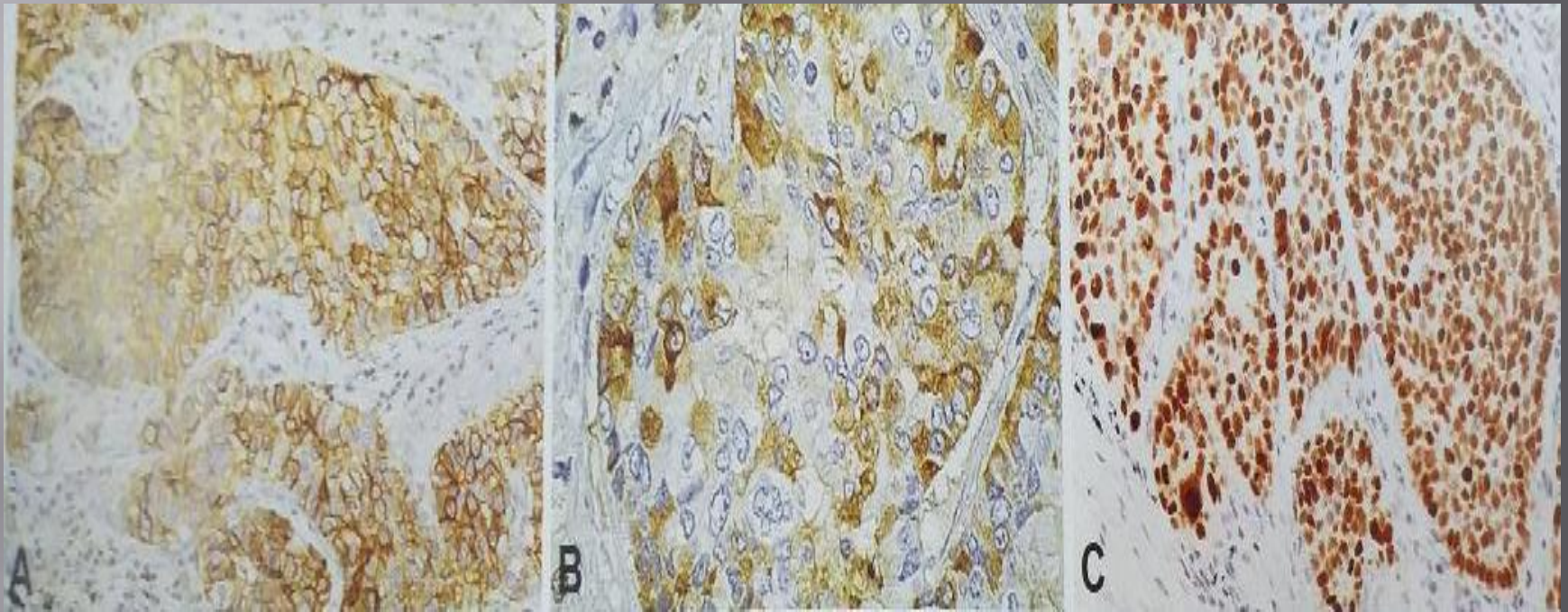
ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

- ▣ TTF-1 50%
- ▣ Ki67 40-80%
- ▣ CD56 80-90%
- ▣ ΧΡΩΜΟΓΡΑΝΙΝΗ 80-90%
- ▣ ΣΥΝΑΠΤΟΦΥΣΙΝΗ 80-90%
- ▣ CK18 >90%

▣ CD56

CHROMO

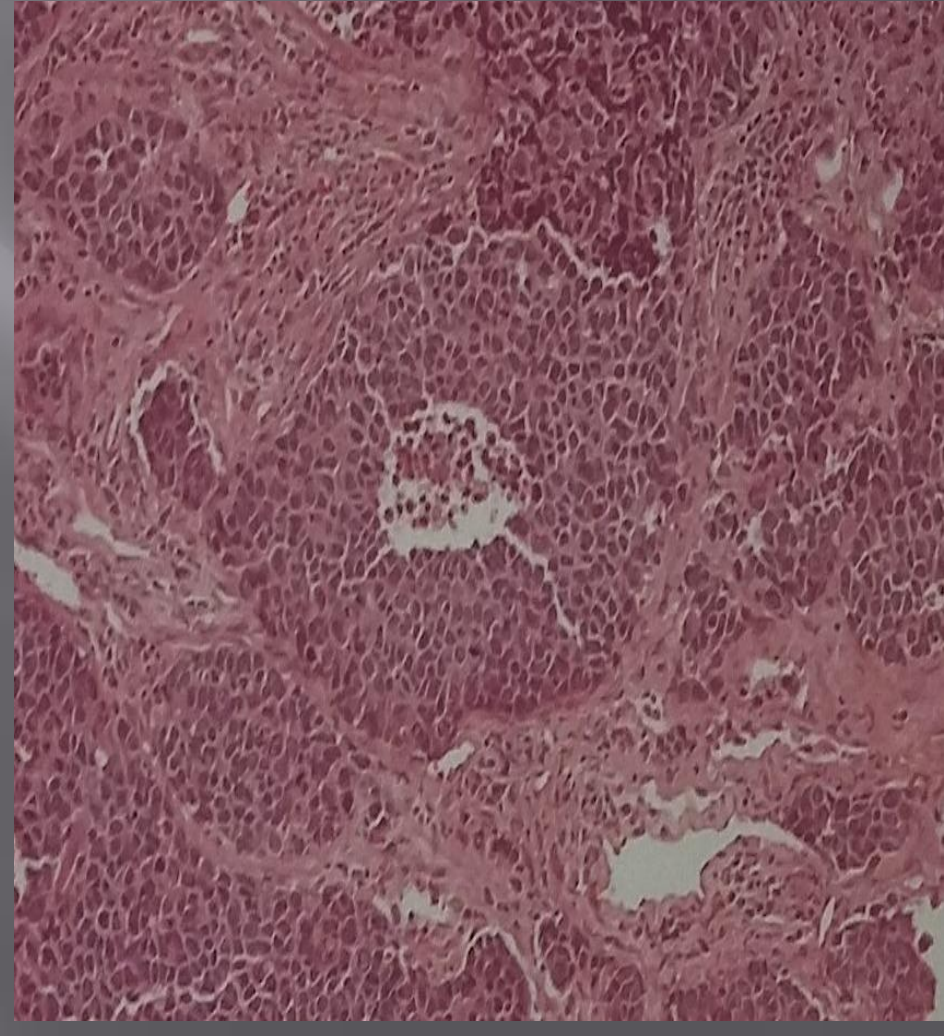
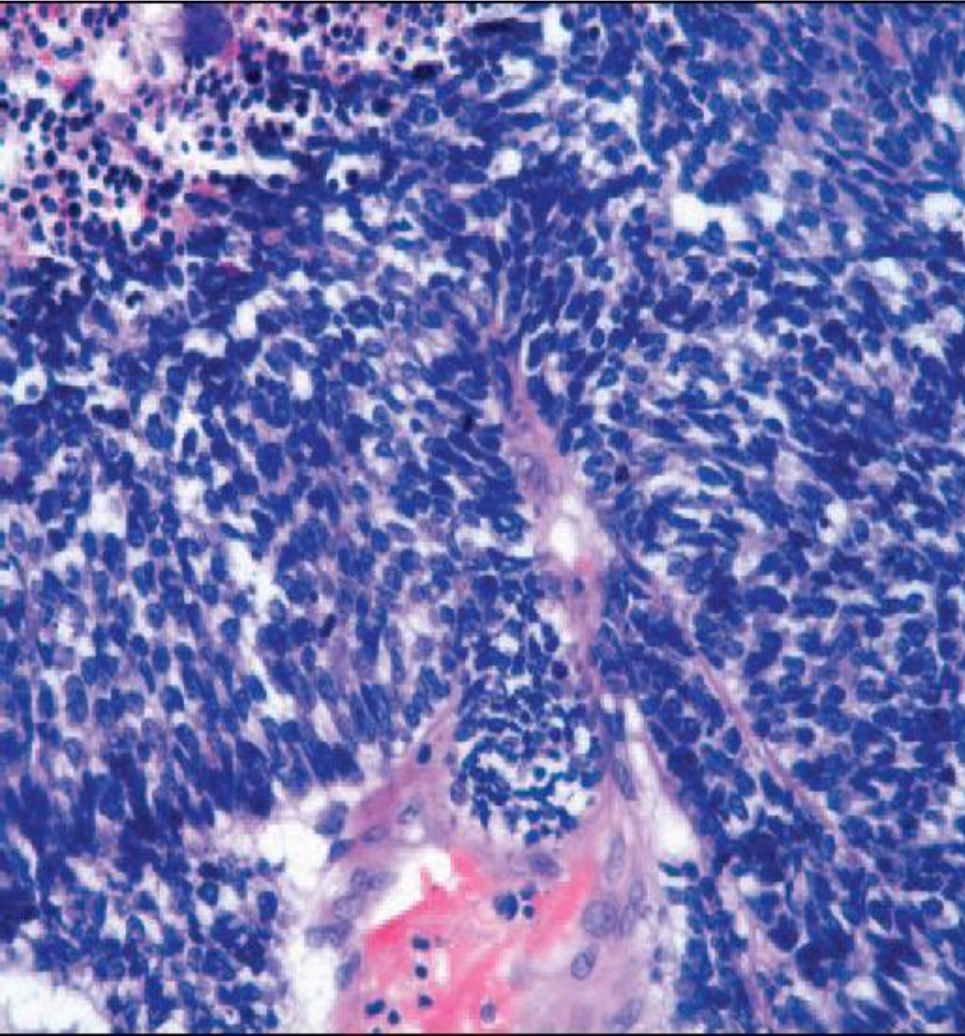
TTF-1

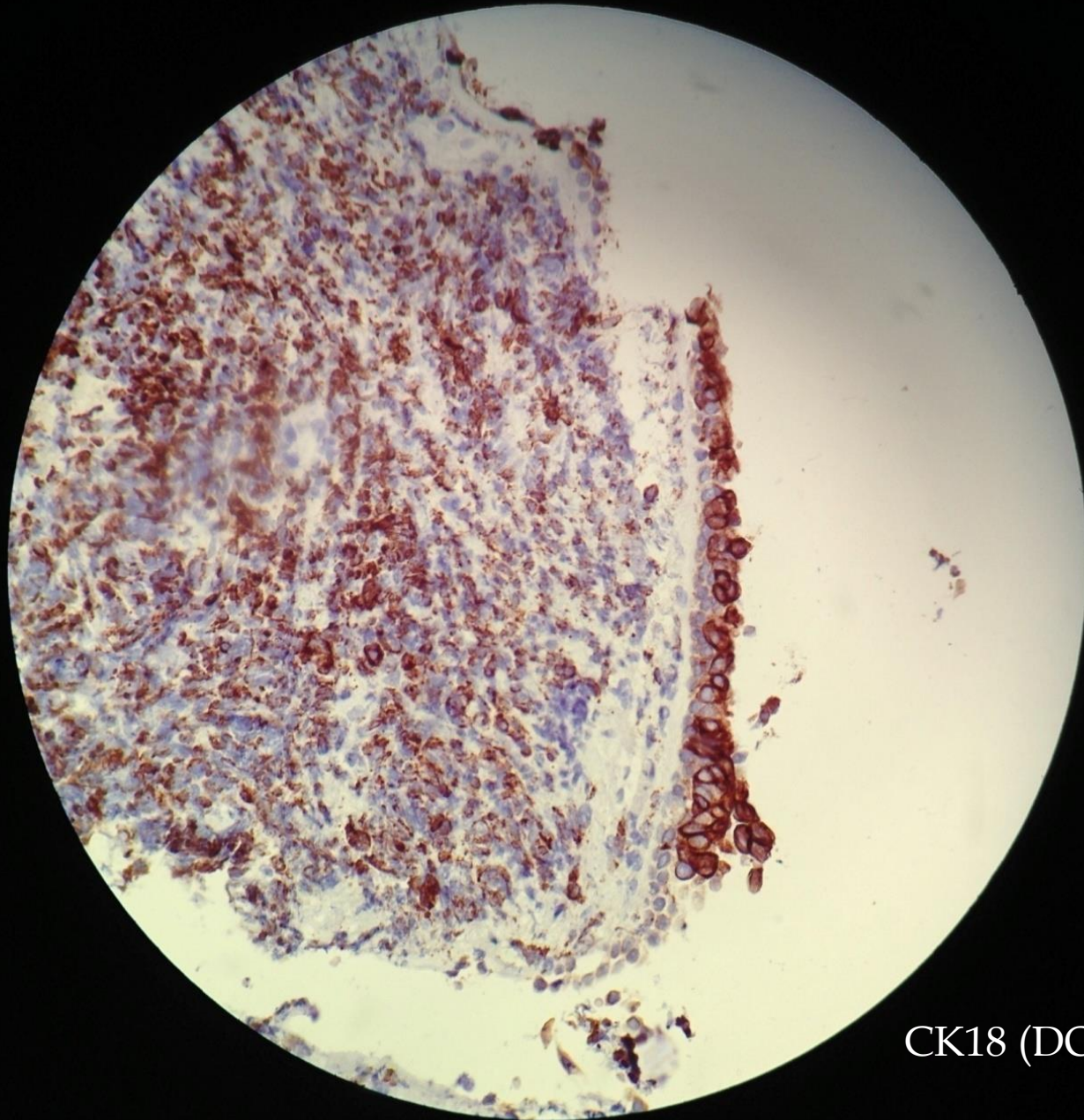


LCNEC vs SCLC

- ▣ Η διαφοροδιάγνωση των δυο βασίζεται στη μορφολογία τους: το μέγεθος των κυττάρων, το κλάσμα πυρήνα/κυτταροπλάσματος, τα πυρήνια και τα στοιχεία καρυόλυσης.
- ▣ Μικρές διαφορές στην ανοσοιστοχημική έκφραση:
ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ TTF1+,**CK18+dot-like**,CD56+,CHROM+,SYNAP+
ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ
TTF-1+,CK18+,CD56+,CHROM+,SYNAP+

SCLC-LCNEC





CK18 (DOT) 40X1

NEA ANTISΩΜΑΤΑ

- ▣ CDX2 (56% LCNEC-9,5% SCLC)
- ▣ VIL-1
- ▣ BAI3

Rossi G, Bertero L, Marchio C & Papotti M
(2018) Histopathology 72, 142-152. <https://doi.org/10.1111/his.13394>
Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung

ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ

- ▣ TP53 μετάλλαξη >90%
- ▣ RB-1 μετάλλαξη 80-100%
- ▣ TELOMERASE ACTIVITY αυξημένη
- ▣ FHIT μειωμένη ή απύσα
- ▣ CAVEOLIN-1 μειωμένη ή απύσα

Molecular alterations of neuroendocrine tumours of t Histopathology 2018, 72, 142-152.
DOI: 10.1111/his.13394 he lung

ΝΕΑ ΜΟΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ?

- ▣ Η μέθοδος NGS κατέδειξε :
- ▣ 1)υπότυπο του LCNEC προσομοιάζοντας του καρκινοειδούς (με αλλοιώσεις στο μονοπάτι του m-TOR)
- ▣ 2)υπότυπο του LCNEC προσομοιάζοντας του ΜΜΚΠ(Αδενοκαρκίνωμα)
- ▣ 3)υπότυπο του LCNEC προσομοιάζοντας του SCLC

▣ [Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome Clin Cancer Res; 24\(1\); 33–42. 2017 AACR](#)

▣ [Molecular alterations of neuroendocrine tumours of t Histopathology 2018, 72, 142–152. DOI: 10.1111/his.13394 he lung](#)

- ▣ While type I LCNECs and SCLCs exhibit a neuroendocrine profile with ASCL1high/DLL3high/NOTCHlow,
- ▣ type II LCNECs bear TP53 and RB1 alterations and differ from most SCLC tumors with reduced neuroendocrine markers, a pattern of ASCL1low/DLL3low/NOTCHhigh, and an upregulation of immune-related pathways.

SUPRA CARCINOIDS

- ▣ Στατιστικά δεδομένα κατέδειξαν δύο ομάδες ασθενών με παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά αλλά τελείως διαφορετική κλινική πορεία: 10ετής επιβίωση 88% και 27%
- ▣ Αποτελούν το 5,5% των πνευμονικών NET
- ▣ Έχουν μορφολογικά χαρακτηριστικά καρκινοειδούς και κλινικά/μοριακά LCNEC(DLL3-,NOTCH1-3 +)
- ▣ Σχετίζονται επίσης με την παρουσία φλεγμονής/ανοσοκυττάρων: ουδετερόφιλα και δενδριτικά καλή πρόγνωση, μονοκύτταρα κακή

Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11276-9>

Ευχαριστώ