SD IAP č. 838

JOZEF MIČÁK

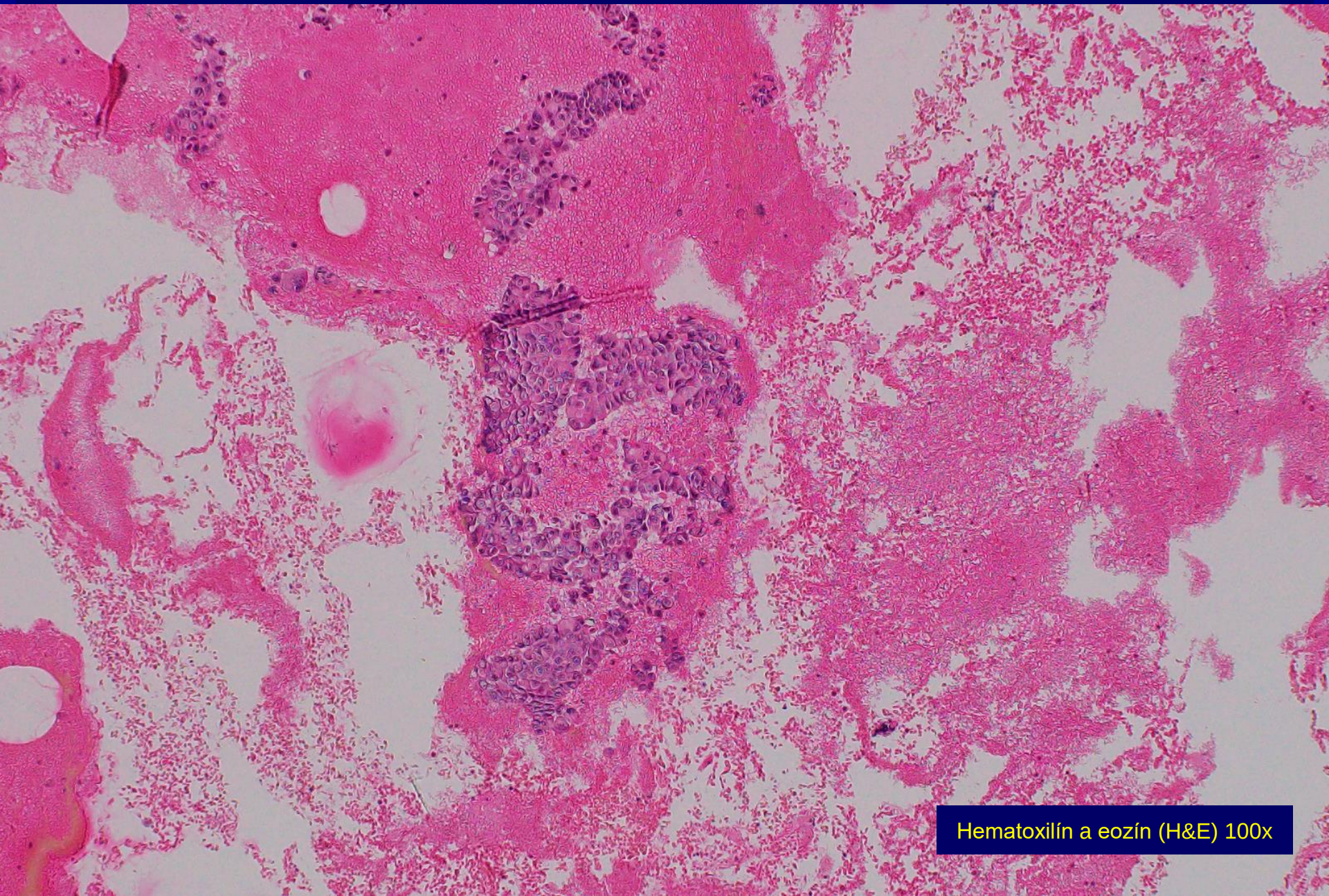
ÚPA JLF UK A UN MARTIN

XXIX. Martinský bioptický seminár SD IAP, Martin 10.-11.11. 2023

Klinické údaje

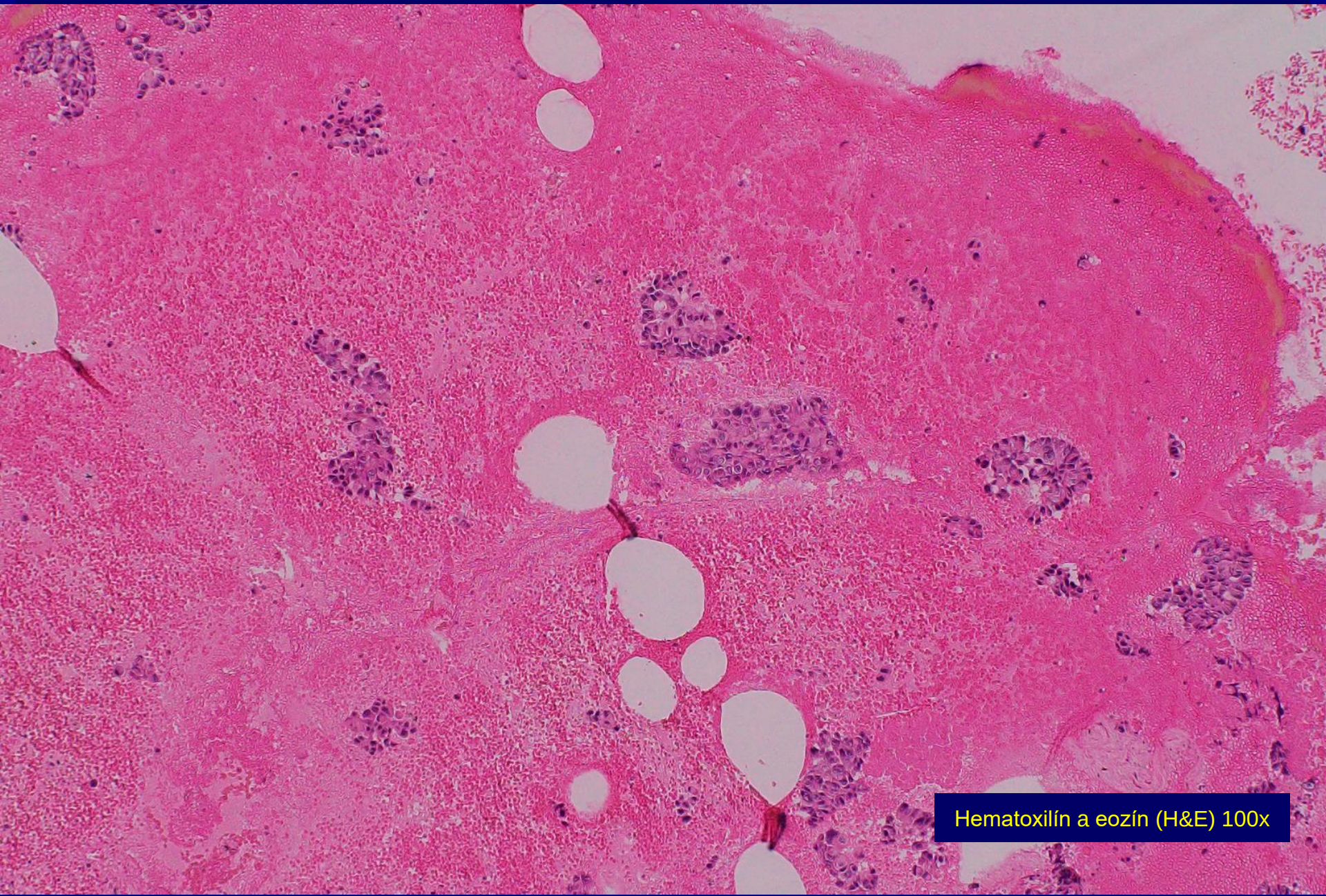
- 72 ročný muž s TU DLĽP a MTS postihnutím ľavej hilovej LU
- najprv bola zaslaná biopsia ľavej hilovej LU a následne resekát TU z dolnej lobektómie

Štyri tenkoihlové aspiráty (EBUS TBNA) z hilovej LU spracované formou 1 parafínového bloku



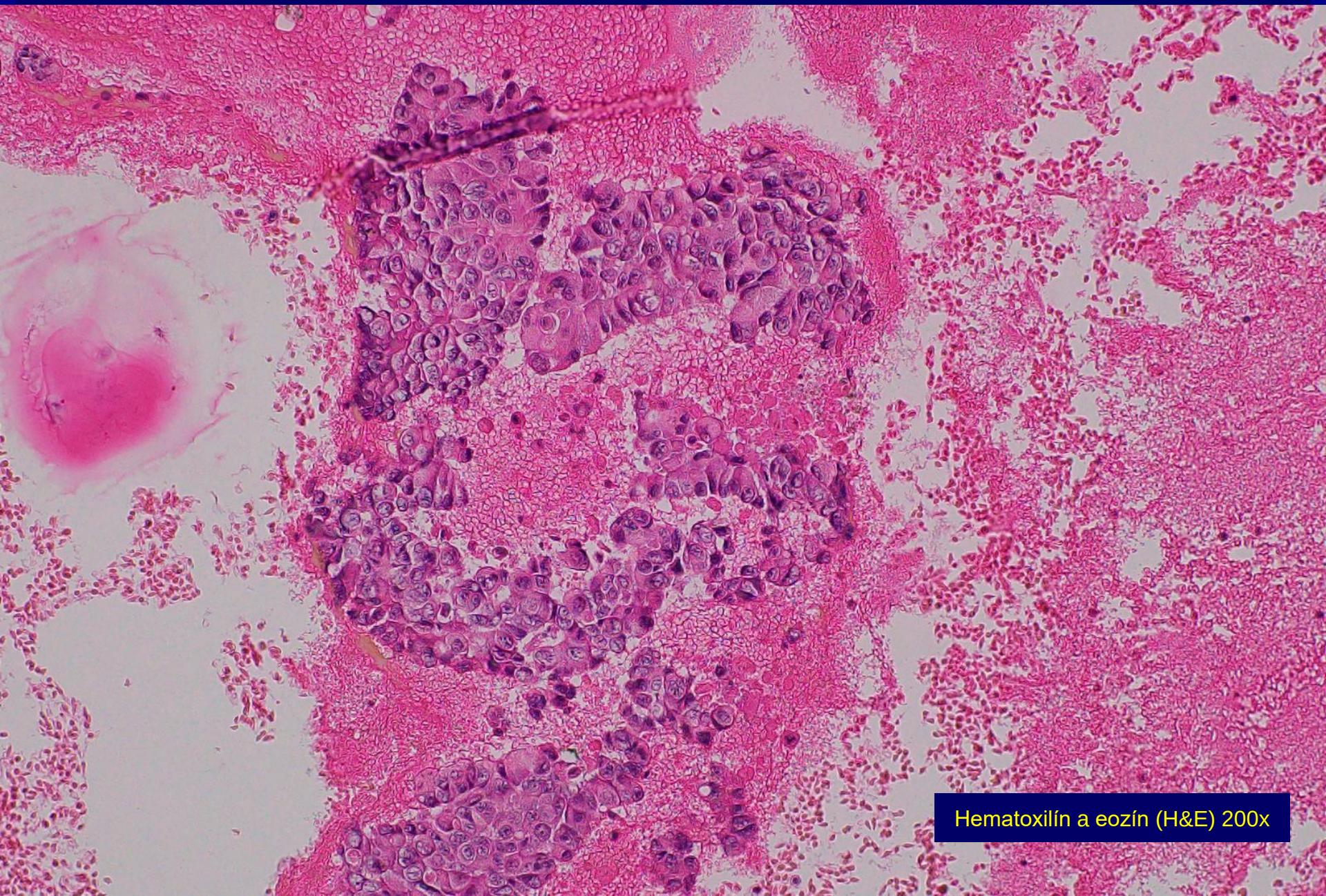
Hematoxilín a eozín (H&E) 100x

Štyri tenkoihlové aspiráty (EBUS TBNA) z hilovej LU spracované formou 1 parafínového bloku



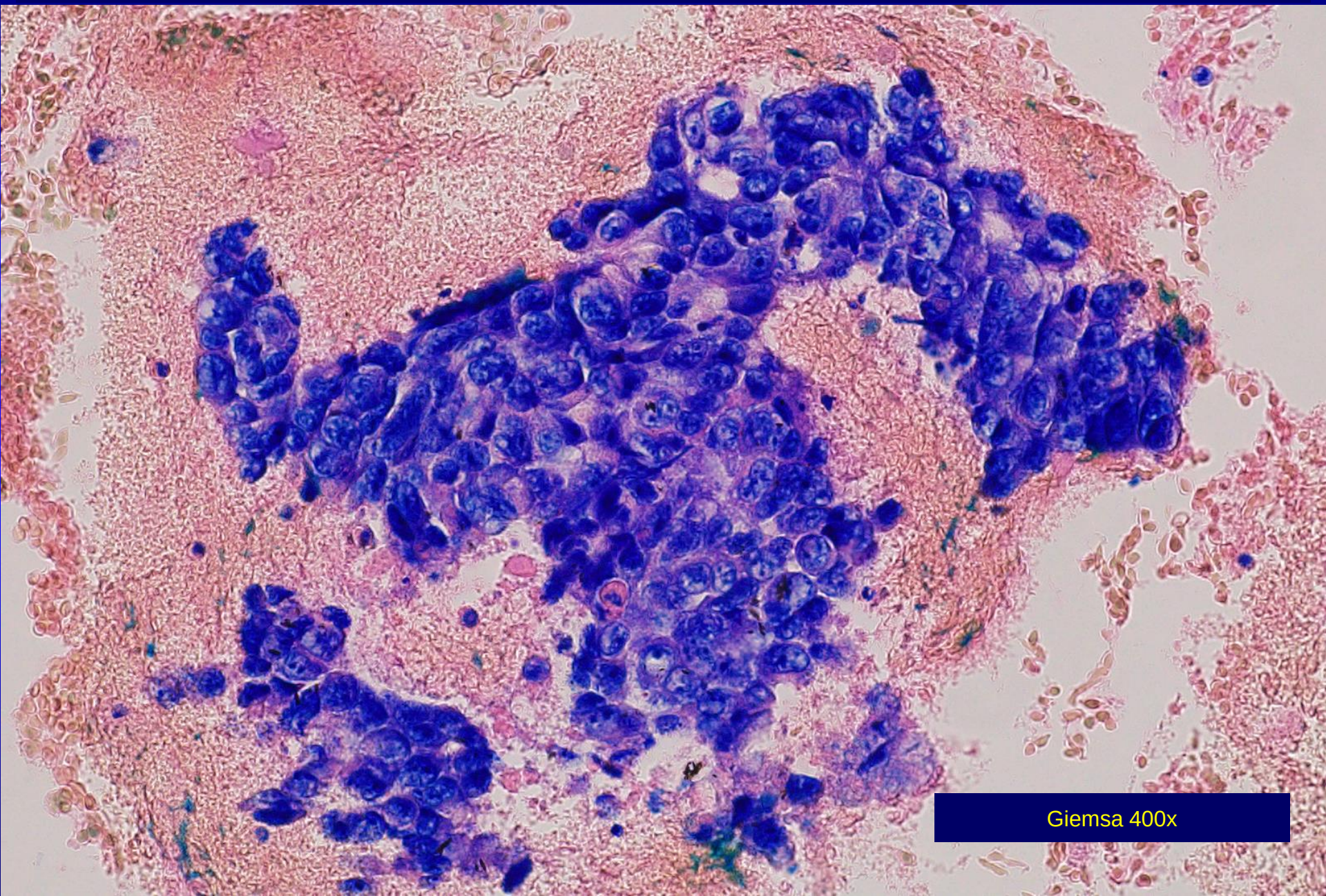
Hematoxilín a eozín (H&E) 100x

Štyri tenkoihlové aspiráty (EBUS TBNA) z hilovej LU spracované formou 1 parafínového bloku



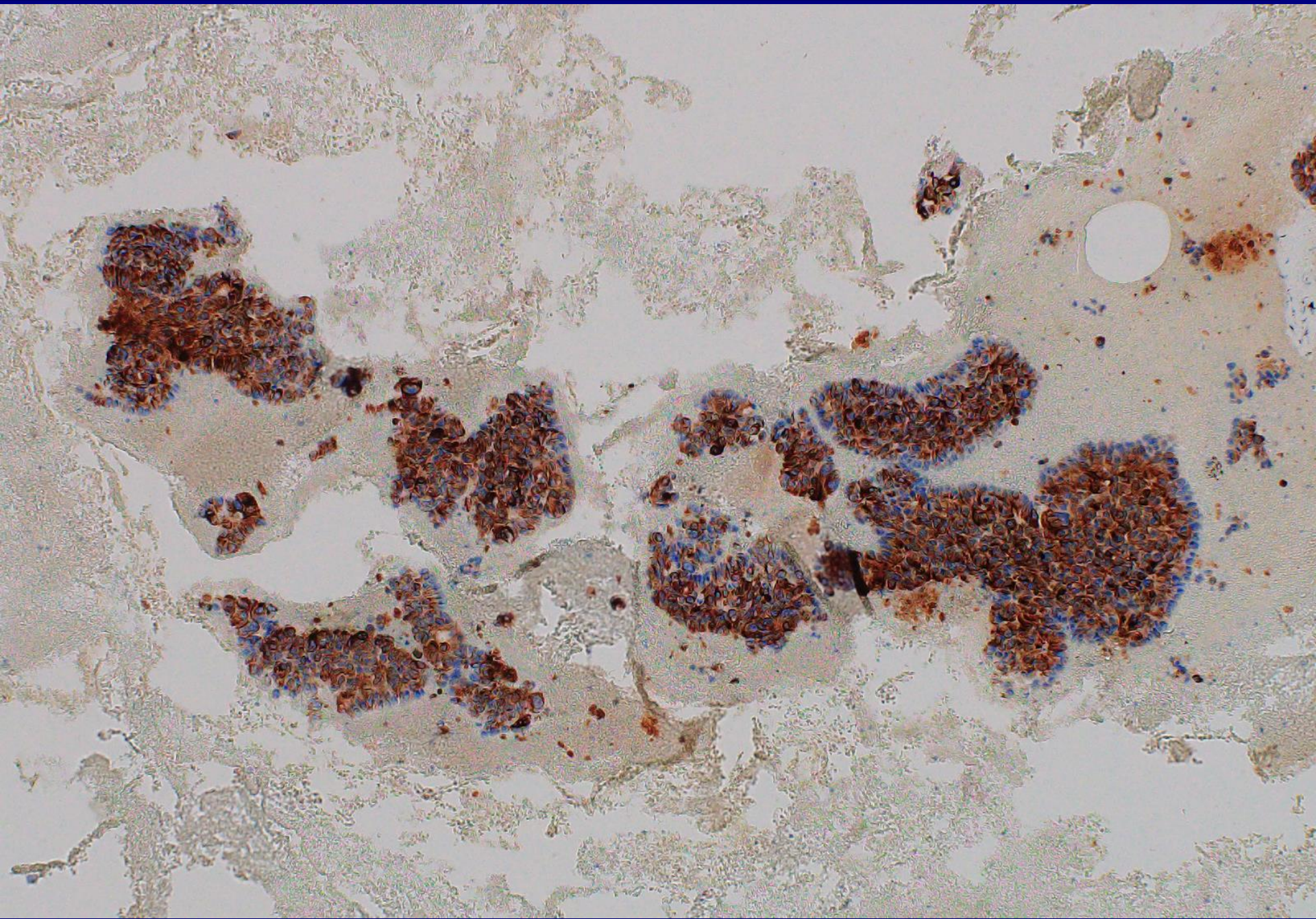
Hematoxilín a eozín (H&E) 200x

Štyri tenkoihlové aspiráty (EBUS TBNA) z hilovej LU spracované formou 1 parafínového bloku

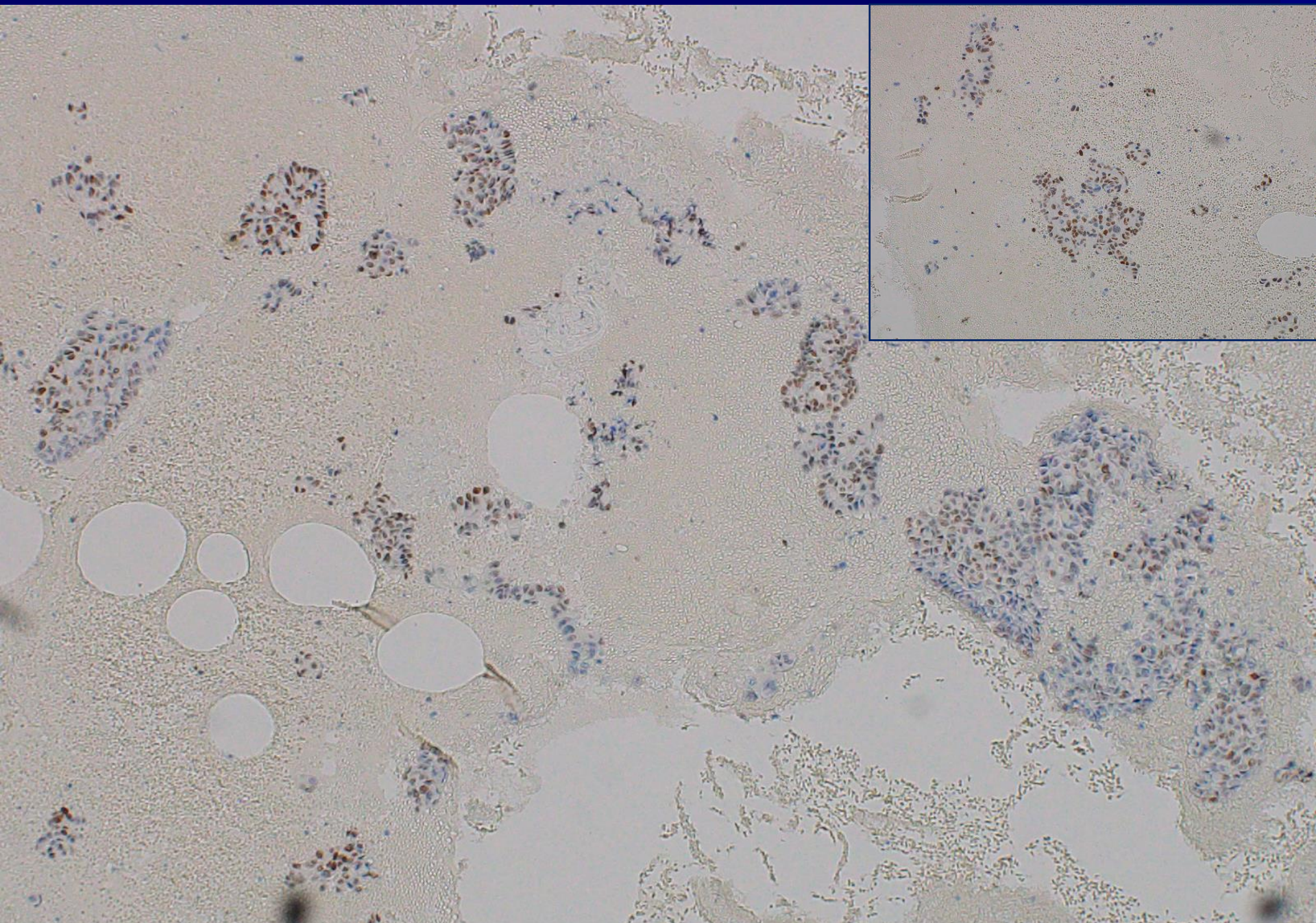


Vaša diagnóza

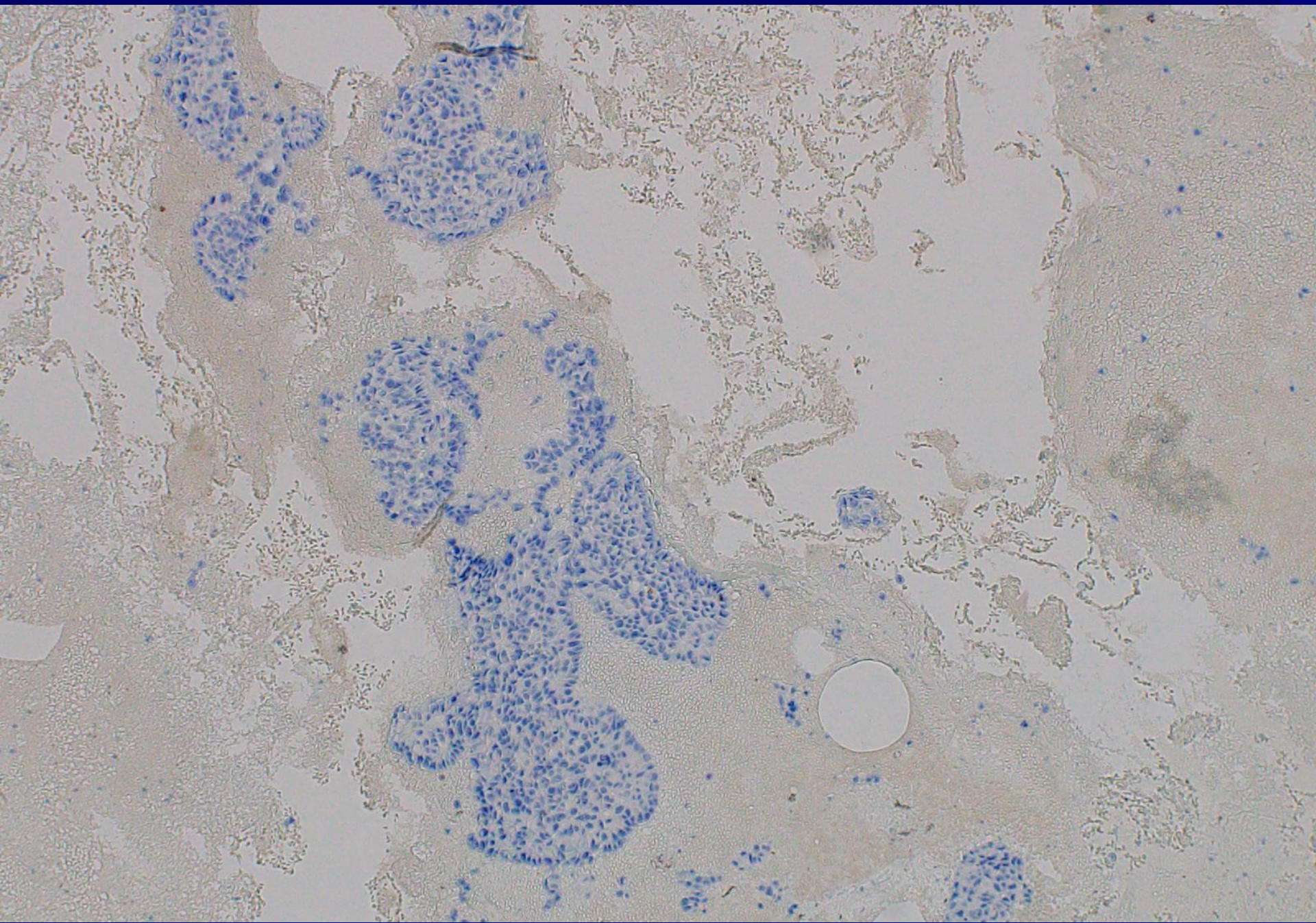
Pozitívna expresia CK7 (100x)



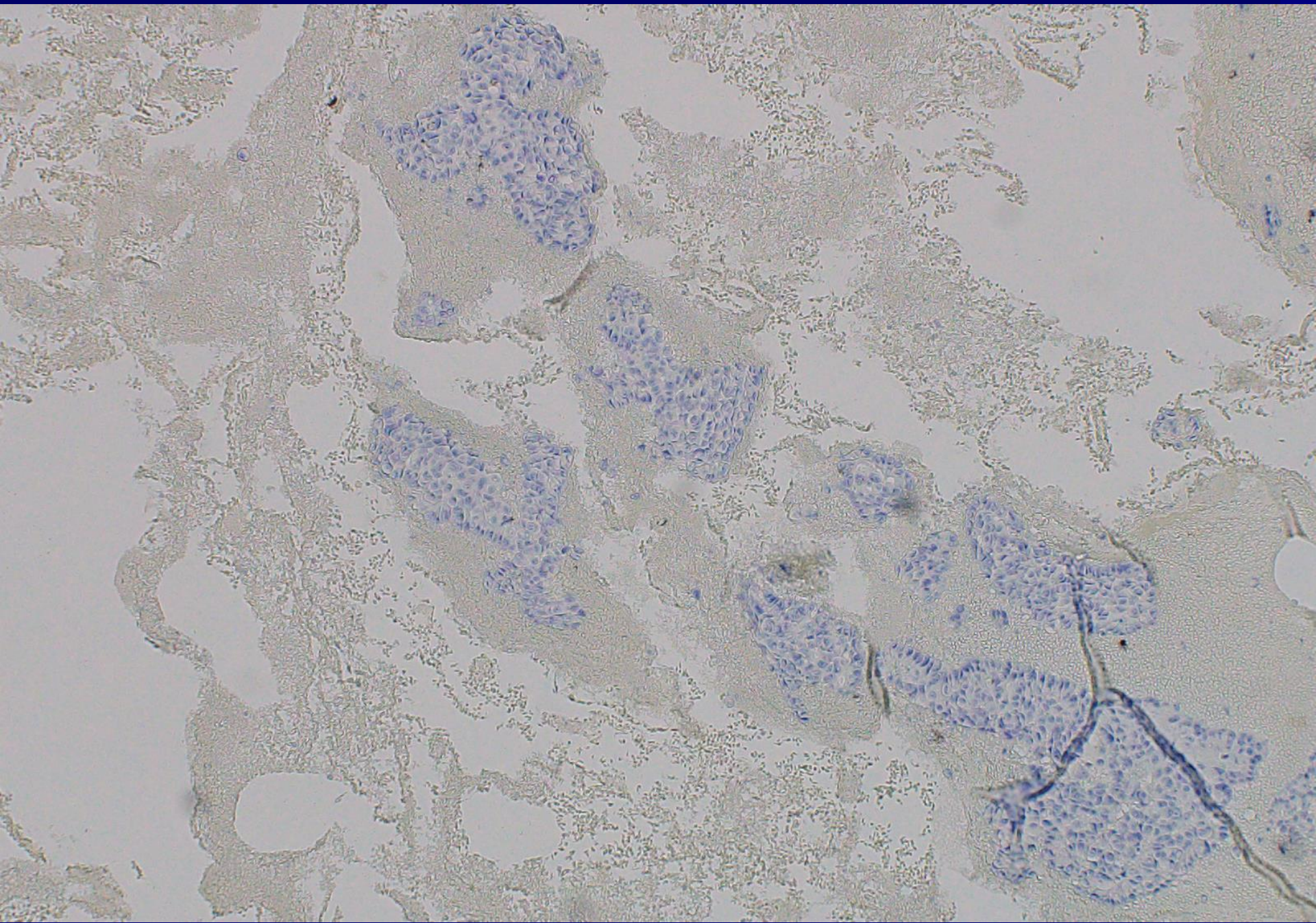
Pozitívna expresia TTF-1 (100x)



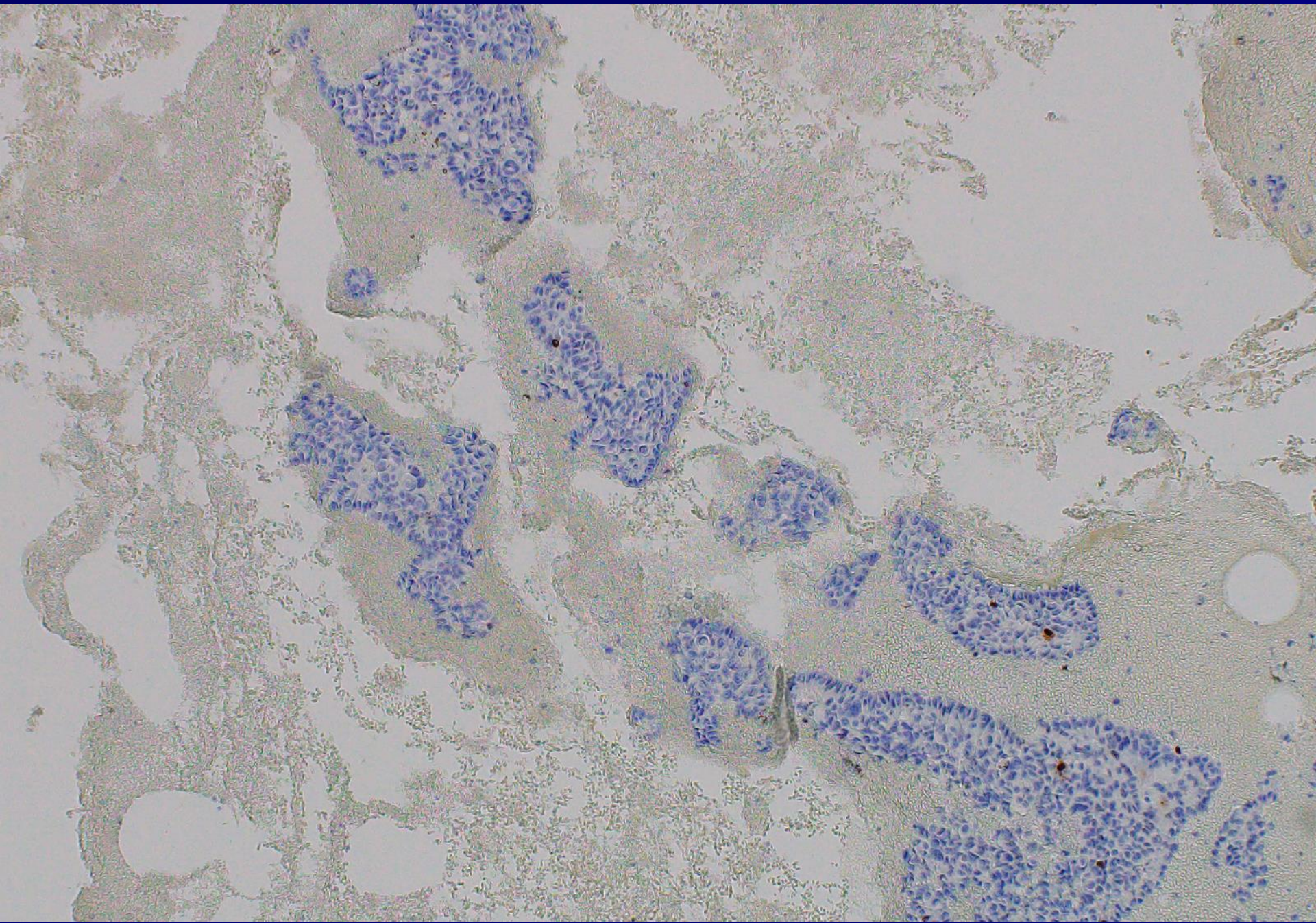
Negativita pri dôkaze CK5/6 (100x)



Negativita pri dôkaze CD56 (100x)



Proliferačná aktivita (index Ki-67) (100x)



Sumarizácia imunoprofilu

- pozitivita : CK7, TTF-1 fokálne
- negativita : CK5/6, p40, CD56
- proliferačná aktivita (index Ki-67) je paradoxne veľmi nízka

Vaša diagnóza

Diagnóza

Materiál s limitovanou morfologickou informáciou a obrazom metastatického NSCC s neprízačnou morfológiou, ale imunoprofilom CK7+/TTF-1 fok.+ adenokarcinómu s predpokladaným pľúcnym origom.

Odporúčame dľa možnosti potvrdiť, prípadne upresniť vyšetrením informatívnejšieho (resekčného) materiálu.

Materiál odoslaný na mol.- genetickú analýzu.

Výsledok mol.- genetickej analýzy

V doručenej vzorke bioptického tkaniva nebola detegovaná žiadna alterácia vo vyšetrovaných biomarkeroch (IHC analýza expresie ALK proteínu, FISH analýza stavu *ALK* génu a IHC analýza expresie ROS1), ani expresia PD-L1 proteínu.

Analýza mutačného stavu *EGFR* a *BRAF* génov nebola z dôvodu nedostatočného množstvo vyizolovanej DNA realizovaná, preto bolo doporučené zaslať iný kvantitatívne vhodnejší bioptický materiál.

Makropopis

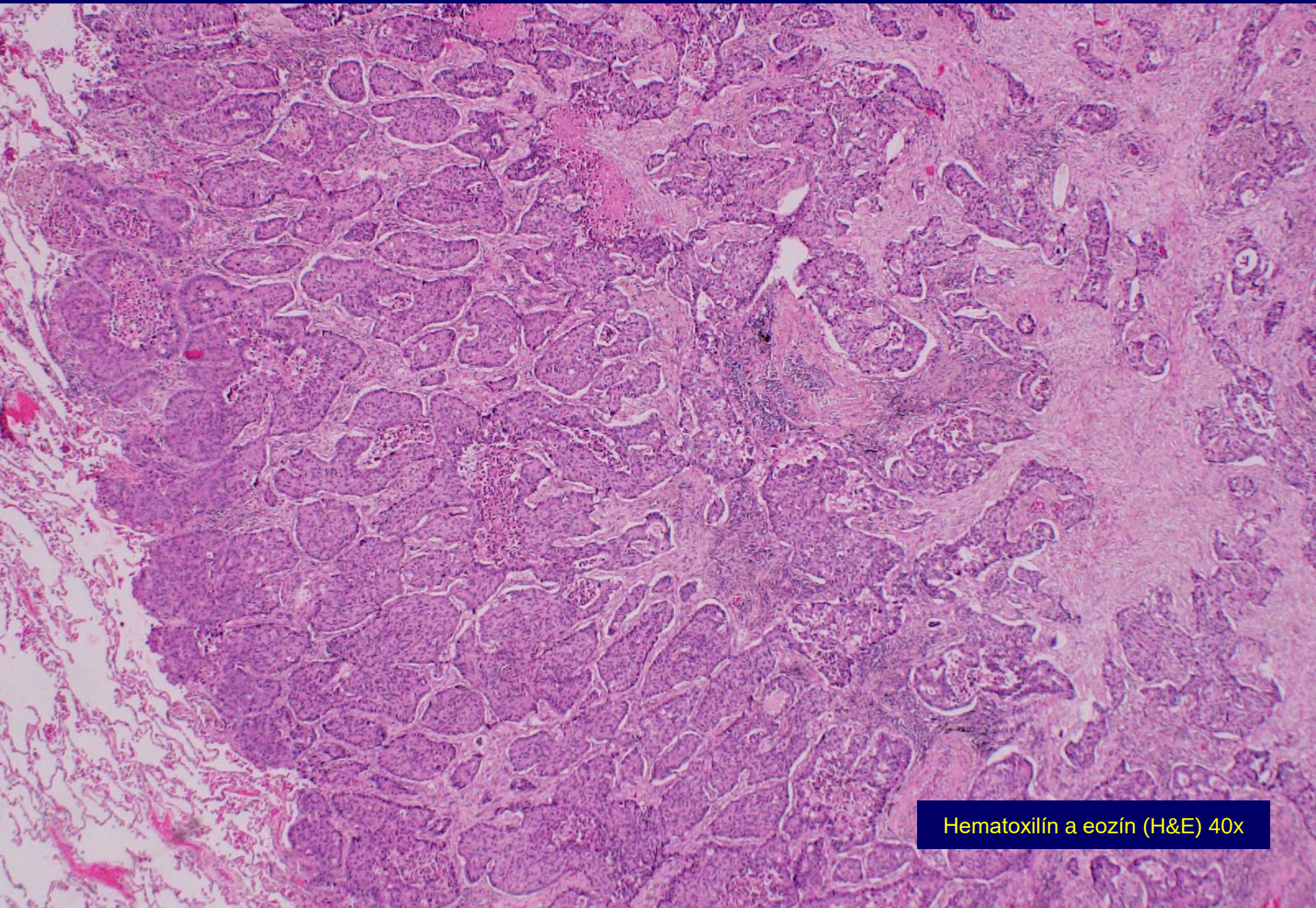
1. Dolný lalok ľavých pľúc veľkosti 21 x 12 x 5 cm, DLB bez svorkovania, intraluminózne s malým množstvom hlienu. V jednom mieste je prítomné kráterovité vtiahnutie pleury, pod ktorým možno identifikovať šedobelavé ložisko veľkosti 1,6 x 1,1 x 1,5 cm.

2. Tkanivo interlobárnej LU priemeru 18 mm.

3. Tri LU z AP okna, najväčšia priemeru 18 mm.

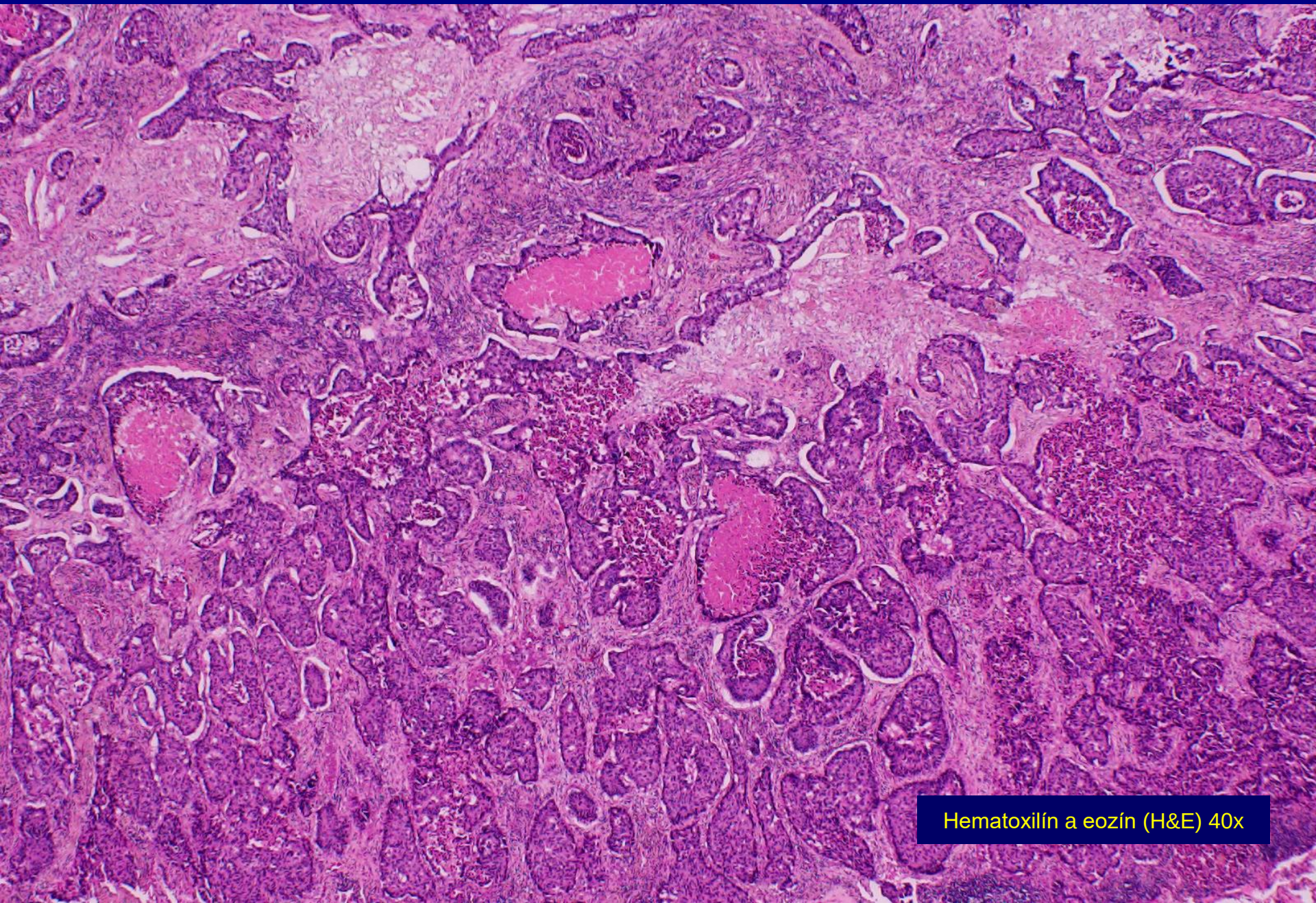
4. Tkanivo subkarinálnej LU priemeru 36 mm.

TU v DLĽP



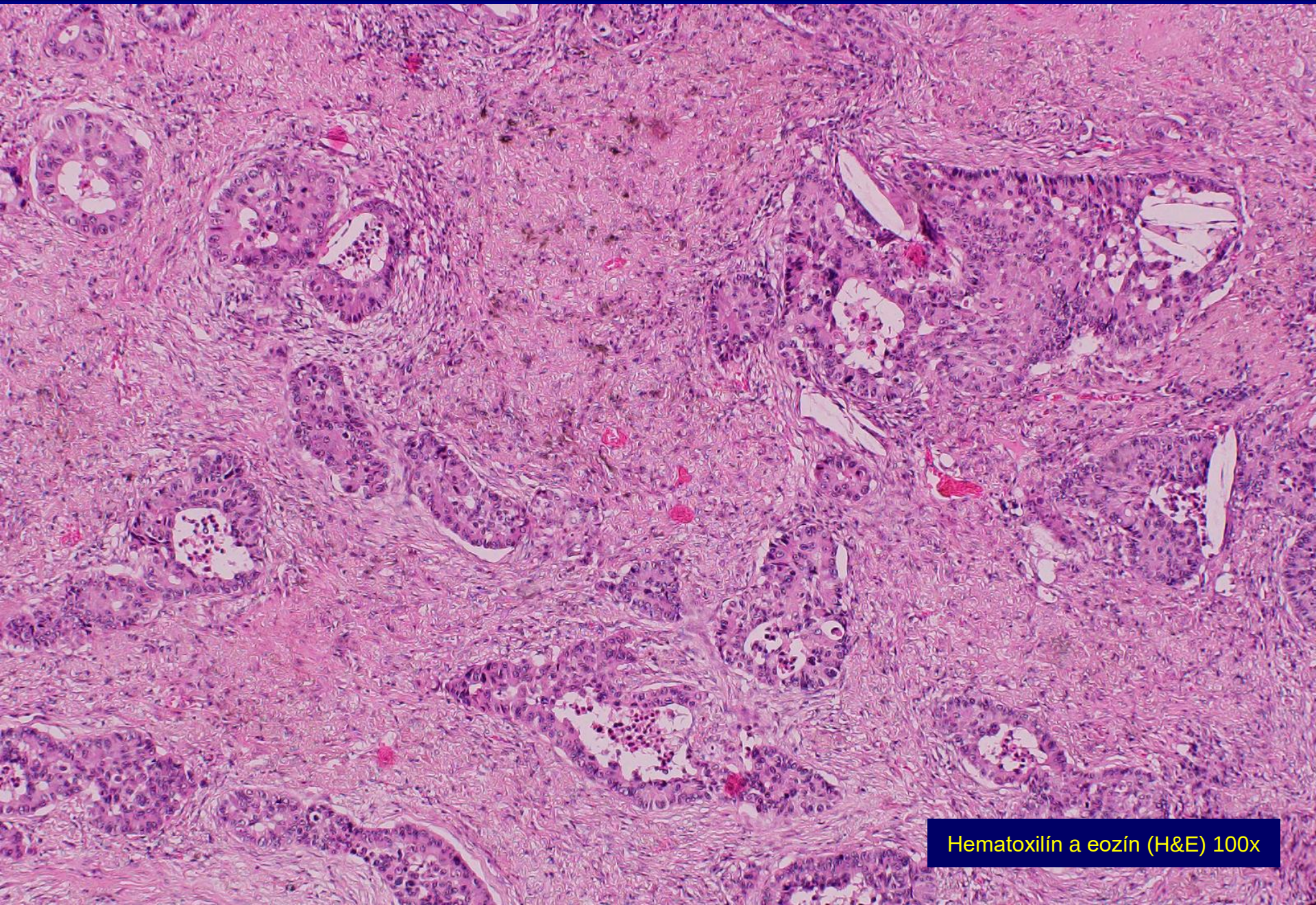
Hematoxilín a eozín (H&E) 40x

TU v DĽP



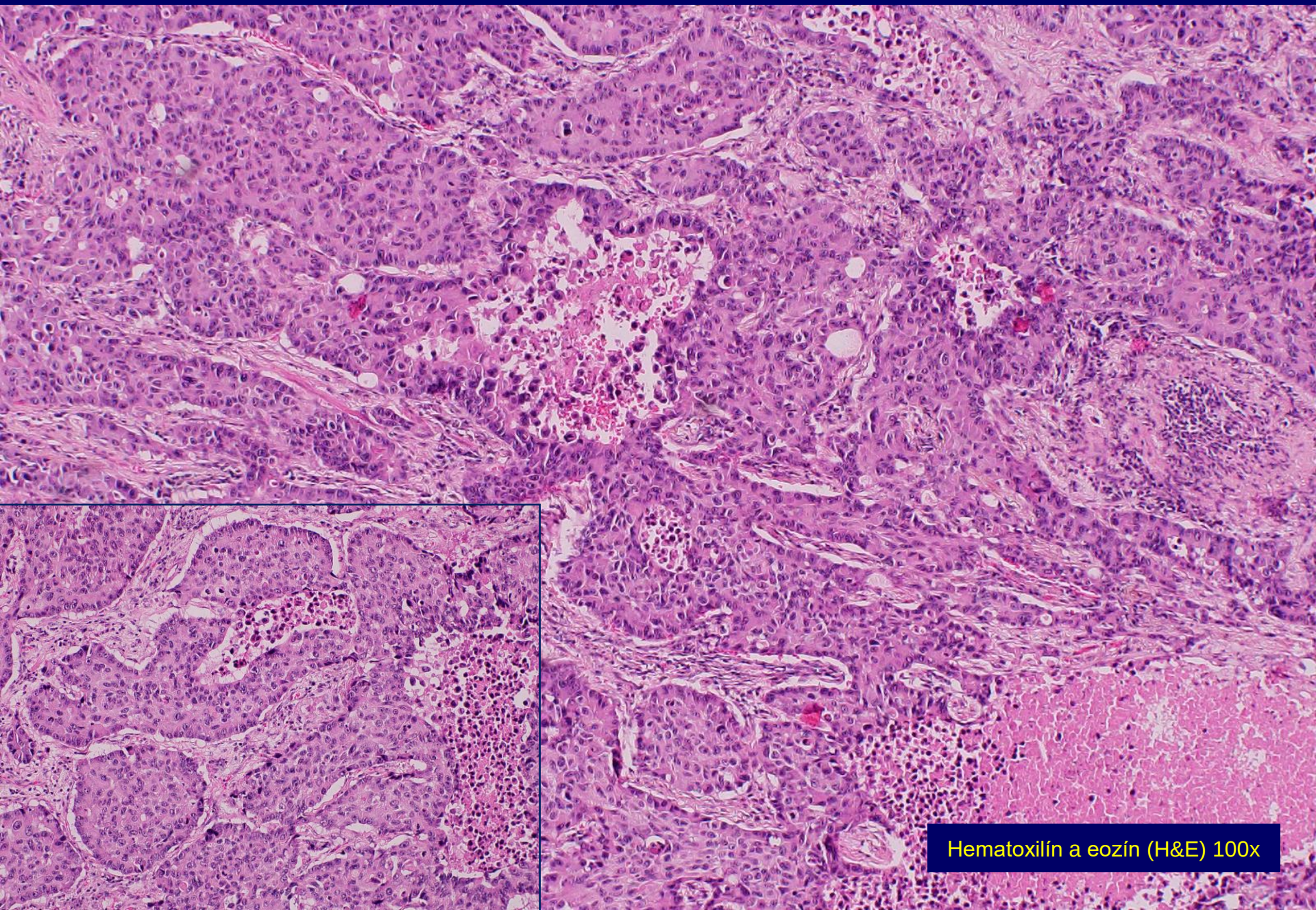
Hematoxilín a eozín (H&E) 40x

TU v DLĽP



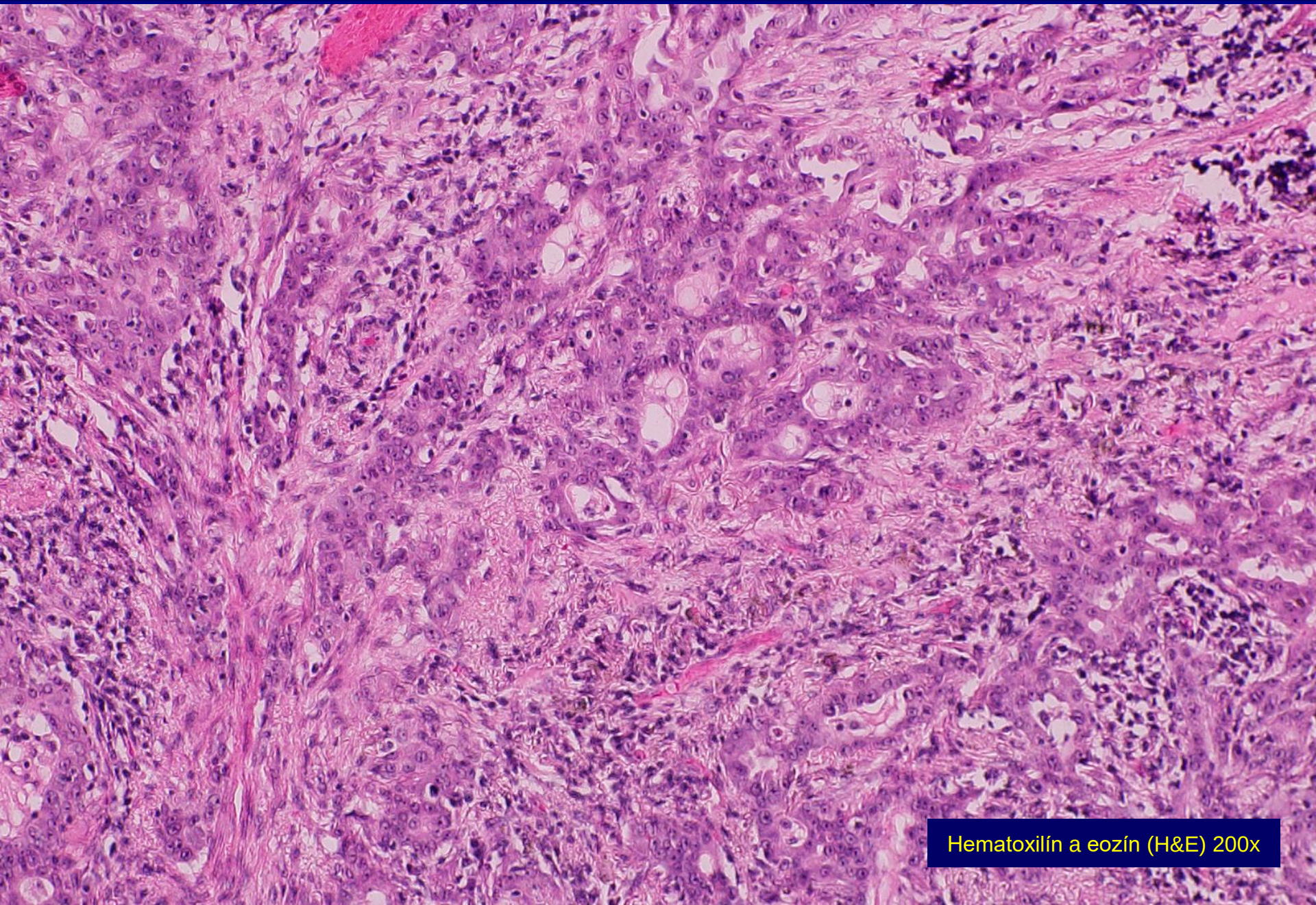
Hematoxilín a eozín (H&E) 100x

TU v DLĽP



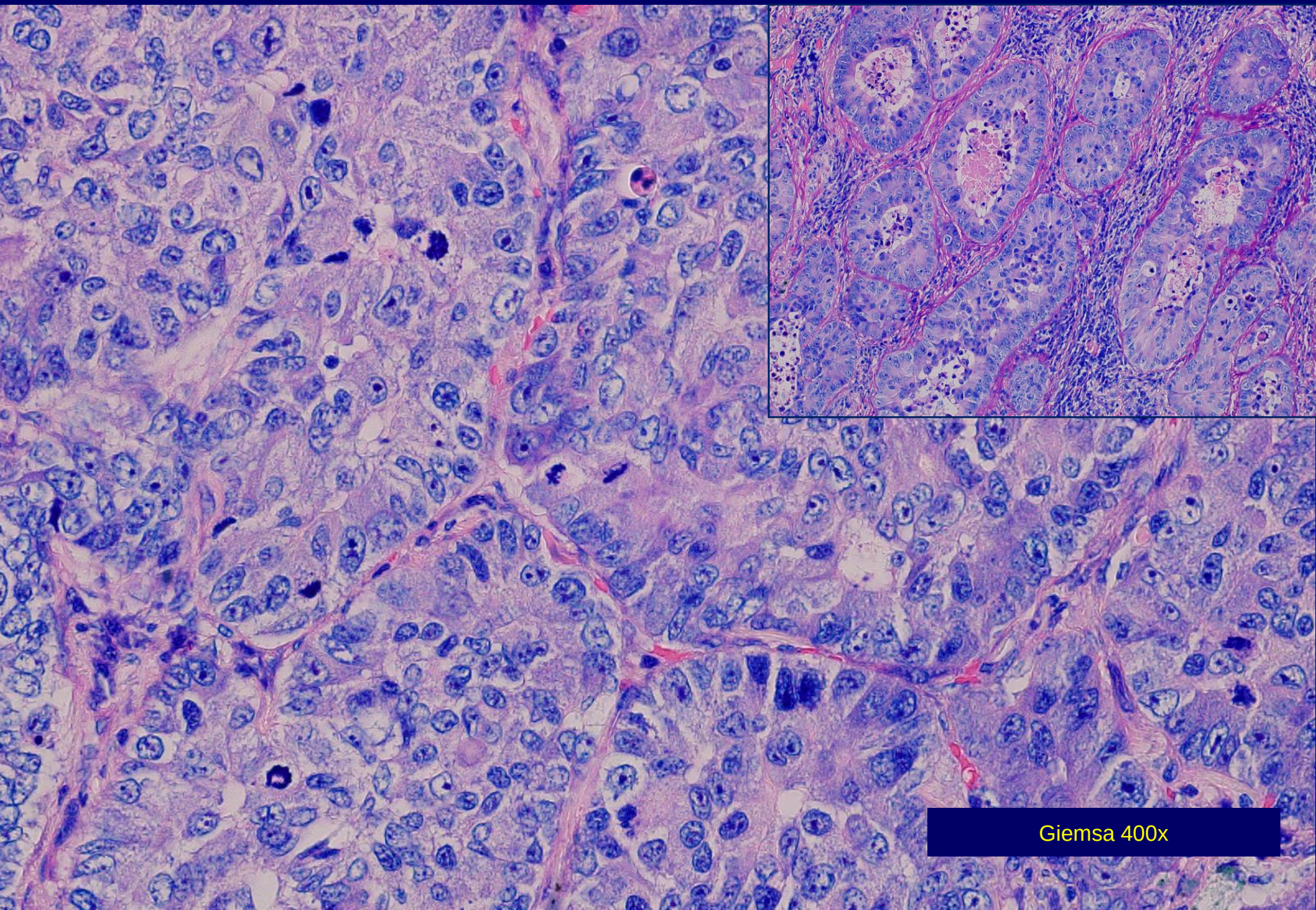
Hematoxilín a eozín (H&E) 100x

TU v DLĽP



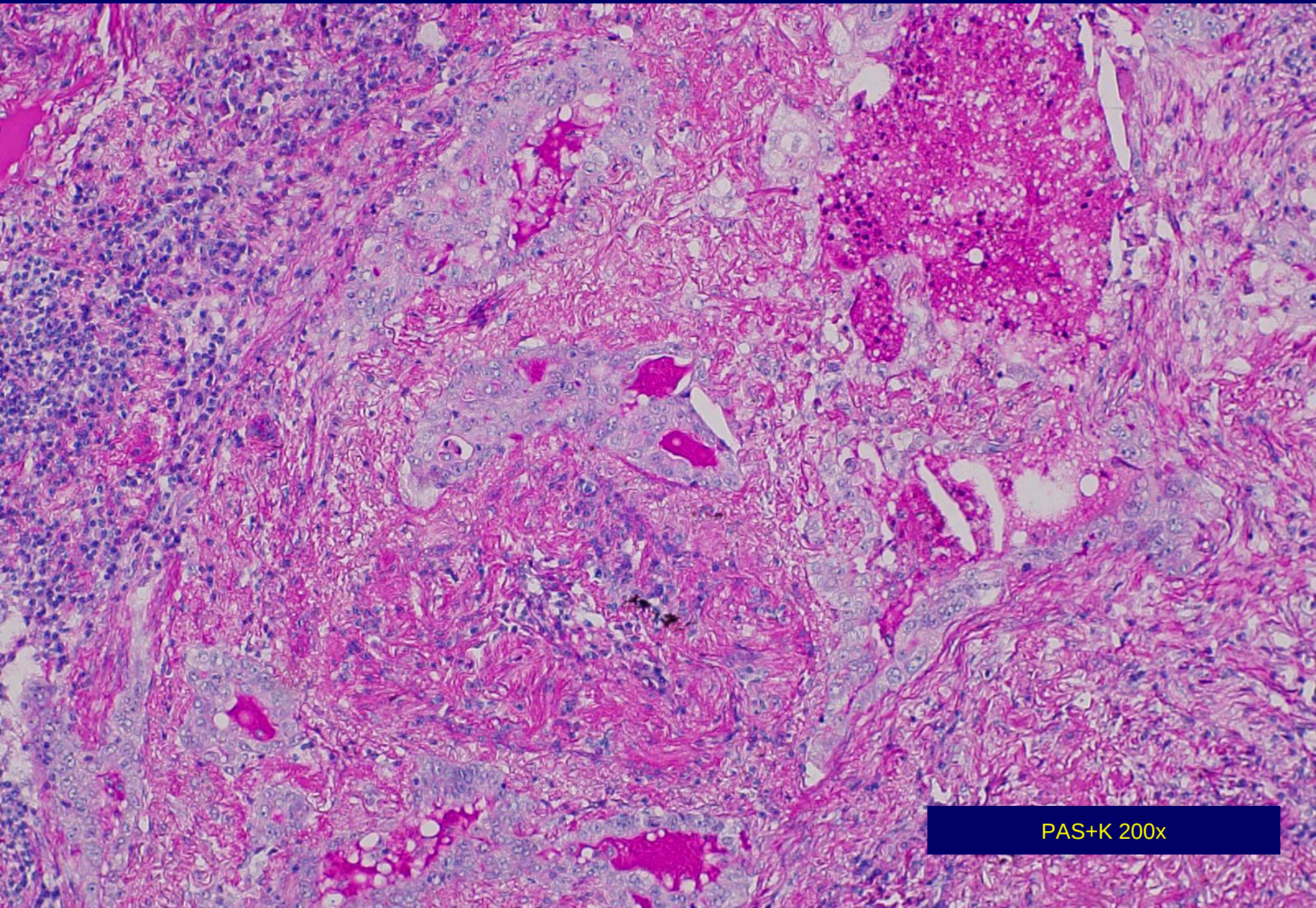
Hematoxilín a eozín (H&E) 200x

TU v DLL'P



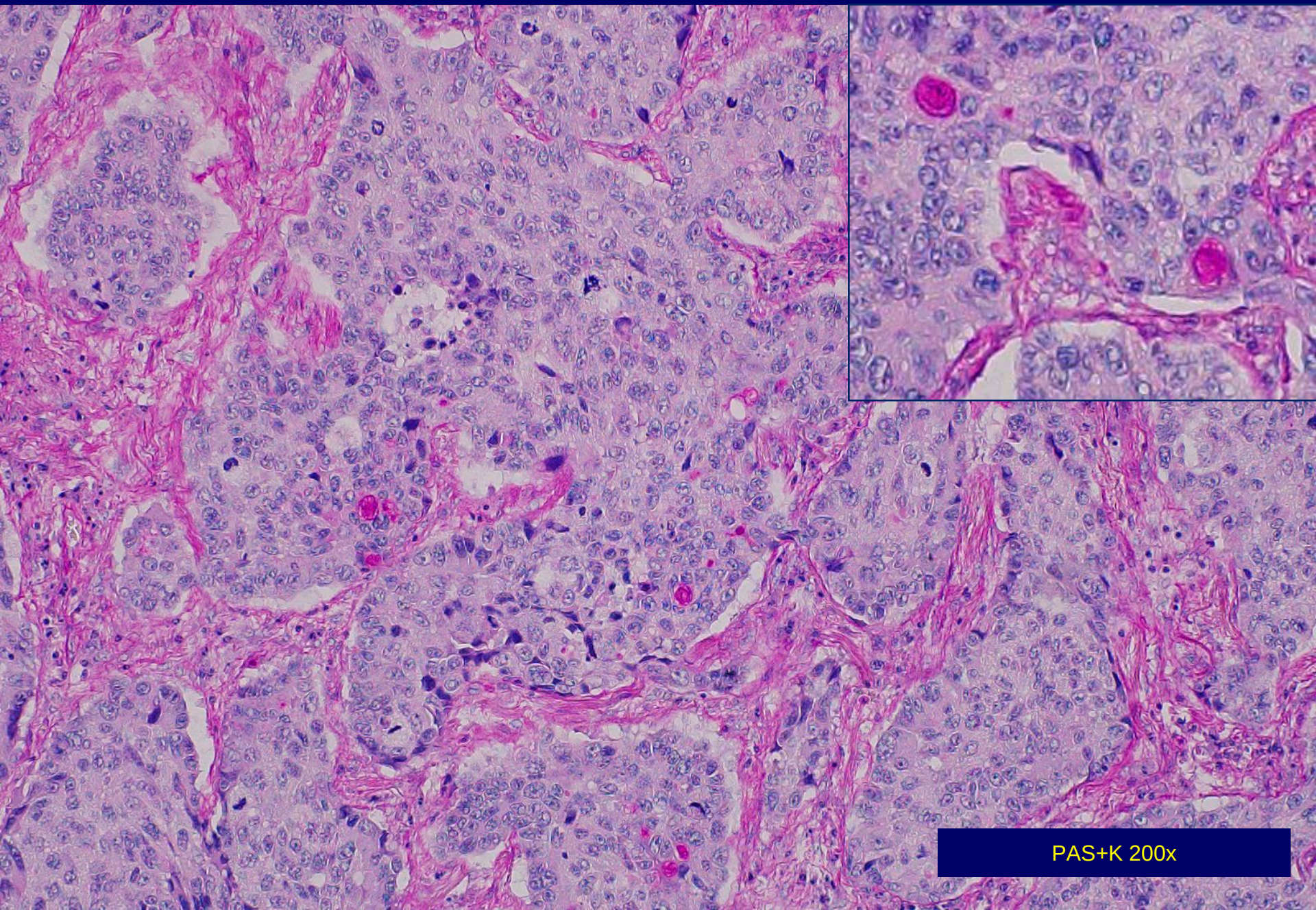
Giemsa 400x

TU v DLL'P



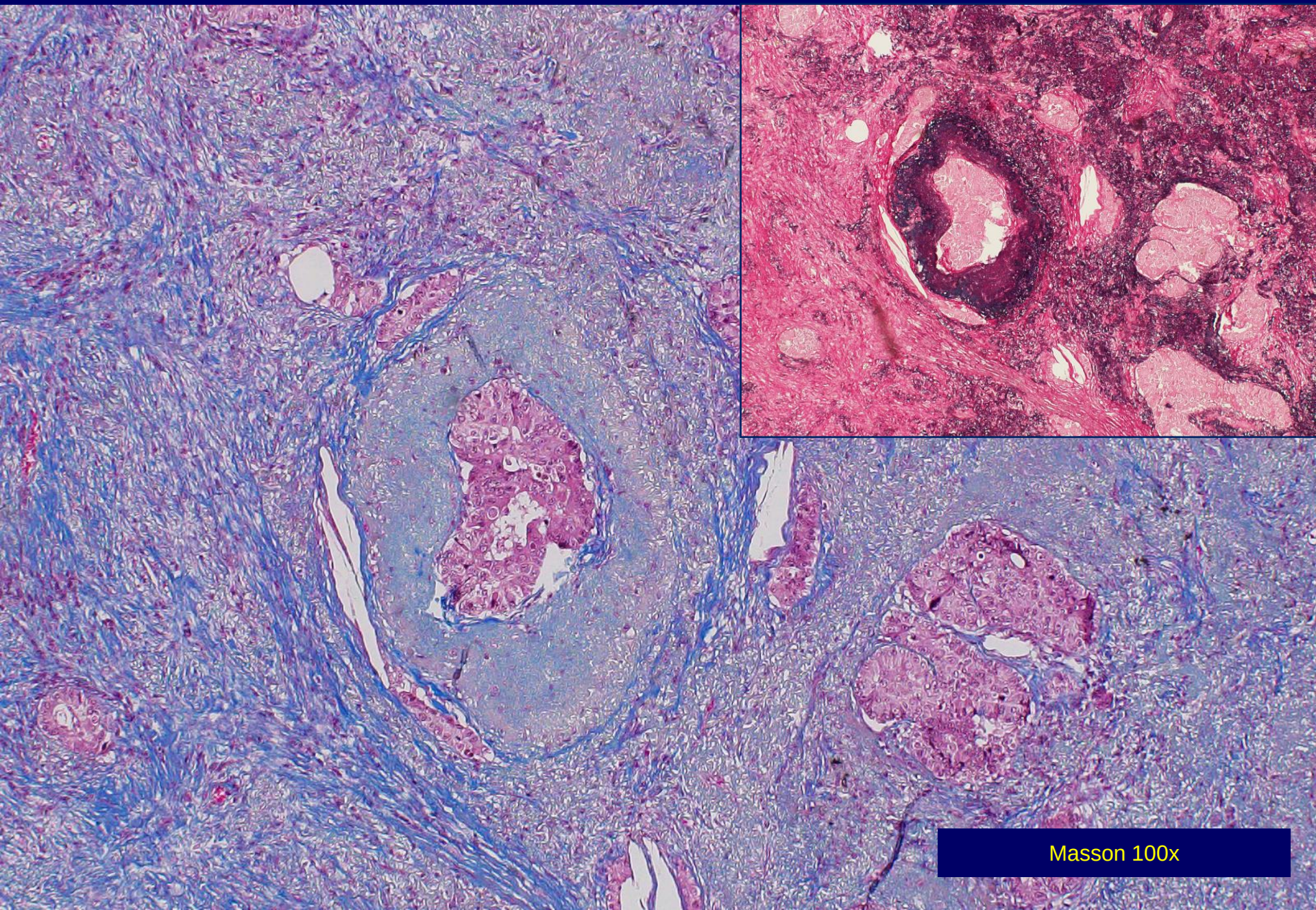
PAS+K 200x

TU v DLL'P



PAS+K 200x

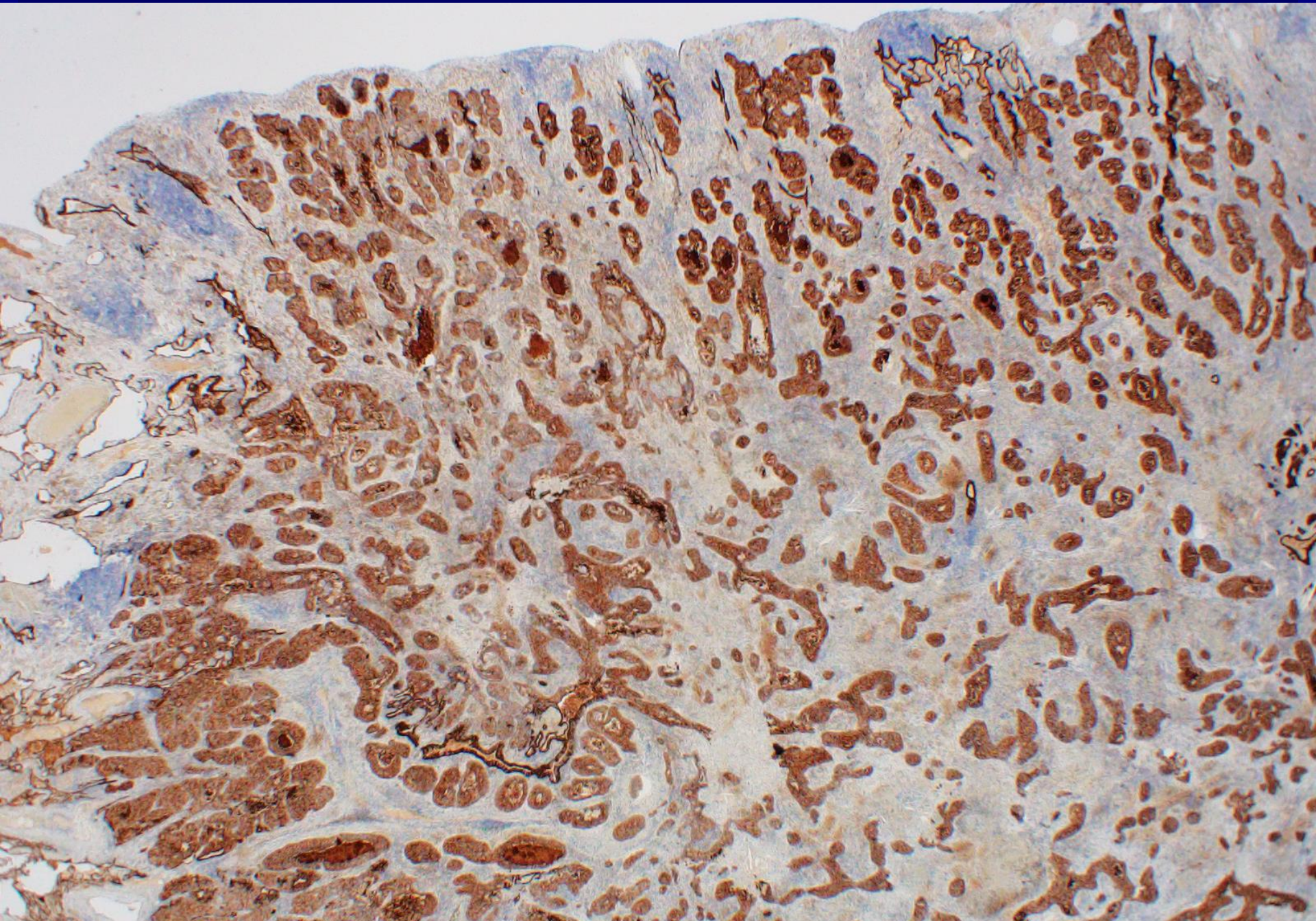
TU v DLL'P



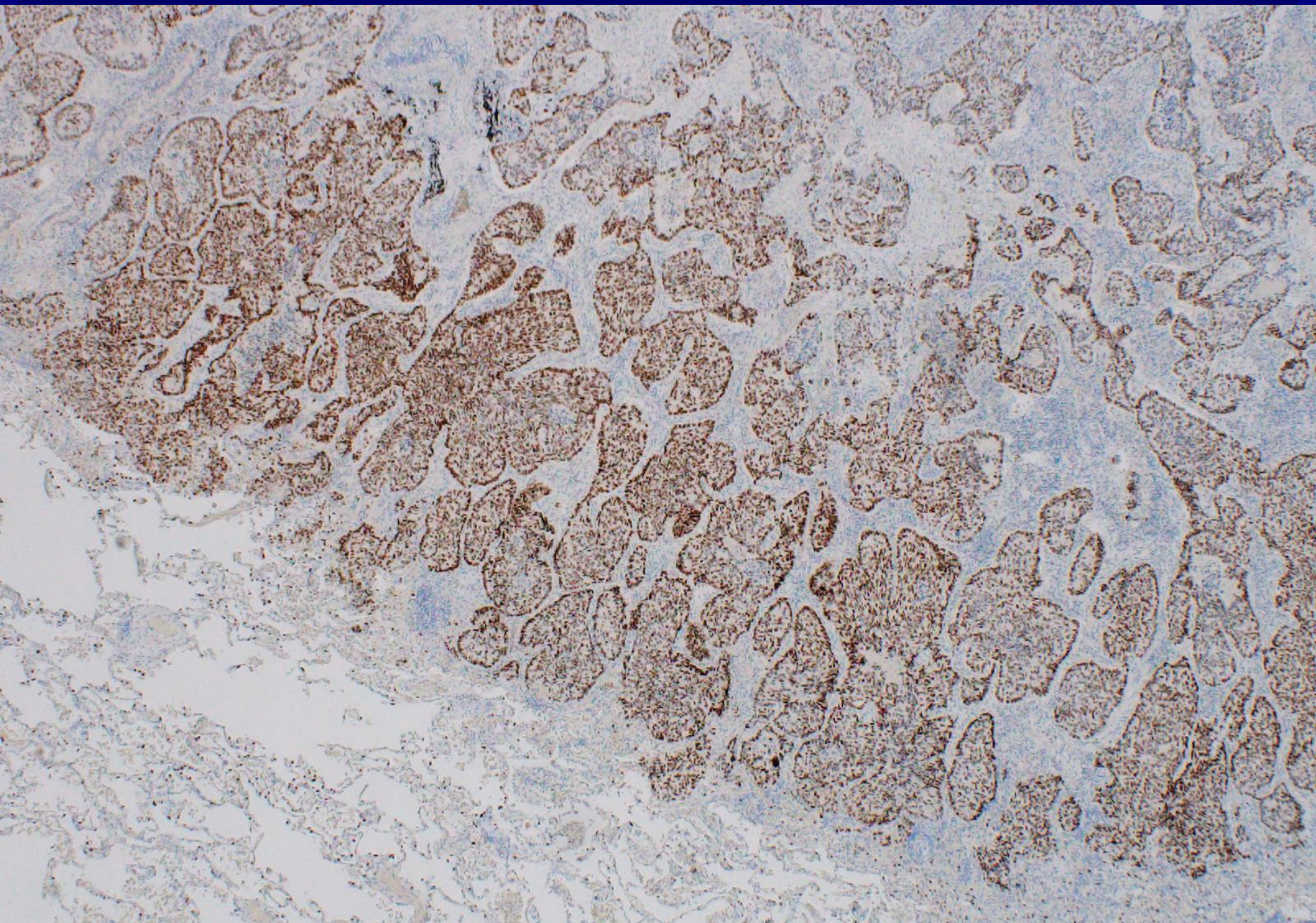
Masson 100x

Vaša diagnóza

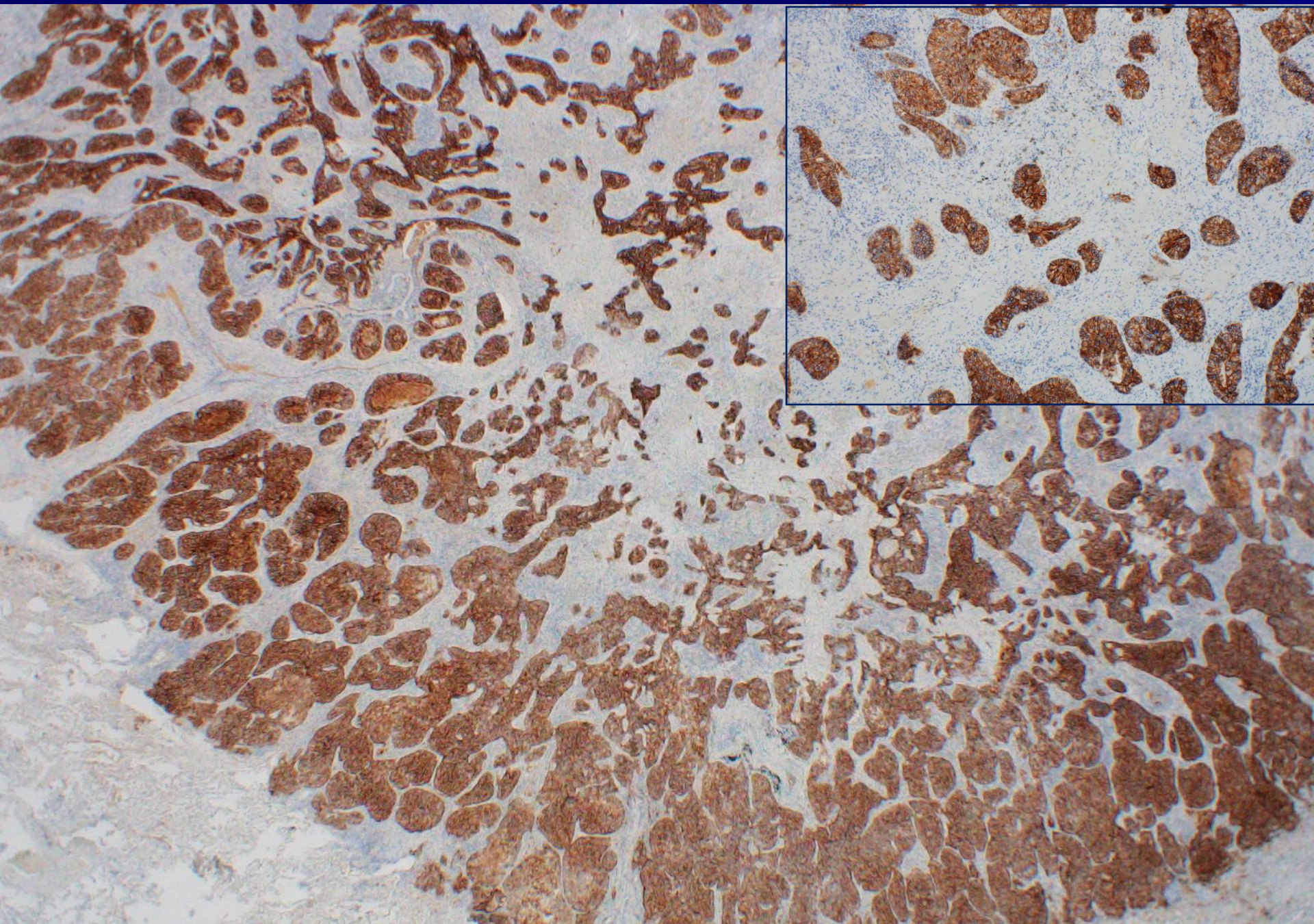
Pozitívna expresia CK7 (20x)



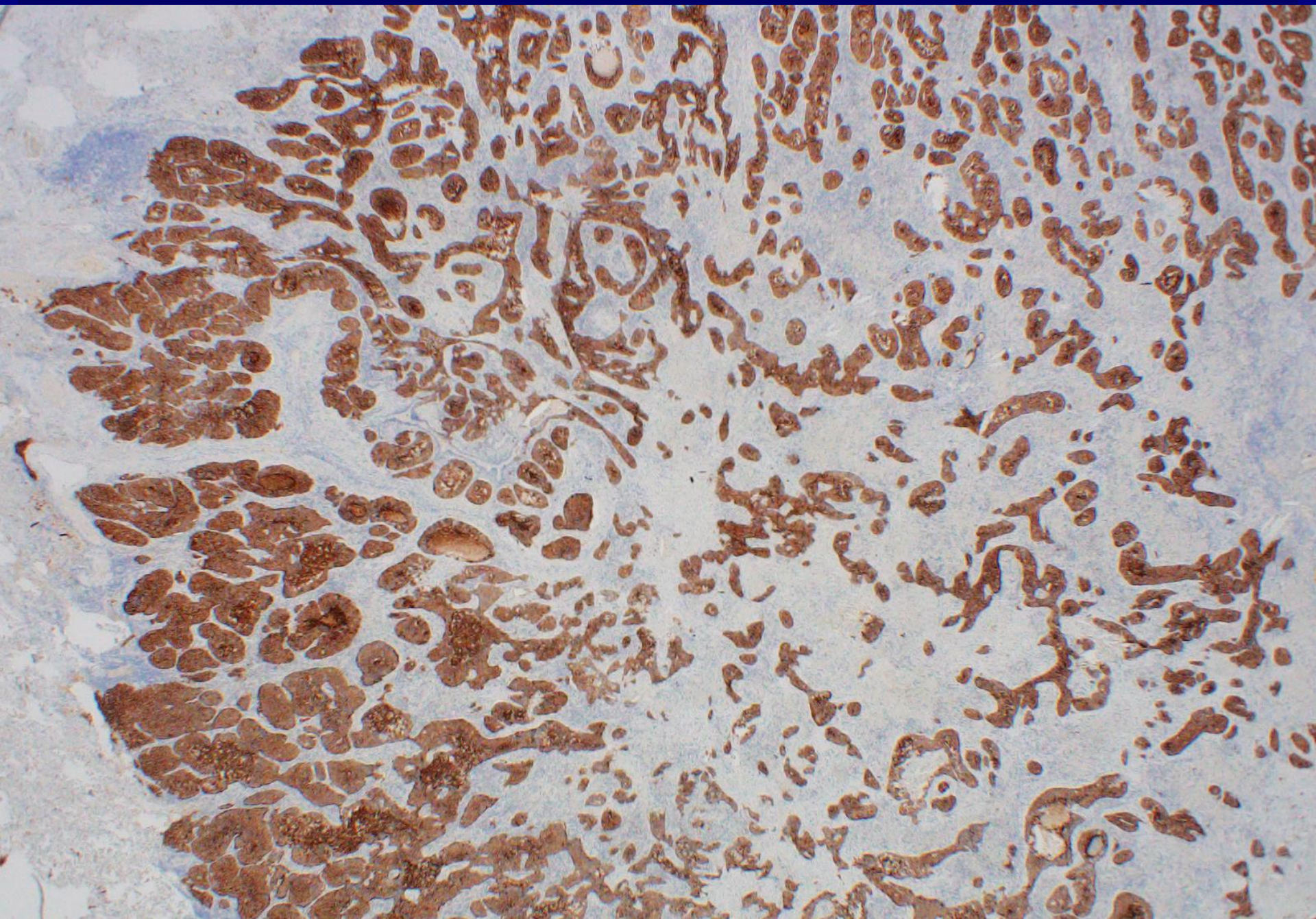
Pozitívna expresia TTF-1 (40x)



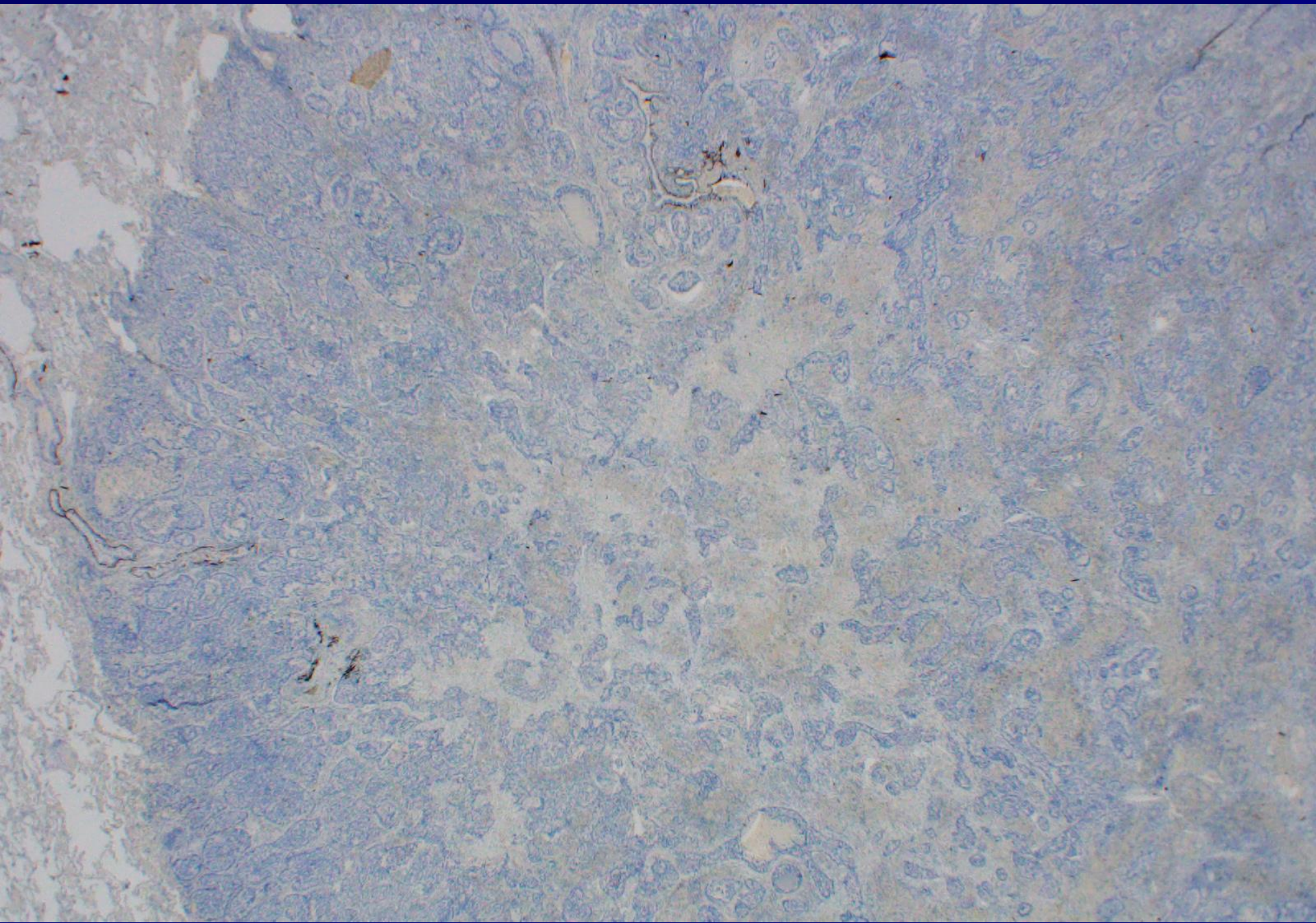
Pozitívna expresia CD56 (20x)



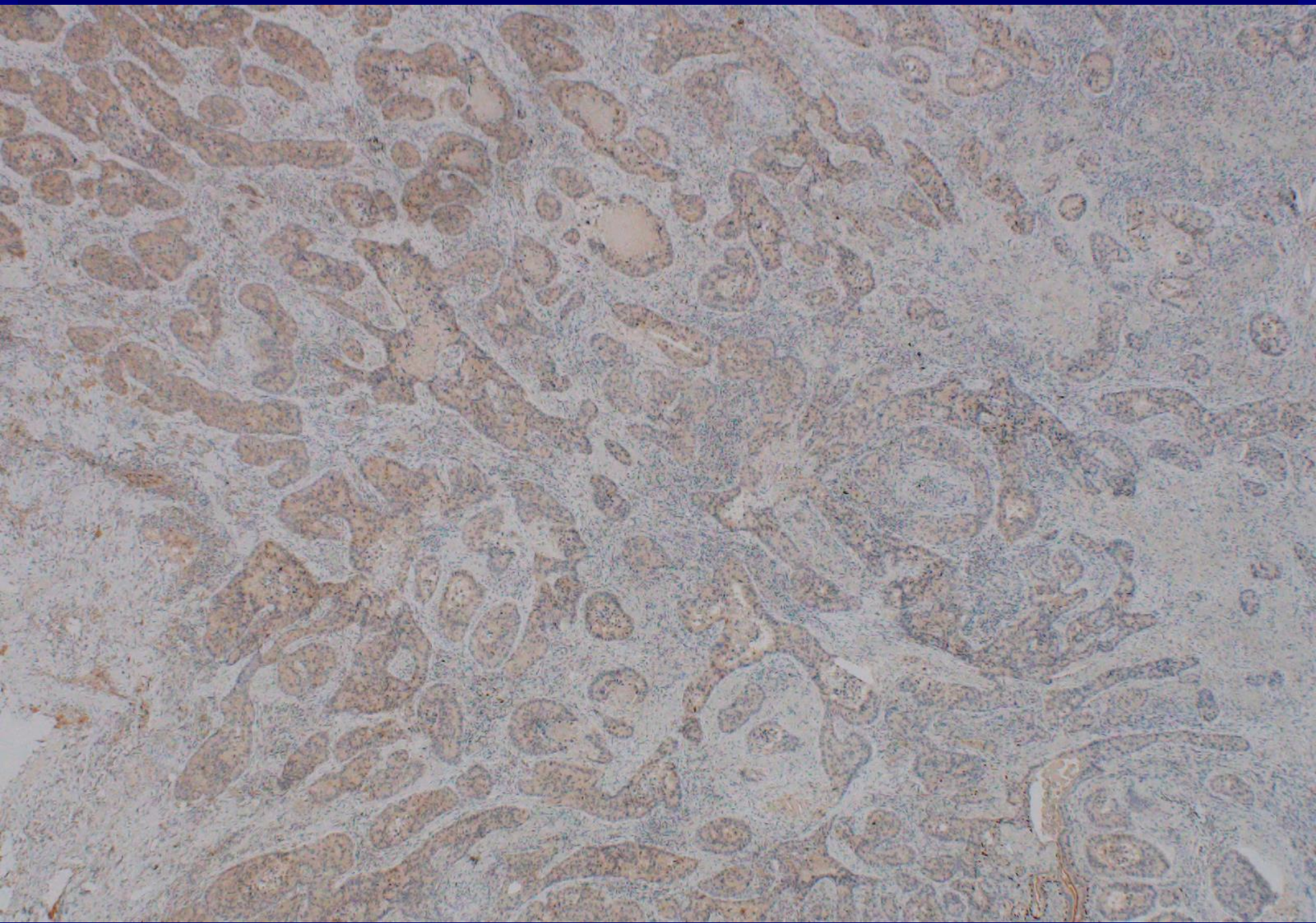
Pozitívna expresia synaptofyzínu (20x)



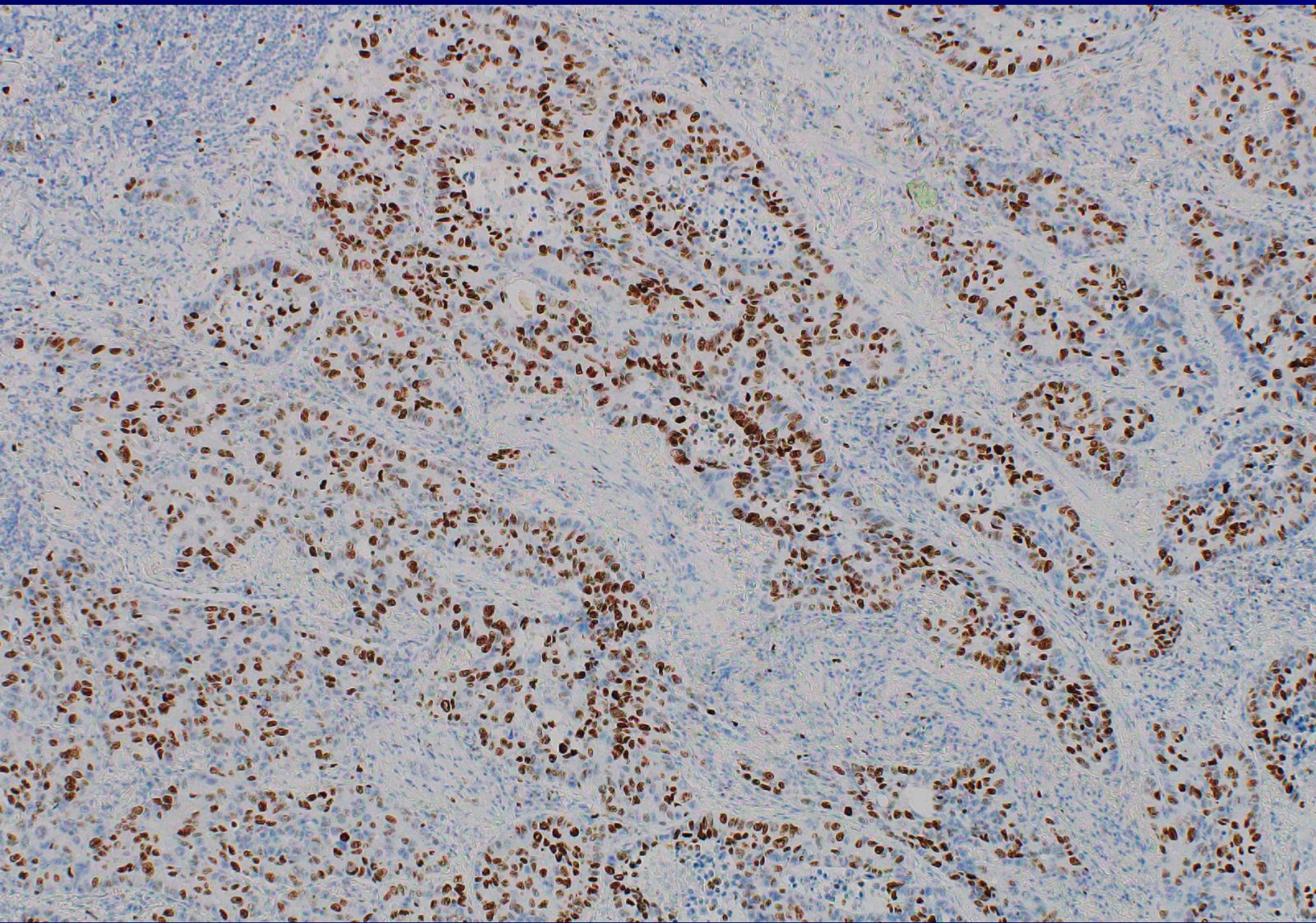
Negativita pri dôkaze CK5/6 (20x)



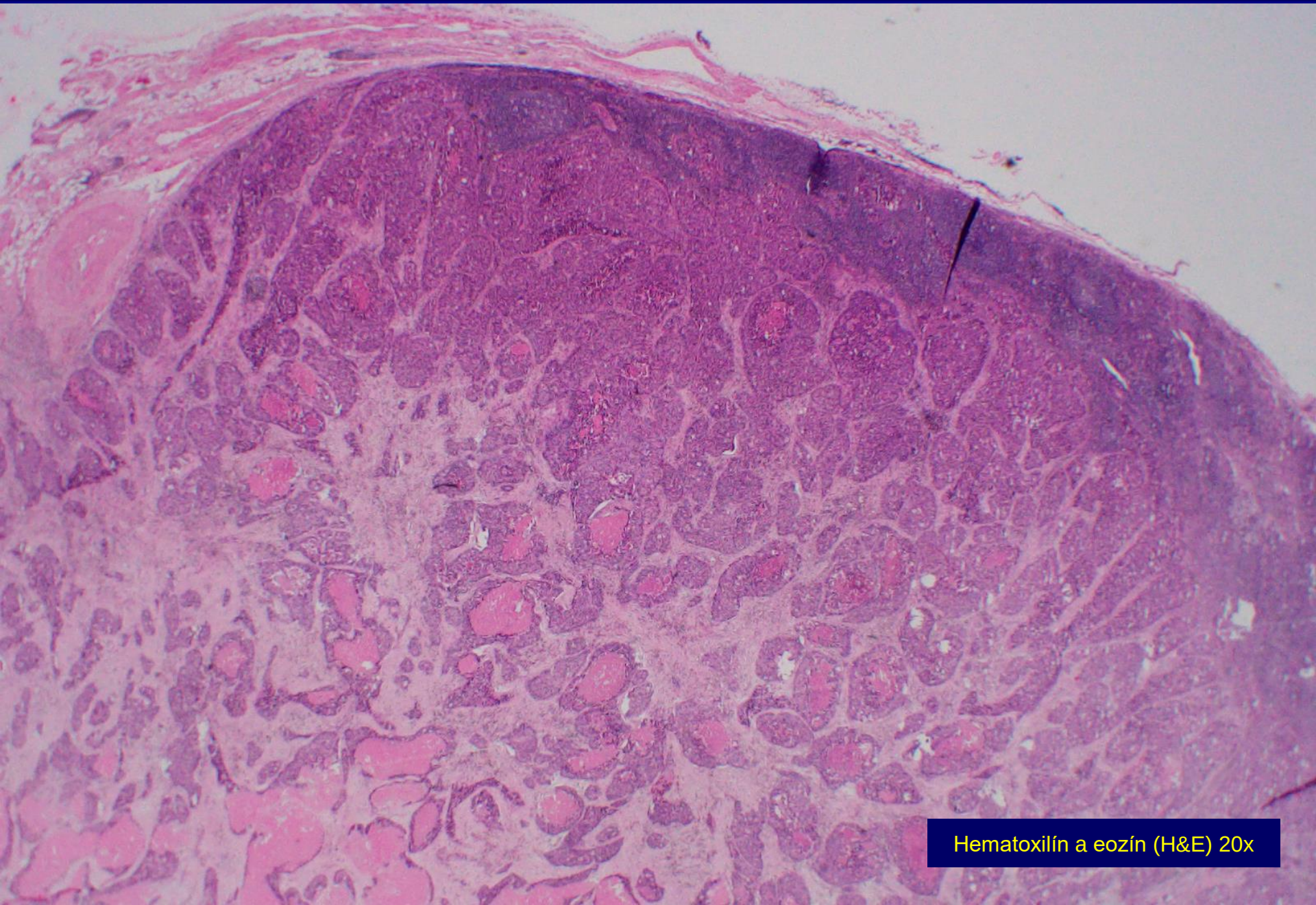
Negativita pri dôkaze p40 (20x)



Proliferačná aktivita (index Ki-67) (100x)

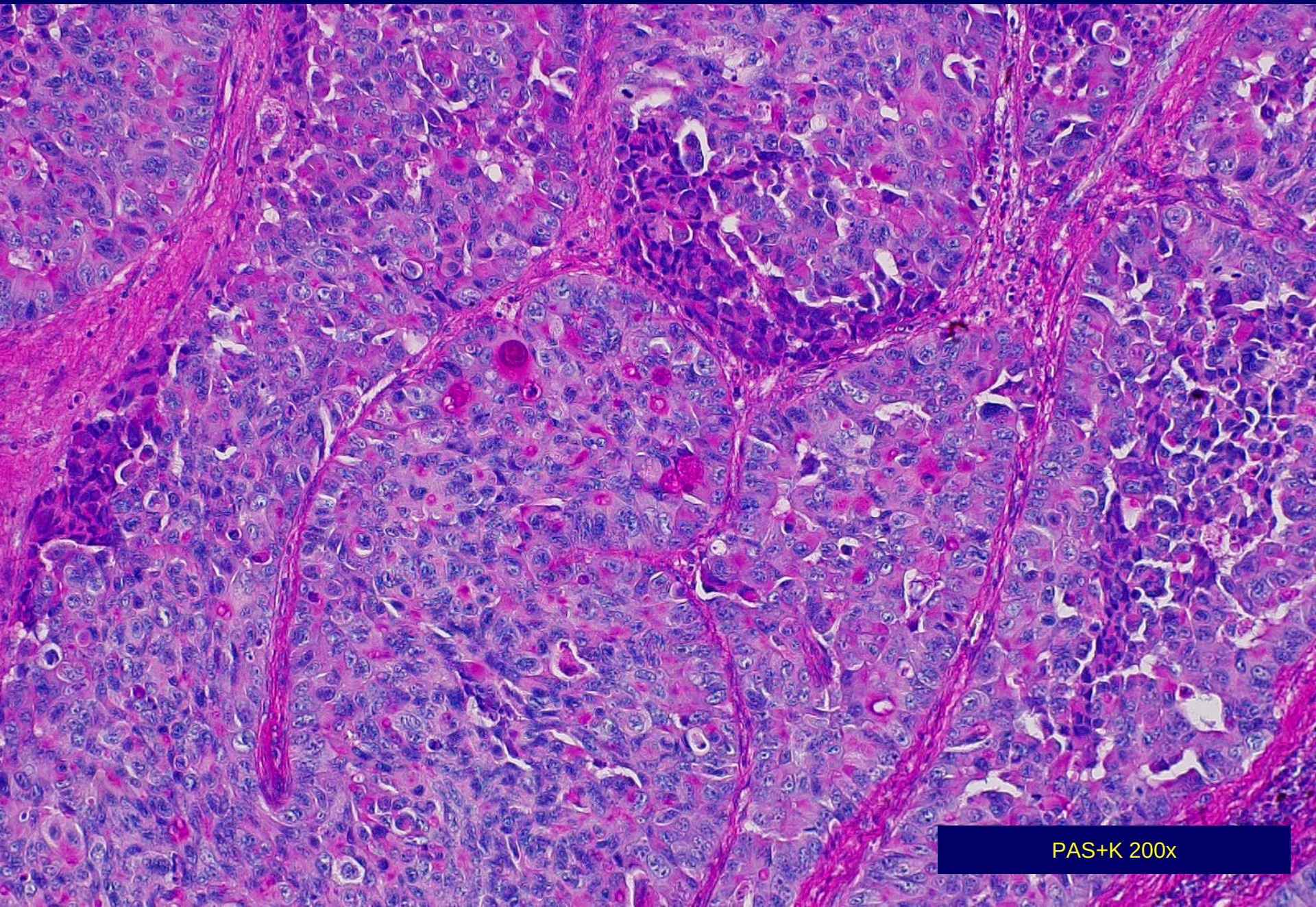


Subkarinálna LU



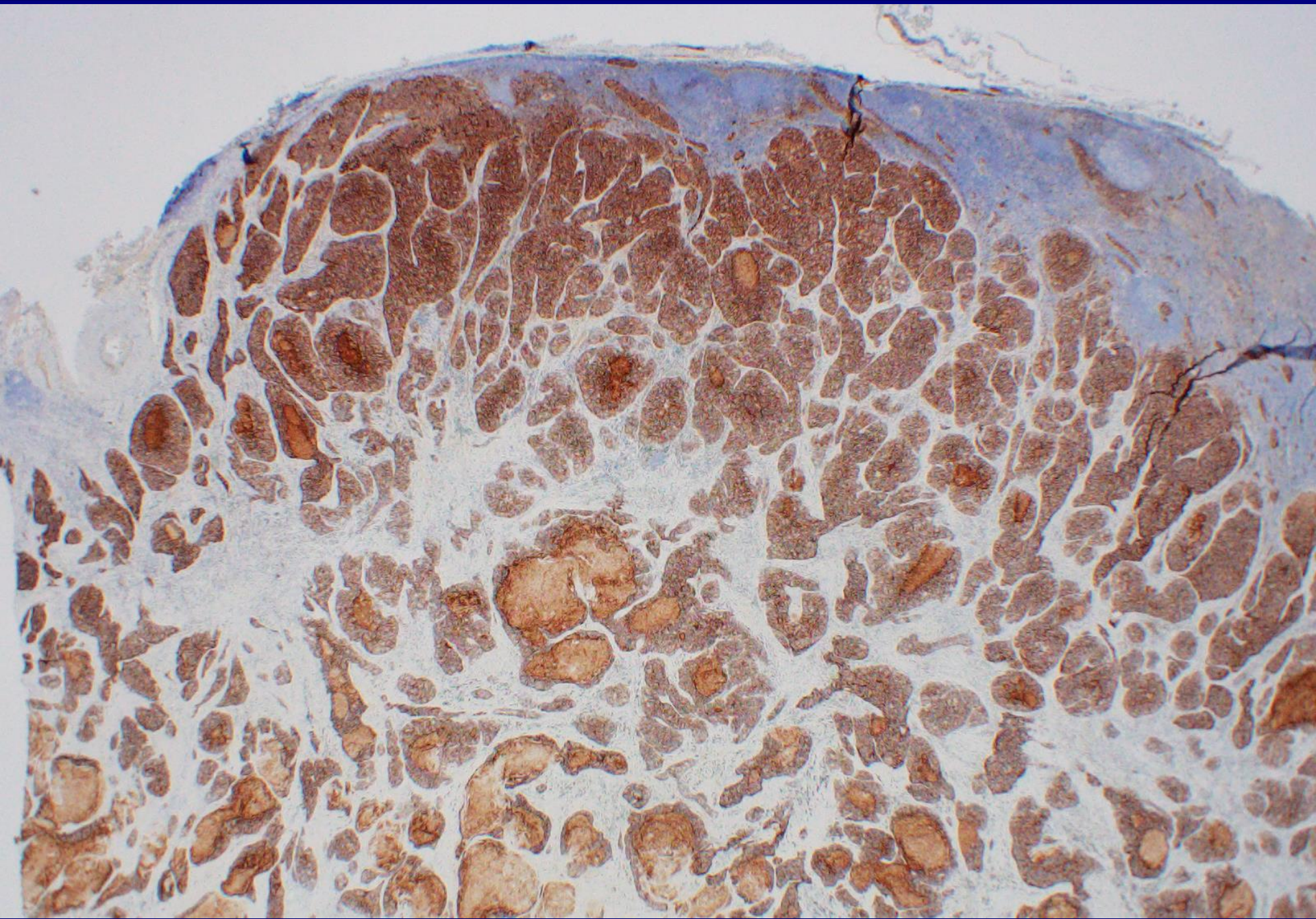
Hematoxilín a eozín (H&E) 20x

Subkarinálna LU



PAS+K 200x

Pozitívna expresia CD56 (20x)



Sumarizácia imunoprofilu

- pozitivita : CK7, TTF-1 (cca 70-80% buniek), CD56, synaptofyzín
- negativita : CK5/6, p40
- proliferačná aktivita (Ki-67) ovplyvnená nekrózou je vysoká s fokálnym proliferačným maximom cca 60%

Vaša diagnóza

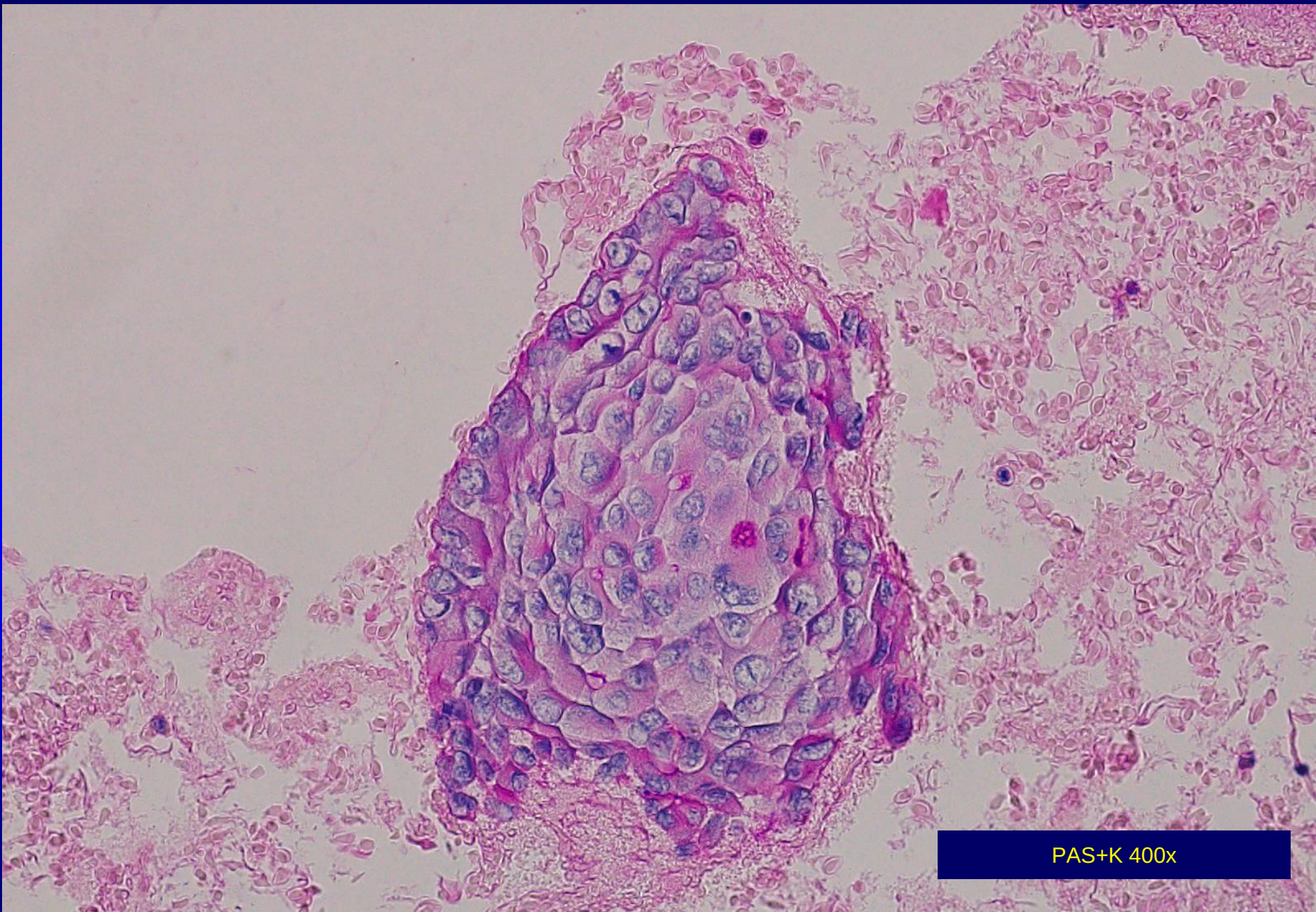
Diagnóza:

Obraz kombinovaného, prevažne high-grade neuroendokrinného karcinómu typu LCNEC (M8013/3) a menej adenokarcinómu (M8140/3; gr. 3) dolného laloka ľavých pľúc (C34.3) veľkosti 1,6 cm (pT1b) s ložiskami "comedo-like" nekróz bez infiltrácie resekčnej línie a viscerálnej pleury (Pl0), ale s periférnou aerogénnou a intravaskulárnou propagáciou v lymfatických aj v krvných cievach, ako aj s metastatickým postihnutím subkarinálnej LU (celkovo vyšetrených 8 LU).

Negativita CD56 v biopsii z ľavej hilovej LU (EBUS TBNA) zakladá úvahy o možnej dualite, prípadne metodickej alebo interpretačnej chybe.

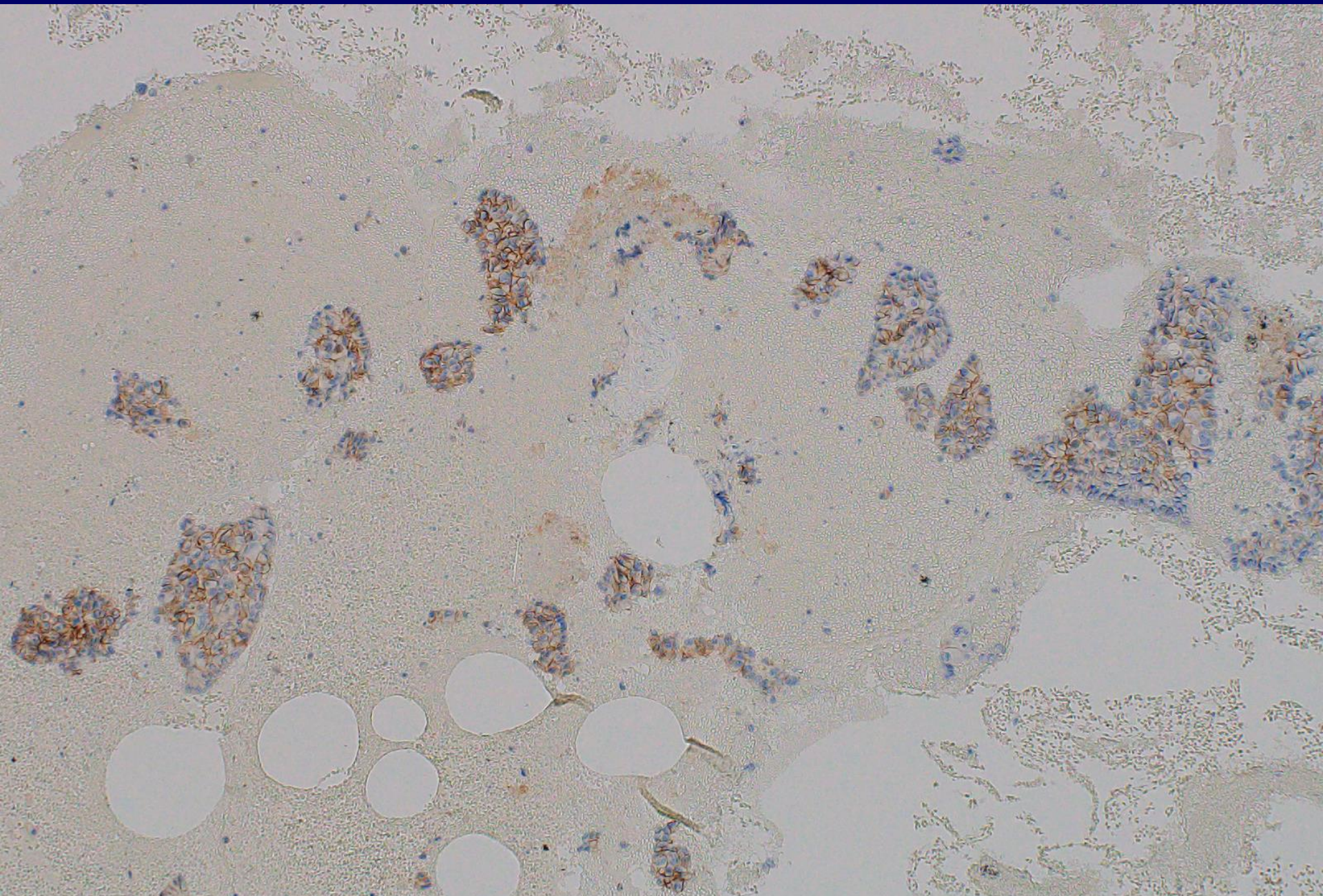
Pristupujeme k revízii vyšetrenia tejto biopsie a prípadné spresnenie oznámime dodatočne.

Revízia a biopticko-bioptická korelácia s TU v DLĽP

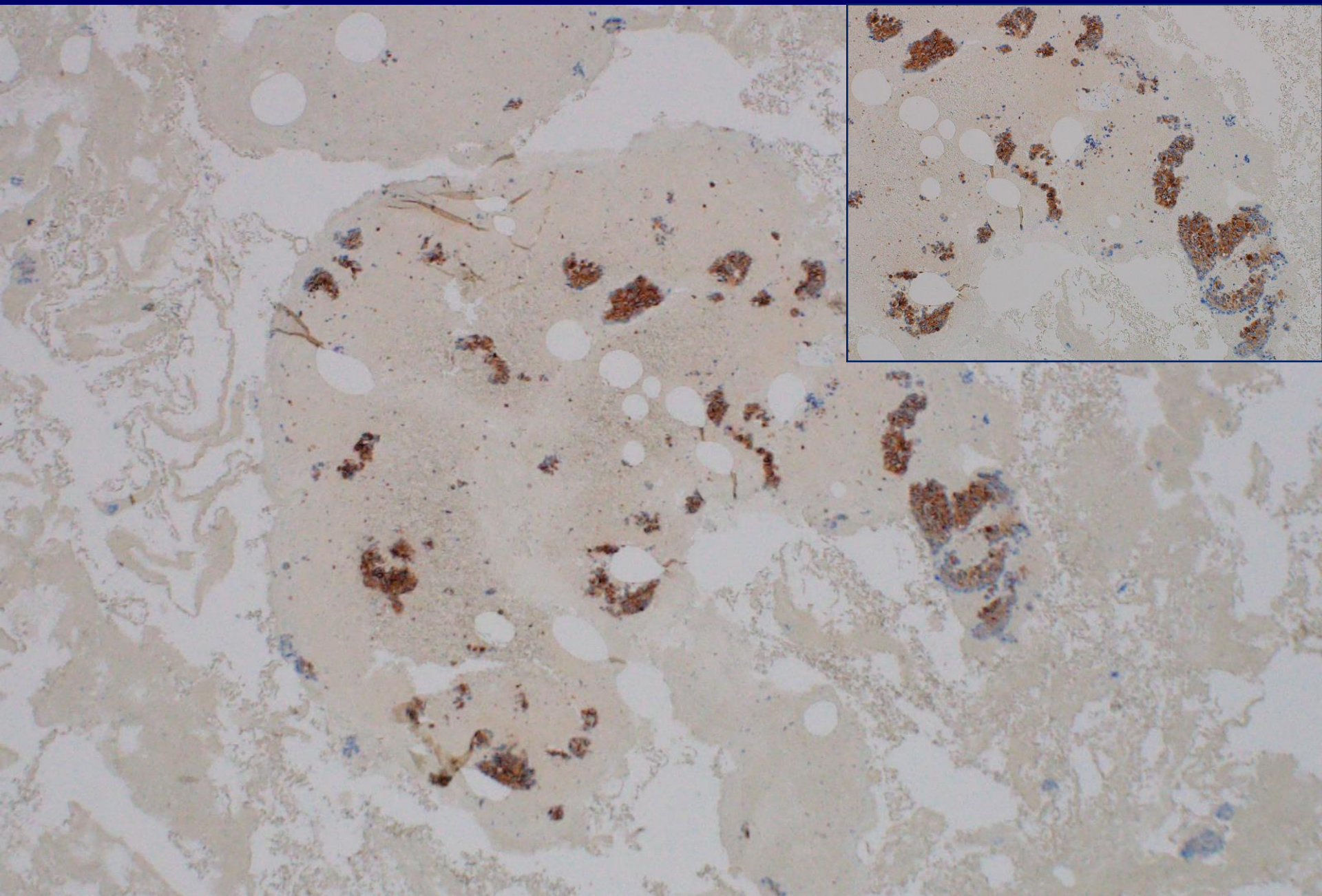


PAS+K 400x

IHC dôkaz CD56 (100x)



IHC dôkaz synaptofyzínu (40x)



Revízia a biopticko-bioptická korelácia s TU v DLĽP

Pri známom bioptickom náleze (z TU DLĽP) v ďalších rezoch materiálom je potvrdená sporadická intracytoplazmatická hlienotvorba (žľazová diferenciácia), ale aj fokálna expresia CD56 pri presvedčivej expresii synaptofyzínu (neuroendokrinná diferenciácia).

Záver (s korekciou): Ide o metastatické postihnutie ľavej hilovej LU kombinovaným karcinómom popísaným v biopsii z TU dolnom laloku ľavých pľúc.

NEN pľúc

- tvoria cca 20% primárnych pľúcnych TU
- všetky NEN pľúc sú malígne a možno ich deliť do dvoch skupín :

1. NEC - nádory s vysokým stupňom malignity

a) veľkobunkový neuroendokrinný Ca (LCNEC) cca 3%

b) malobunkový (pľúcny) Ca (SCLC) cca 15%

c) kombinované NEC (20-25% resekovaných SCLC a LCNEC)

2. NET nádory s nižším malígnym potenciálom (cca 2%)

a) low-grade - typický karcinoid (TC)

b) intermediate-grade - atypický karcinoid (AC)

- DIPNECH - preinvazívna lézia, z ktorej môže vzniknúť karcinoid

Terminológia a kritéria pľúcnych verzus GI NEN

Thoracic WHO 5th Ed, 2021			**Digestive WHO 5th, Ed 2019**		
terminology	MAI /2mm2	index KI-67	terminology	MAI /2mm2	Index KI-67
Typical carcinoid	<2	<5%	NET G1	<2	<3%
Atypical carcinoid	2-10 (alebo nekróza)	<30%	NET G2	2-20	3-20%
-	-	-	NET G3	>20	>20%
NEC- SCLC a LCNEC	>10	30-100%	NEC (small cell alebo large cell)	>20	>20%
Kombinovaný NEC			MiNEN		

NEN pľúc

* spoločným znakom týchto nádorov je :

a) morfológia nádorových buniek (monomorfný vzhľad) a charakter chromatínu jadier („soľ a korenie“)

b) rastové charakteristiky (periférne palisádovanie jadier, rozetové formácie, trabekulárne a organoidné usporiadanie nádorových bb.)

c) NE diferenciácia - IHC expresia aspoň jedného NE markera (synaptofyzín, CD56, chromogranín-A, InsM-1)

- cave – časť NEC nemá klasickú NE morfológiu

Hlavné klinicko-patologické charakteristiky pľúcnych NEN

Parametre	TC	AC	LCNEC	SCLC
priemerný vek	60 rokov	60 rokov	70 rokov	70 rokov
pohlavie	ženy	ženy	muži	muži
Diagnostické kritéria				
MAI/2mm2	<2	2-10	>10 (median 70)	>10 (median 80)
nekróza	absentuje	fokálna	prítomná	prítomná
NE morfológia	áno	áno	áno	áno
index Ki-67	do 5%	do 30%	30-100%	30-100%
TTF-1 expresia	negat.	negat.	pozit. (50-70%)	pozit. (70-85%)
P40 expresia	negat.	negat.	negat.	negat.
kombinácia s NSCLC zložkou	nie	nie	25% resekovaných LCNEC	25% resekovaných SCLC

LCNEC

- tvorí cca 3% resekovaných pľúcnych Ca
- postihuje najčastejšie mužov vo veku > 65 rokov
- >90% týchto TU sa vyskytuje u silných fajčiarov
- väčšinou (>75%) je lokalizovaný na periférii pľúcneho parenchýmu a v horných lalokoch (63%); centrálne sa vyskytuje iba cca 20% prípadoch
- paraneoplastické syndrómy sú na rozdiel od SCLC nezvyčajné
- má agresívne biologické správanie
- približne 50% pacientov je možné riešiť operačne, ale aj napriek tomu prežívanie pacientov je kratšie ako v iných typoch NSCLC
- pri MTS sú výsledky podobné, ako v SCLC s medianom prežívania cca 10 mesiacov

LCNEC – molekulárna patológia

Dva odlišné genomické podtypy:

1. LCNEC so „SCLC-like“ genomickým profilom – inaktivácia *RB1/TP53* a *MYCL* amplifikácia

2. LCNEC s „NSCLC-like“ genomickým profilom – alterácie STK11, KEAP1, KRAS, pričom alterácie *EGFR* a *ALK* sú v LCNEC zriedkavé

LCNEC

1. NE morfológia
2. nemalobunková cytológia: bunky sú väčšie ako v SCLC (> 3 lymfocyty), cytoplazma je hojnejšia, vezikulárne jadrá, resp. hrubo granulárny chromatín a zreteľné jadierka
3. vysoká mitotická aktivita: >10 mitóz/2mm2 (zriedkavo <30 mitóz/2mm2)
4. vysoká proliferačná aktivita (index Ki-67): >30% (zvyčajne cca 40-80%)
5. prítomnosť nekróz: zvyčajne veľké splývajúce alebo „comedo-like“
6. IHC expresia aspoň jedného NE markera (CD56/NCAM – cca 92-100% prípadov; chromogranín-A – cca 80-85% prípadov; synaptofyzín- cca 50-60% prípadov)
7. IHC negatívna expresia p40
8. iné IHC črty: cca 50-70% TU exprimuje TTF-1, naproti tomu expresia Napsín-A je zvyčajne negatívna (cca 15% prípadov môže byť pozitívnych, ale zvyčajne iba slabo a fokálne)

Je možne stanovenie dg. LCNEC aj v malých bioptických vzoriek?

- dg. LCNEC (a najmä kombinovanej formy) by sa mala stanoviť iba z resekátu
- high-grade NEC NOS (skôr LCNEC ako SCLC/ bližší k SCLC ako k LCNEC, resp. „grey zone“)

Kombinované NEC

- NEC + ktorýkoľvek typ non-NE NSCLC (adenoCa, SCC, LCC, prípadne giant cell Ca a/alebo spindle cell Ca)
- SCLC je najčastejšie kombinovaný s LCNEC alebo LCC (cca 10% prípadov), kombinácia s inými typmi NSCLC je menej častá

Aké má byť množstvo inej zložky?

- ak je v TU dobre identifikovateľný adenoCa alebo SCC, tak akékoľvek množstvo takejto zložky spĺňa podmienky pre stanovenie dg. kombinovaného NEC
- v prípade kombinovaného SCLC s LCNEC – aspoň 10% LCNEC

Diferenciálna diagnostika

	LCNEC
SCLC - TU s vysokým N/C pomerom, malé a stredne veľké bb. s úzkym lemom cytoplazmy, jemne granulárnym jadrovým chromatínom bez prítomnosti jadierok alebo s veľmi nenápadnými jadierkami	väčšie a veľké bunky s bohatšou cytoplazmou, vezikulárnymi jadrami alebo hrubo zrnitým chromatínom, väčšinou prominentnými jadierkami, niektoré TU majú morfológiu jadra podobnú SCLC, ale N/C pomer je nižší
AC - TU s karcinoidnou morfológiou, 2-10 mitóz/2mm2, Ki-67 proliferačný index <30% a/alebo nekrózy (často fokálne), väčšinou negatívny na TTF-1	>10 mitóz/2mm2, Ki-67 proliferačný index >30%, rozsiahlejšie nekrózy, väčšinou pozitívny na TTF-1
AC s vyššou MAI (> 10 mitóz/2 mm2) a/alebo Ki-67 proliferačným indexom (>30%)	väčšie a veľké bunky s bohatšou cytoplazmou, vezikulárne jadrá, prominentné jadierka, rozsiahlejšie nekrózy, väčšinou pozitívny na TTF-1
bazaloidný varian SCC – malobunkovo didiferencovaný TU s pozitívnou expresiou CK5/6, p40, p63 pri negativite dôkazu TTF-1; IHC expresie NE markerov (najmä CD56) môže byť fokálna	IHC expresie NE markerov (difúzna)
solídny adenokarcinóm – bez prítomnosti acinárnych makro-(mikro-)papilárnych štruktúr, resp. lepidického rastu, ale s intracytoplazmatickou hlienotvorbou	IHC expresie NE markerov
NSCLC/ LCC s neuroendokrinnou diferenciáciou - 10-20% NSCLC (adenoCA, SCC, LCC) nemajú NE morfológiu, ale môže vykazovať fokálnu expresiu NE markerov	IHC expresie NE markerov (difúzna)
LCC s NE morfológiou - bez IHC expresie NE markerov	IHC expresie NE markerov
Metastázy NEC z iných lokalít (hrubé črevo, prsník, ovarium, prostata...)	väčšinou pozitívny na TTF-1

Záver

- v prípade malých bioptických vzoriek, ktoré sú často spojené s nedostatočným počtom nádorových buniek, crush artefaktami a horšou fixáciou, treba imunoprofil nádorovej populácie interpretovať opatrne (s limitovaným významom)
- morfologický obraz a imunoprofil nádorovej populácie v našom prípade svedčí pre divergentnú (neuroendokrinnú a žľazovú) diferenciáciu
- v prípade solídne rastúcich NSCC s neprízнačnou morfológiou treba vylúčiť aj NE diferenciáciu

Literatúra

- William D. Travis, Andrew G. Nicholson, Kim R. Geisinger, Elisabeth Brambilla. Tumors of the Lower Respiratory Tract. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4; 2019, p 698. ISBN: 978-1-933477-46-6
- Thoracic Tumours: Who Classification of Tumours. World Health Orgn; 5th 2021, p 500. ISBN: 9789283245063
- Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges: N. Rekhtman, Modern Pathology (2022) 35:36–50; https://doi.org/10.1038/s41379-021-00943-2

Ďakujem za pozornosť