

Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

24^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Αθήνα, 18-22 Φεβρουαρίου 2019

1884 1934 2014

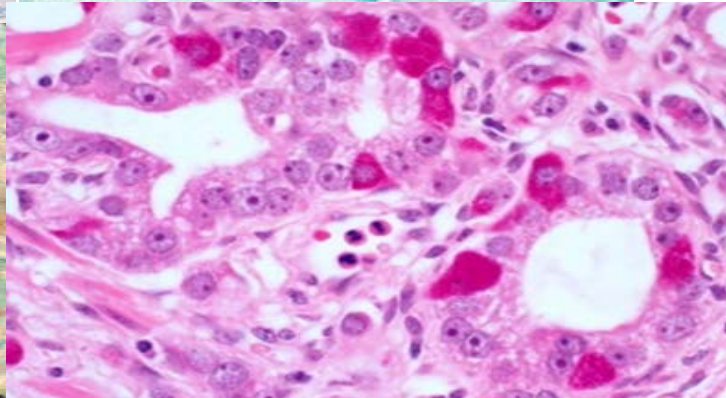
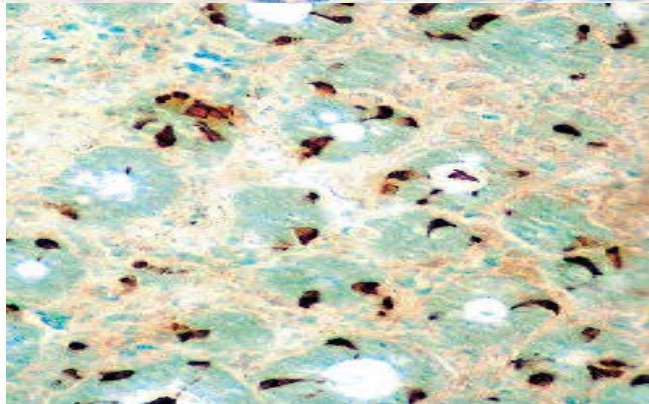
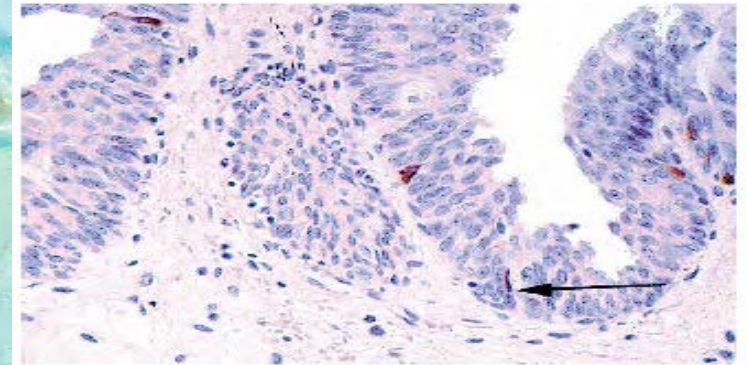
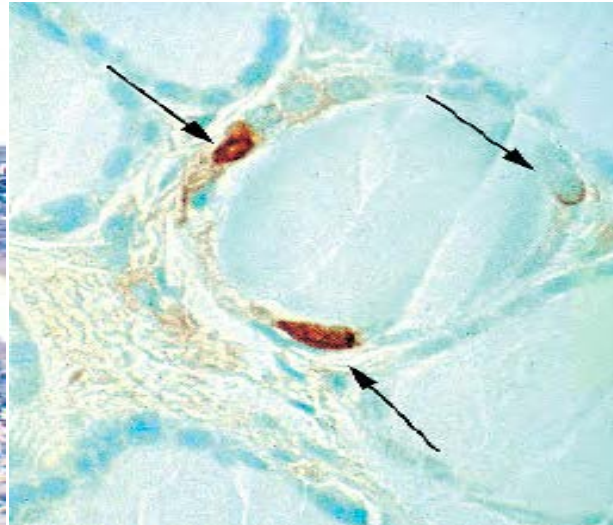
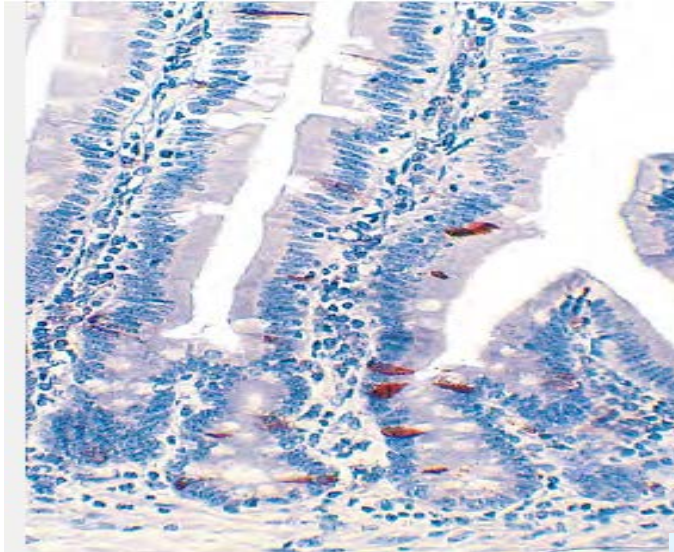
Θα χορηγηθούν μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits)

Υπο την αιγίδα της
Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

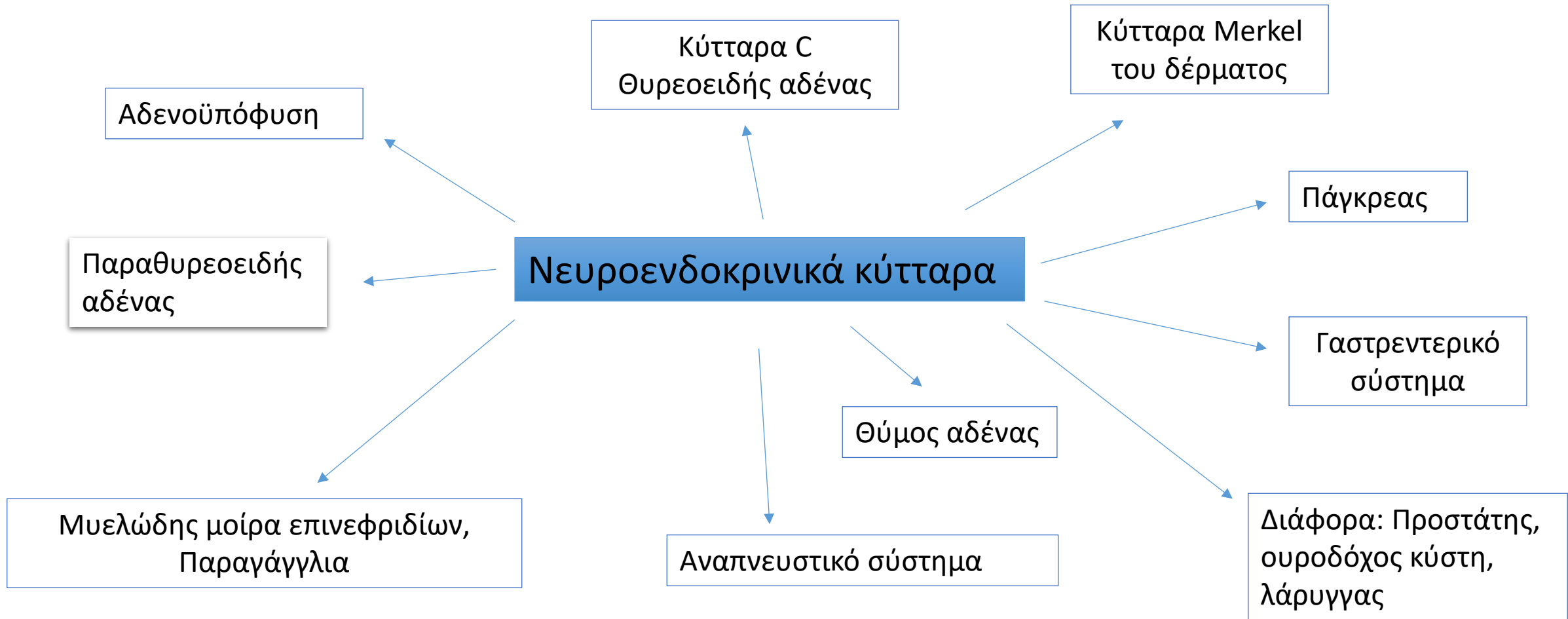
ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: VitaCongress - Β. ΒΟΥΡΑΣΕΡΗΣ & ΣΙΑ Ο.Ε., Παπαδιαμαντοπούλου 4 & Βοσ. Σοφίας, 11528 Αθήνα
τηλ.: 210 72 54 360, fax: 210 72 54 363, e-mail: info@vitacongress.gr, website: www.vitacongress.gr

- Τι είναι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα?
- Τι είναι οι νευροενδοκρινικοί όγκοι?
- Ταξινόμηση νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων κατά World Health Organization (WHO)
- Εφαρμογή της ταξινόμησης στο Εργαστήριο

Νευροενδοκρινικά Κύτταρα

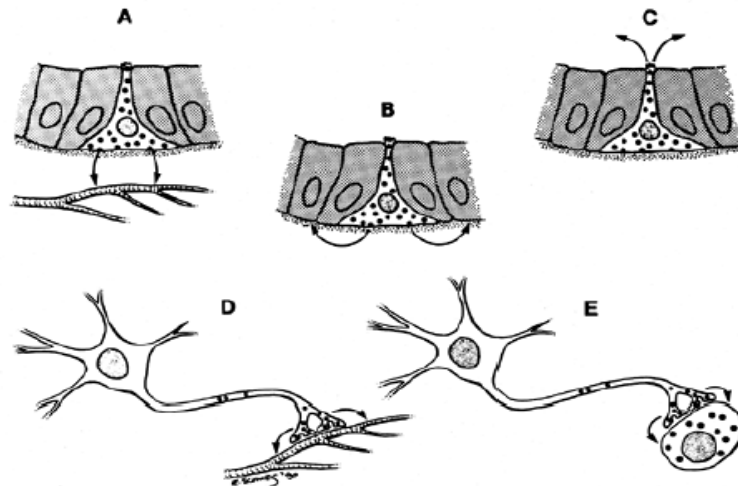


Το διάχυτο περιφερικό Νευροενδοκρινικό σύστημα έχει ευρεία κατανομή σε ολόκληρο τον οργανισμό

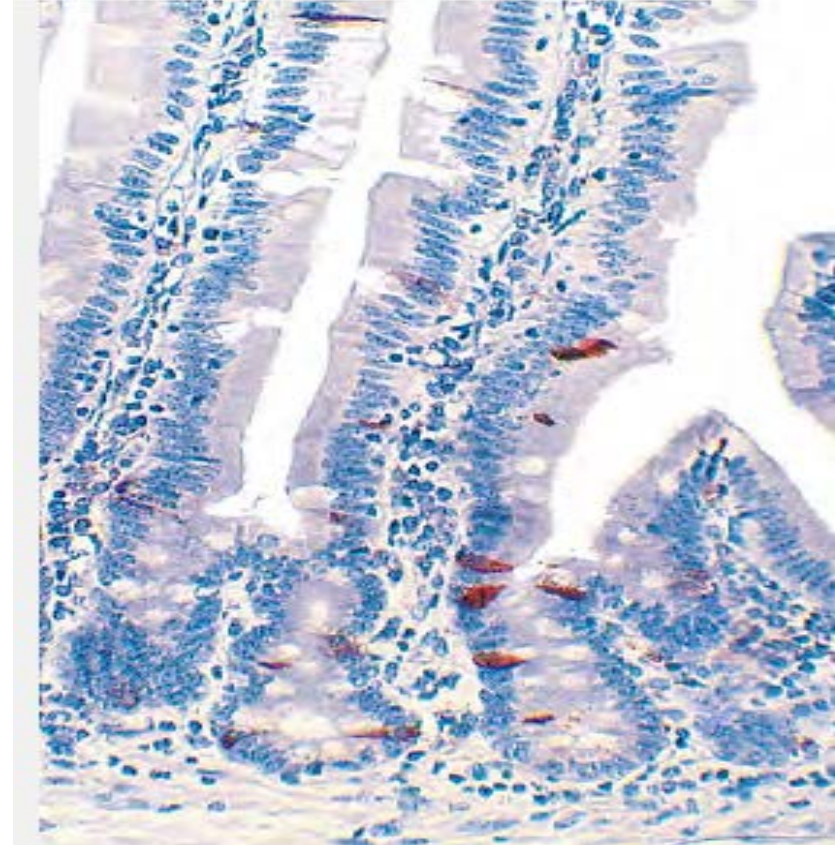
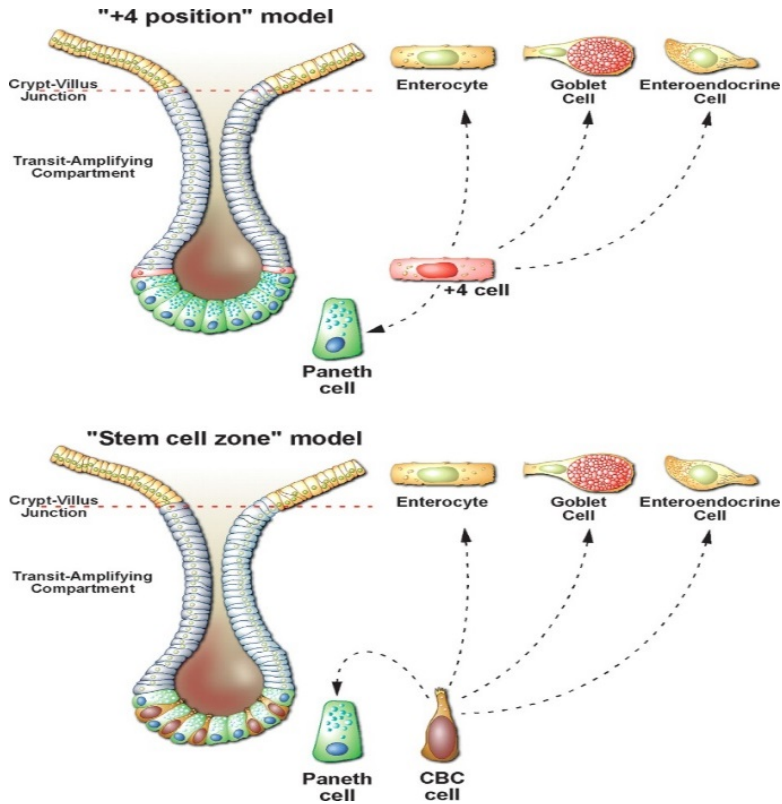


Νευροενδοκρινικά κύτταρα

- Κύτταρα - υβρίδια μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων και νευρώνων
- Η εντόπιση τους καθορίζει και το ορμονικό τους περιεχόμενο (site specific)
- Εμφανίζουν κοινά μορφολογικά, βιοχημικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά (κοκκία χρωμογρανίνης, συναπτοφυσίνης)

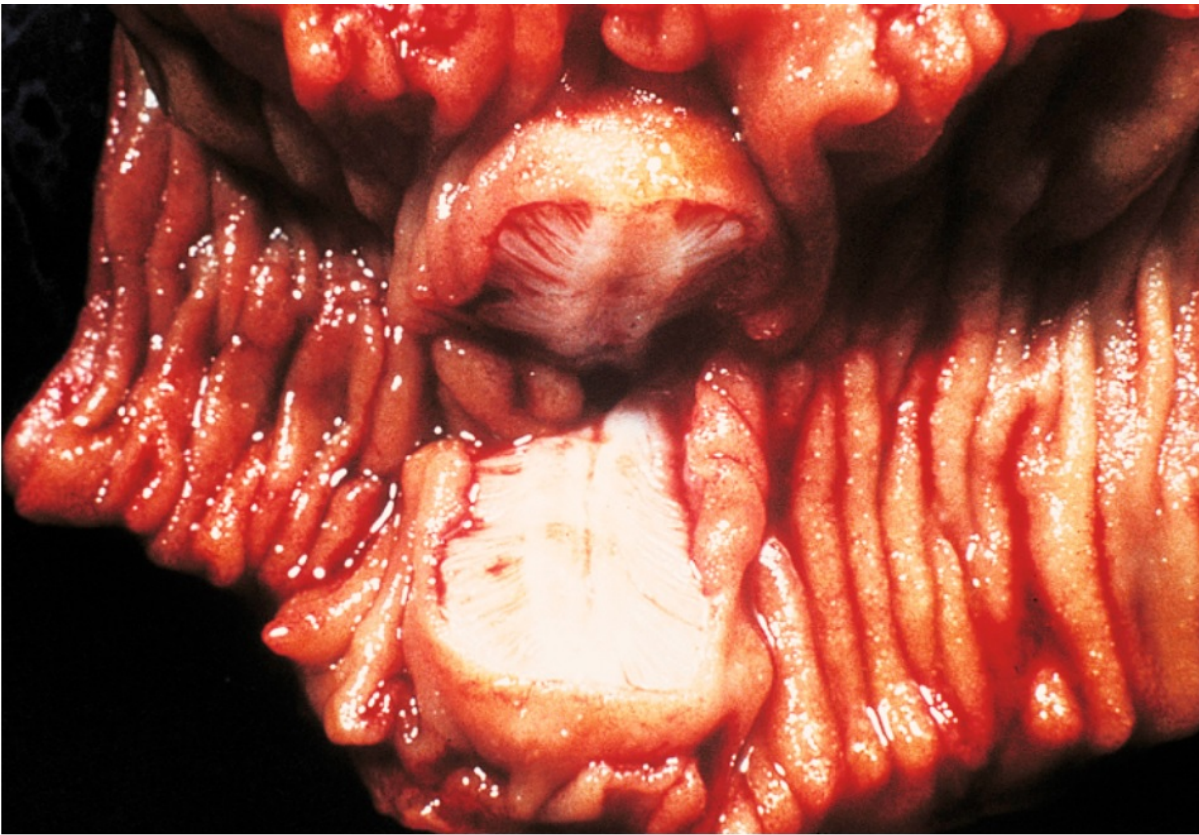


Προέλευση νευροενδοκρινικών κυττάρων γαστρεντερικού σωλήνα

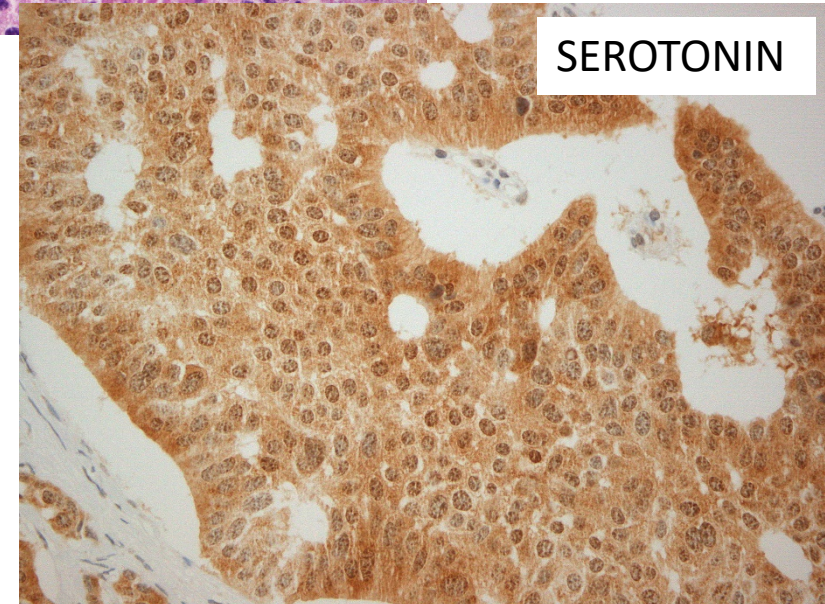
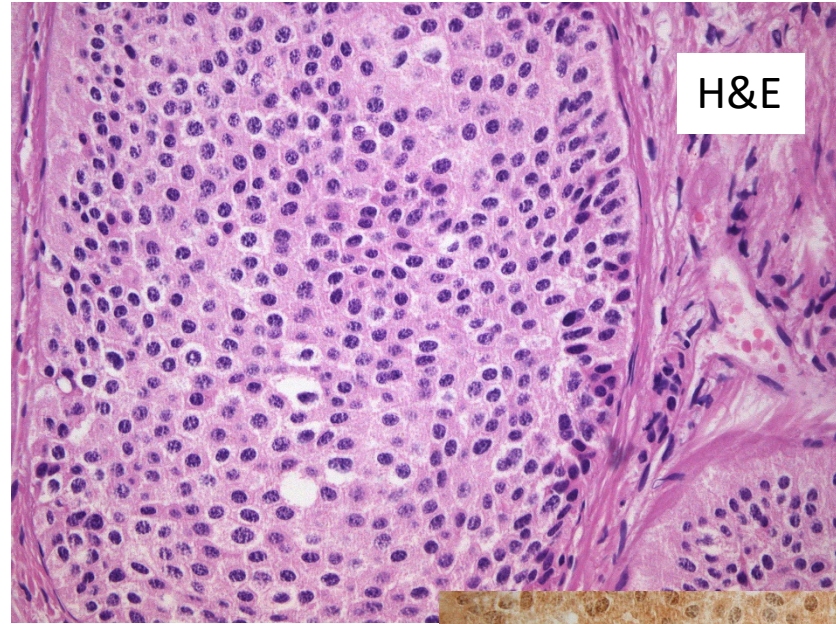


Το διαβιβαστικό μονοπάτι Notch εμποδίζει γειτονικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν προς EEC διαμέσου «πλάγιας αναστολής»

Νευροενδοκρινικά Νεοπλάσματα



Rosai and Ackerman's Surgical Pathology



Νευροενδοκρινικά Νεοπλάσματα NEN

➤ Αναπτύσσονται σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ πάγκρεας, θυρεοειδής αδένας, στόμαχος, προστάτης αδένας κ.α)

➤ Παράγουν ορμόνες → δημιουργία συμπτωμάτων (π.χ παραγωγή σεροτονίνης Carcinoid syndrome, ACTH σύνδρομο cushing)

➤ Κοινά χαρακτηριστικά

- Ίδια μορφολογία
- Ίδια ειδικά εκκριτικά κοκκία
- Είναι συνήθως μη λειτουργικοί όγκοι
- Κοινή παραγωγή πεπτιδίων και ορμονών (Calcitonin μυελοειδές θυρεοειδούς αδένα – καρκινοειδές πνεύμονα)

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων

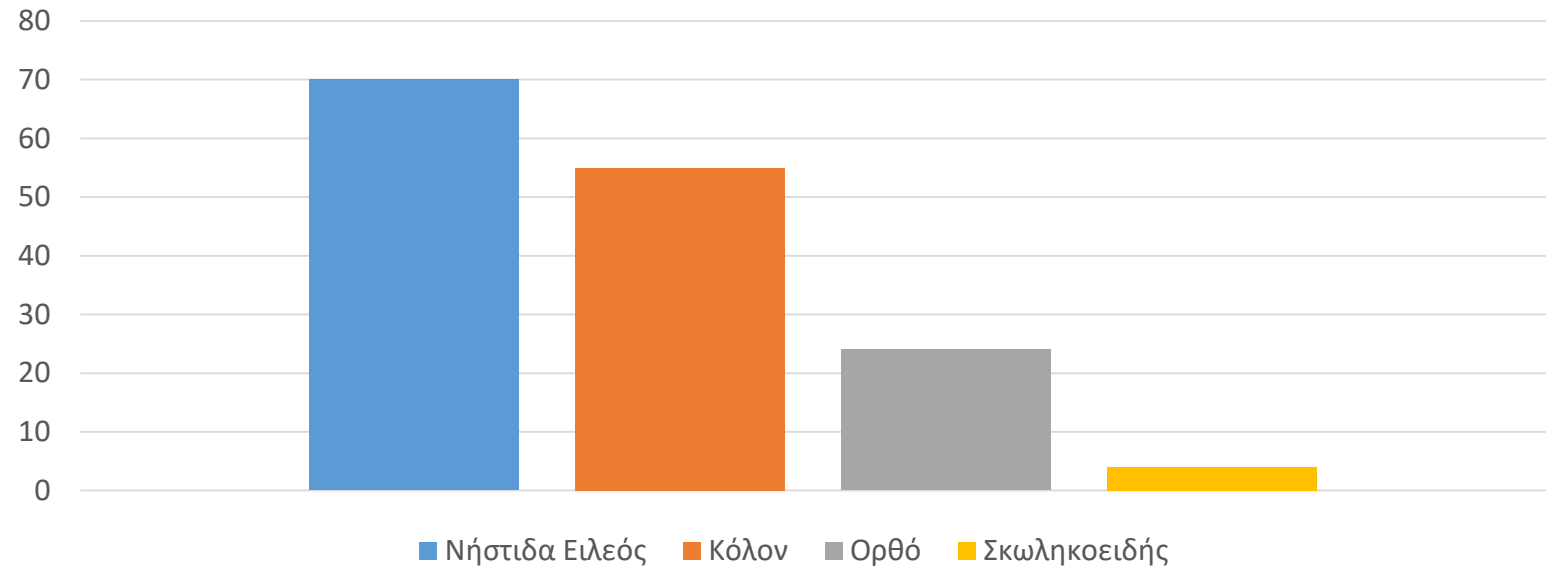
ICD-O CODE

- Κακοήθη νεοπλάσματα ανεξάρτητα της ιστολογικής τους διαβάθμισης

<i>Neuroendocrine neoplasms^b</i>	
Pancreatic neuroendocrine microadenoma	8150/0
Neuroendocrine tumour (NET)	
Nonfunctional pancreatic NET, G1, G2	8150/3
NET G1	8240/3
NET G2	8249/3
Neuroendocrine carcinoma (NEC)	8246/3
Large cell NEC	8013/3
Small cell NEC	8041/3
EC cell, serotonin-producing NET (carcinoid)	8241/3
Gastrinoma	8153/3
Glucagonoma	8152/3
Insulinoma	8151/3
Somatostatinoma	8156/3
VIPoma	8155/3

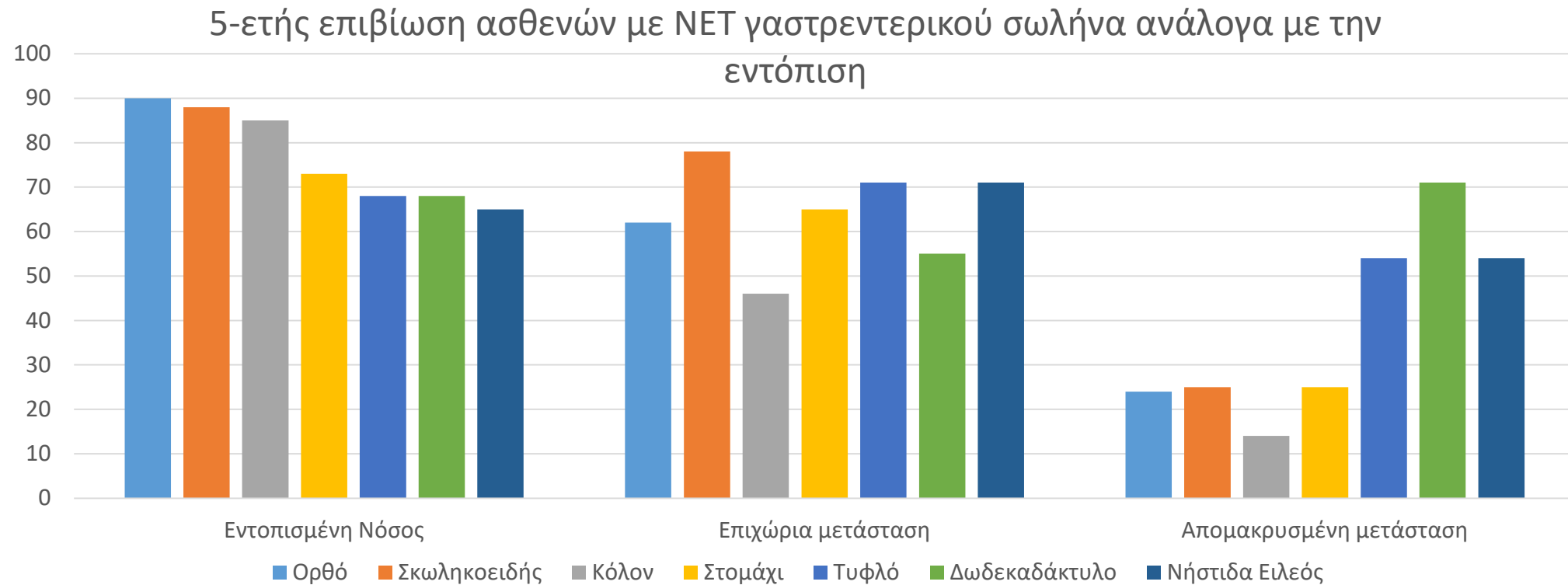
- Νεοπλάσματα με **υψηλό μεταστατικό δυναμικό** σε όλες τις **βαθμίδες κακοήθειας** (διαφορά ανάλογα τη θέση προέλευσης)

Συχνότητα λεμφαδενικών και ηπατικών μεταστάσεων



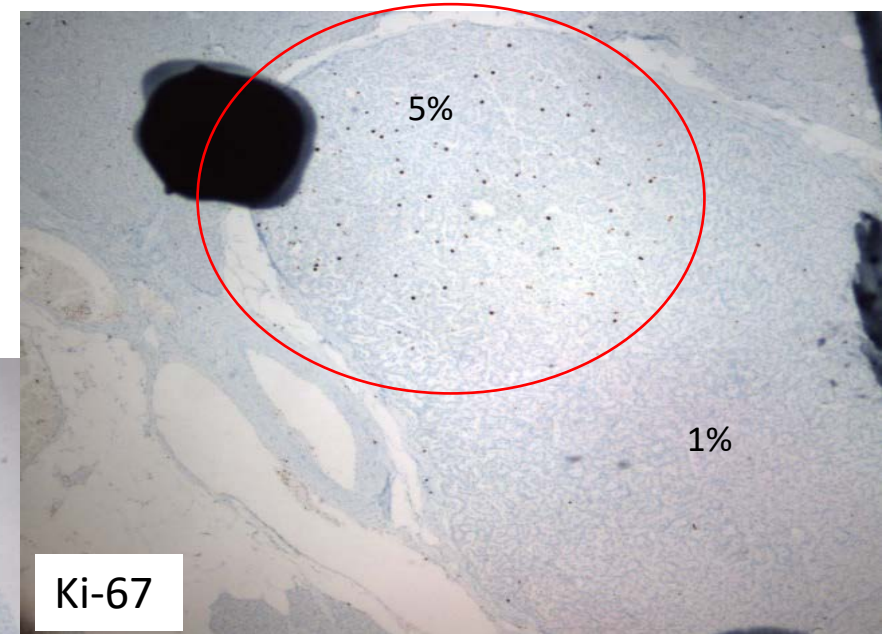
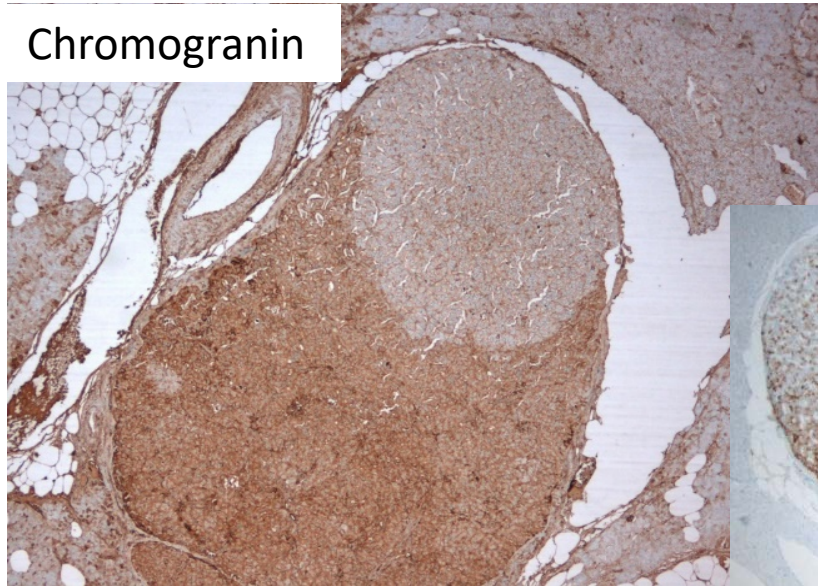
Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων

Η Θέση προέλευσης (site specific) είναι καθοριστική για την βιολογική συμπεριφορά



Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων

Ετερογενή νεοπλάσματα



- ❖ Η ακριβής ταυτοποίηση προϋποθέτει εντοπισμό του κλώνου με τη χειρότερη πρόγνωση

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων

❖ Ποικίλη έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης
SSTR2a / SSTR5

❖ Διαφορετικούς ρυθμούς πολλαπλασιασμού

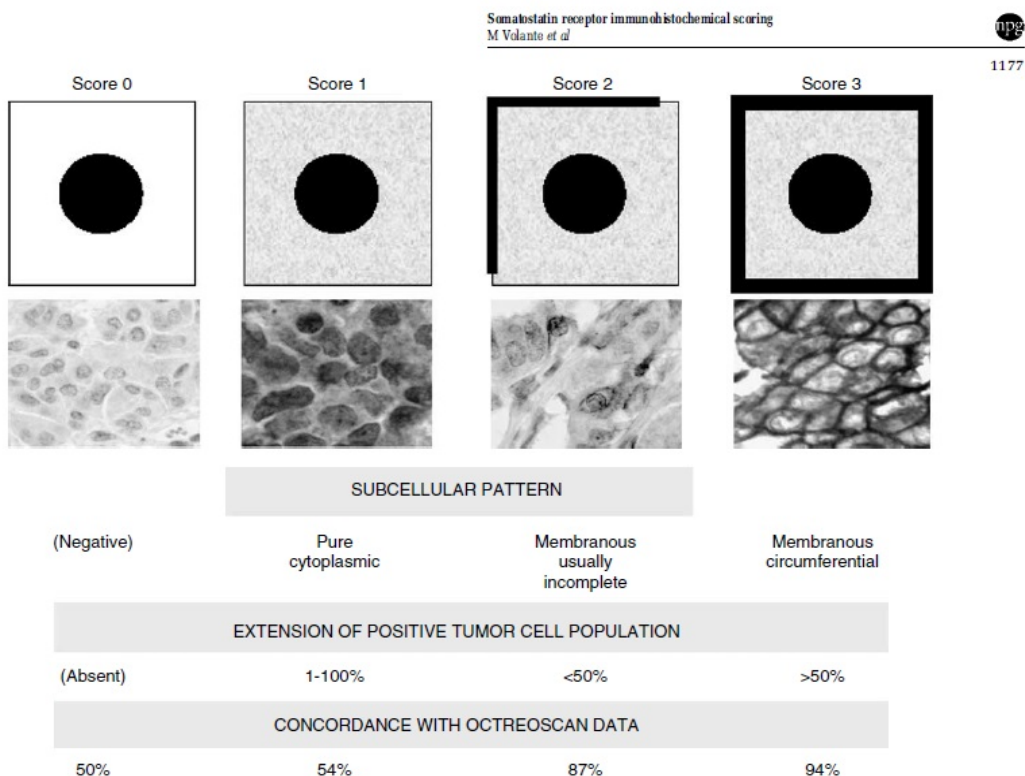
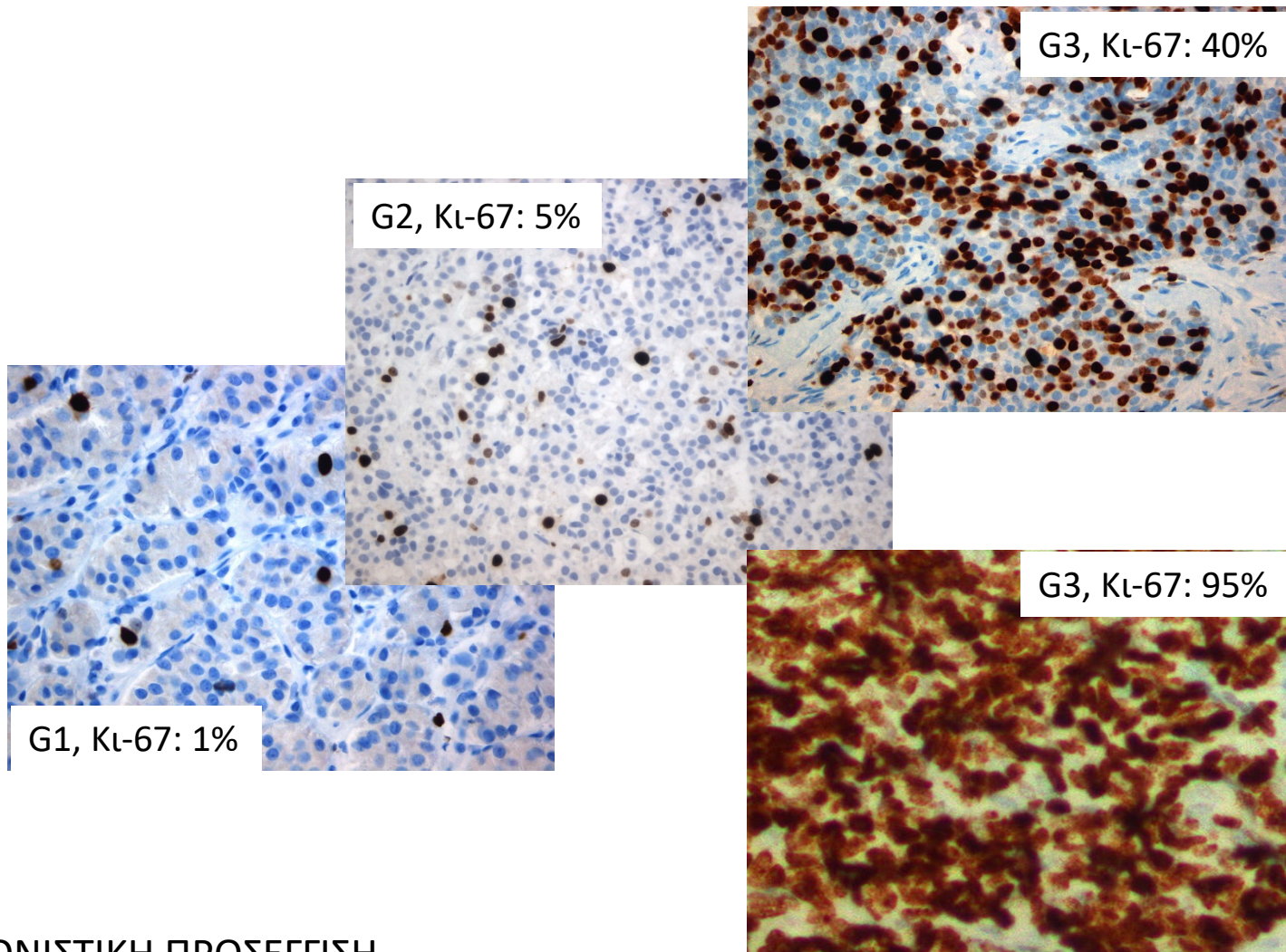
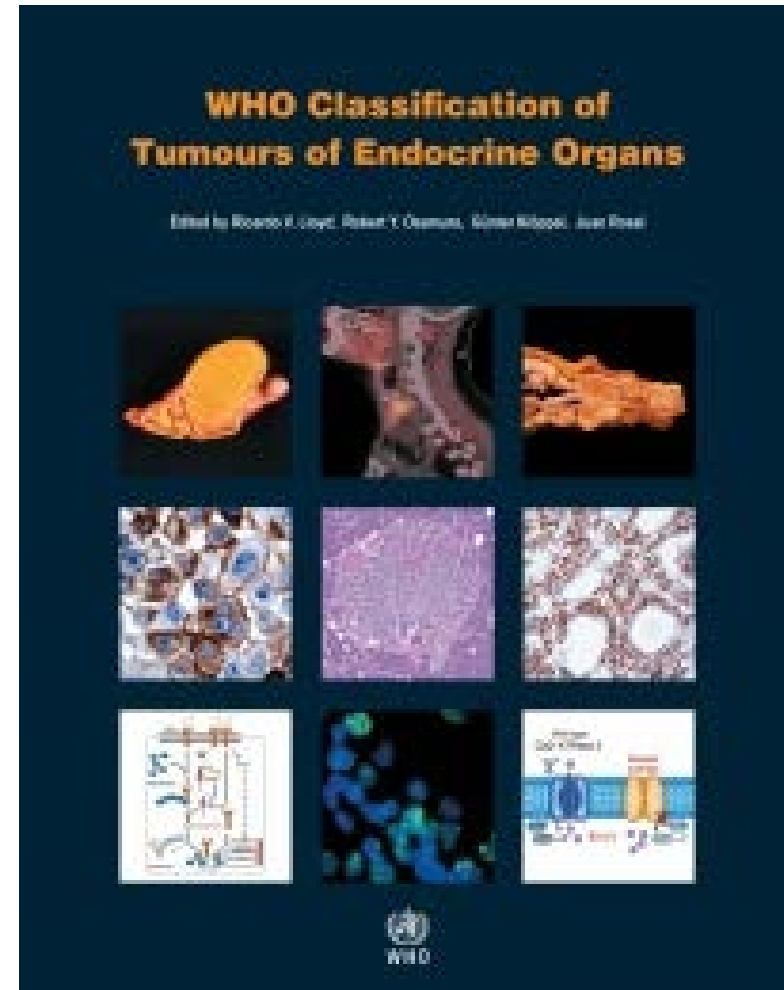
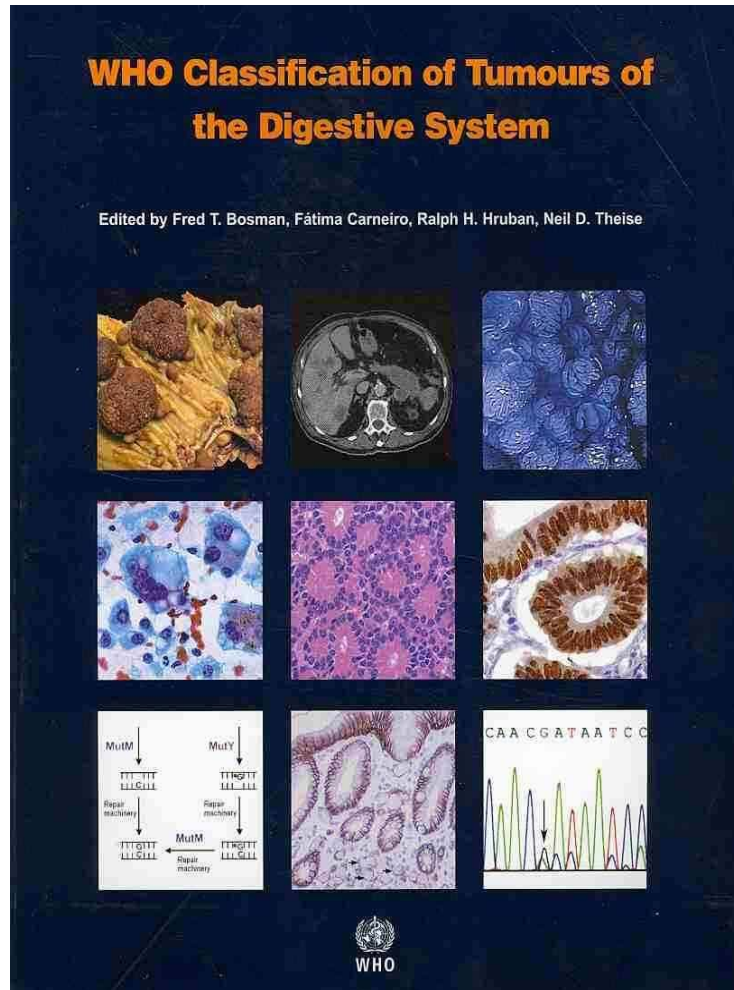


Figure 3 Schematic illustration of somatostatin receptor type 2A immunohistochemical scoring system and its concordance rate with ¹¹¹In-pentetreotide *in vivo* imaging.

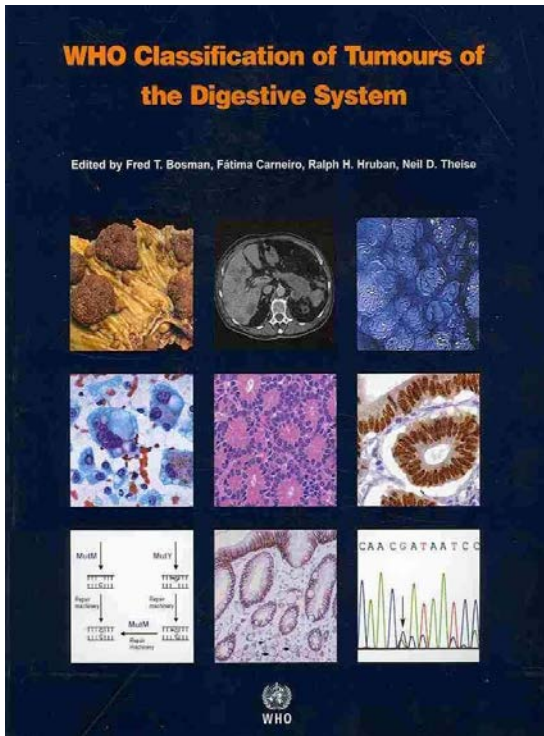


- ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
- ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ταξινόμηση Νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)



Ταξινόμηση γαστρεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων κατά WHO (World Health Organization)/2010



Well Differentiated NENs

Neuroendocrine tumor (NET) G1

Neuroendocrine Tumor (NET) G2

Ki67 index

<2 %

3 – 20 %

Mitotic index

<2/10 HPF

2 -20/10 HPF

Poorly Differentiated NENs

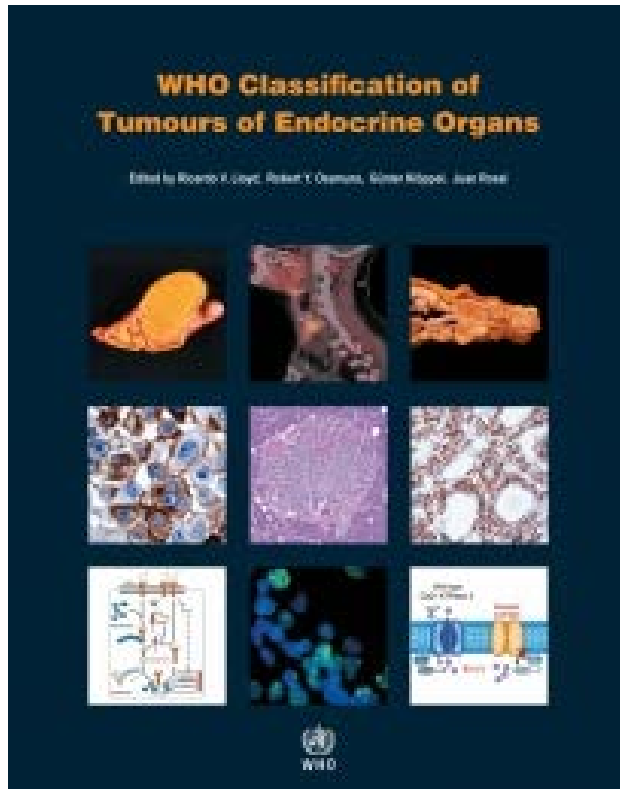
Neuroendocrine Carcinoma (NEC) G3

>20 %

>20/10 HPF

Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma (MANEC)

Νέα Ταξινόμηση Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος κατά WHO/2017



Well Differentiated NENs

Neuroendocrine tumor (NET) G1

Neuroendocrine Tumor (NET) G2

Neuroendocrine Tumor (NET) G3

Ki67 index

<3 %

3 – 20 %

>20 %

Mitotic index

<2 / 10 HPF

2 -20 / 10 HPF

>20 / 10 HPF

Poorly Differentiated NENs

Neuroendocrine Carcinoma (NEC) G3

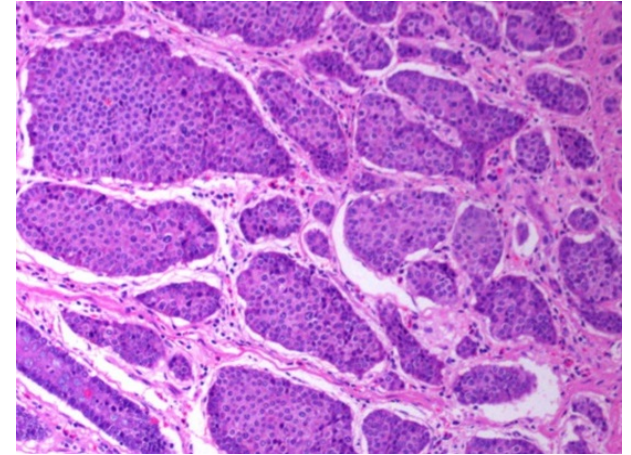
>20 %

>20 / 10 HPF

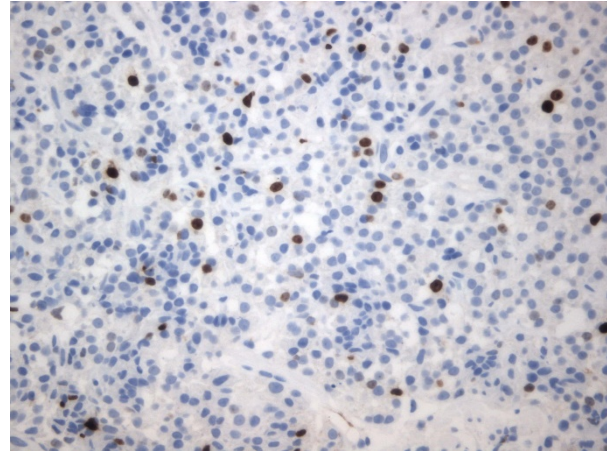
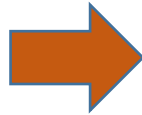
Mixed Neuroendocrine – Non neuroendocrine Neoplasm (MiNEN)

Κεντρικοί άξονες Ταξινόμησης Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων κατά WHO

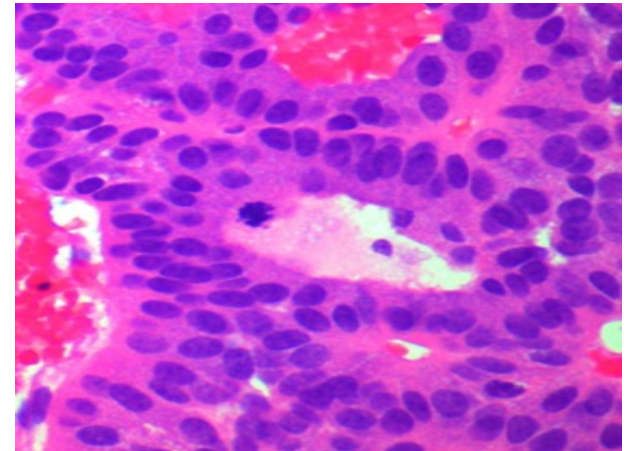
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ



ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ
ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ KI67
(clone MIB-1)



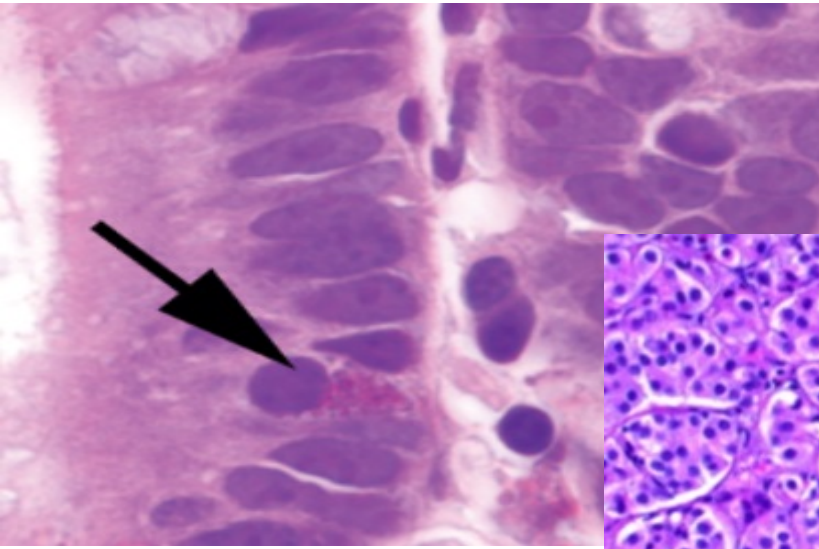
ΜΙΤΩΣΕΙΣ



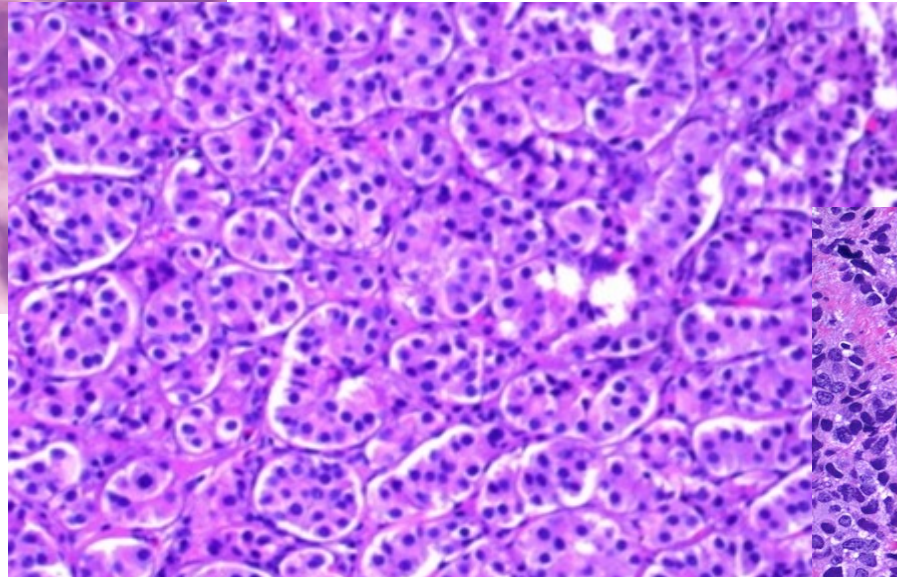
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Καλή διαφοροποίηση: Το νεοπλασματικό κύτταρο «μοιάζει» με το φυσιολογικό κύτταρο.
- Χαμηλή διαφοροποίηση: Το νεοπλασματικό κύτταρο διαφέρει μορφολογικά από το φυσιολογικό κύτταρο

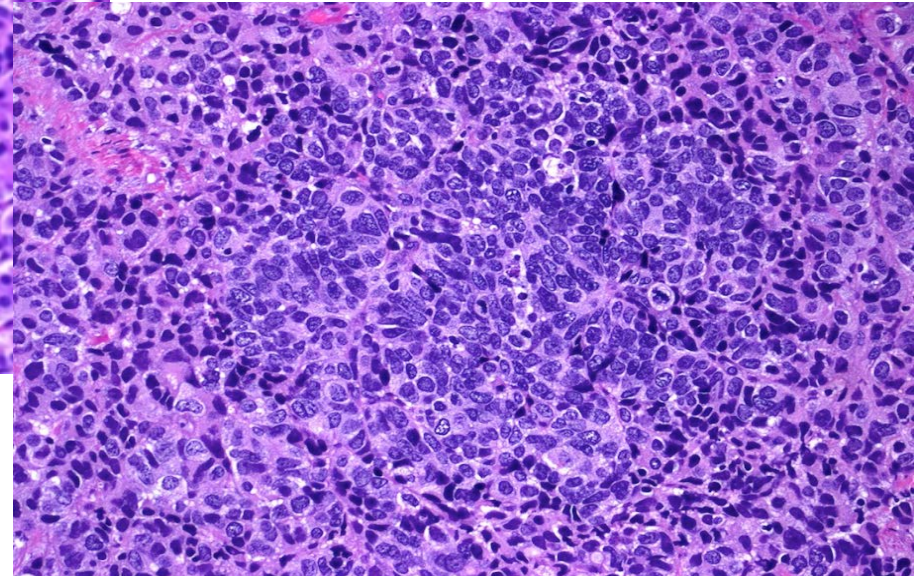
Φυσιολογικό νευροενδοκρινικό κύτταρο



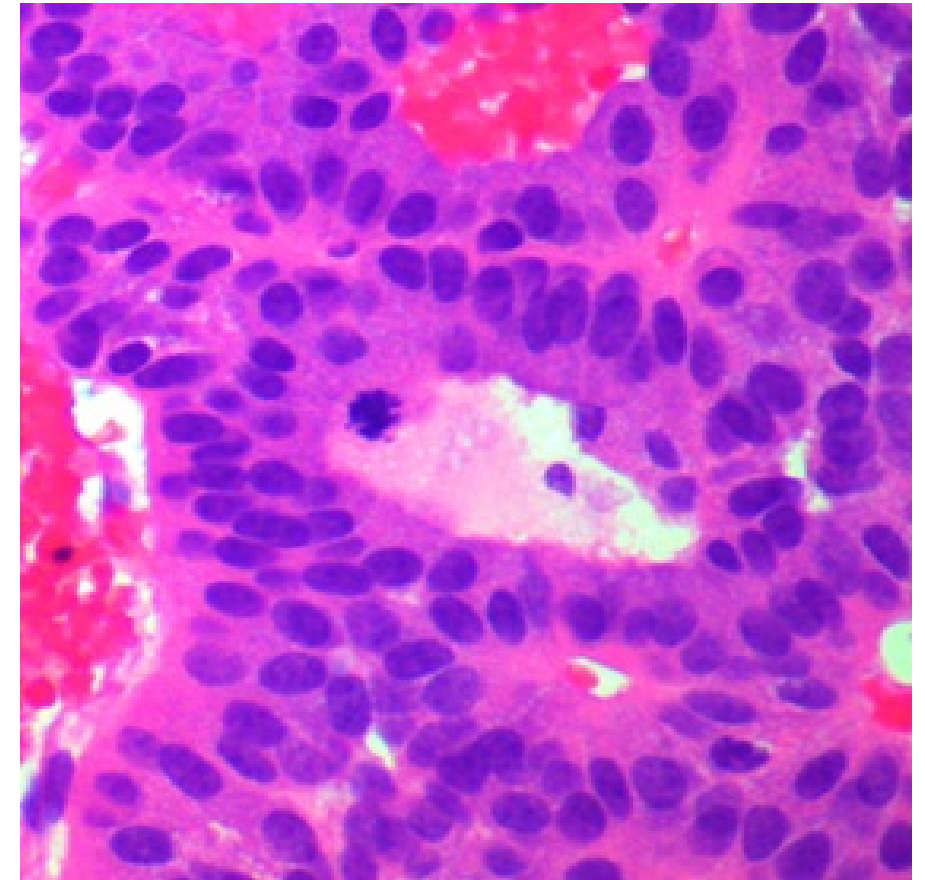
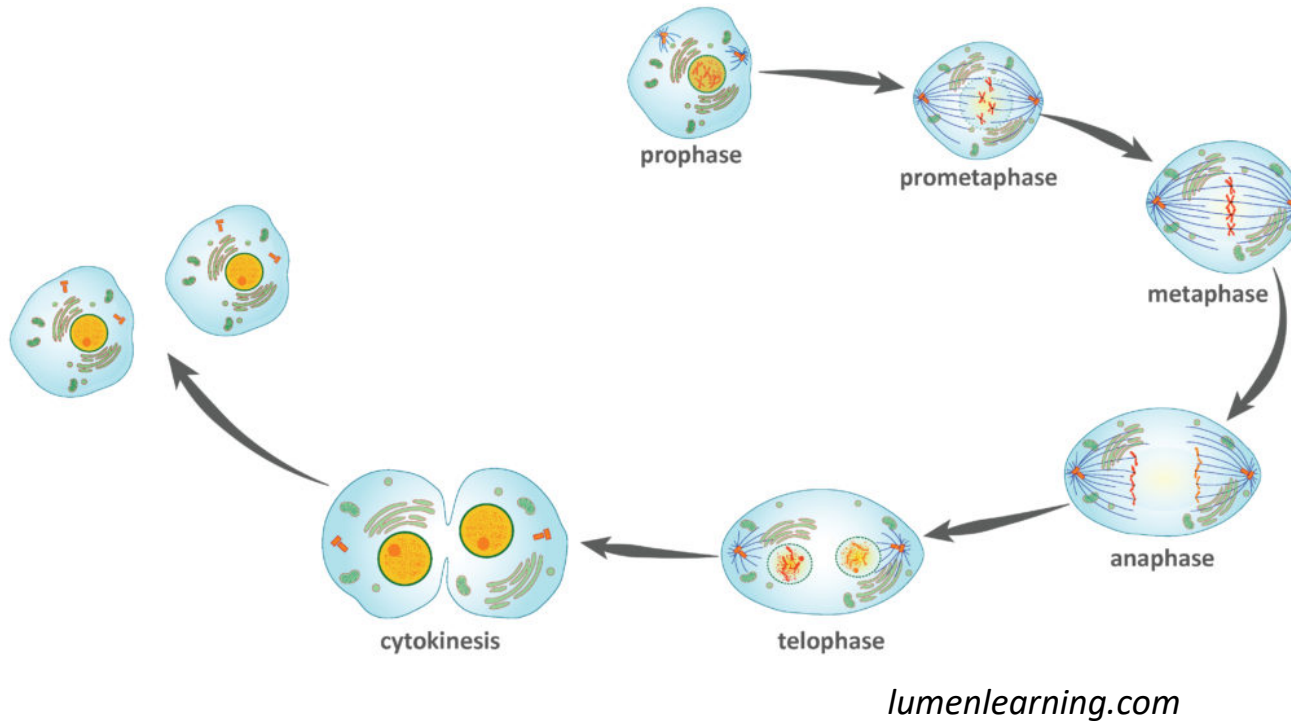
Καλά διαφοροποιημένος
νευροενδοκρινικός όγκος



Χαμηλής διαφοροποίησης
νευροενδοκρινικός όγκος



ΜΙΤΩΣΗ



- Η μίτωση είναι η διαδικασία κυτταρικής διαίρεσης που οδηγεί στον διπλασιασμό του κυττάρου
- Στα κακοήγη νεοπλάσματα η άνοδος του μιτωτικού δείκτη είναι παράλληλη με την άνοδο του βαθμού κακοήθειας του νεοπλάσματος

ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ KI67

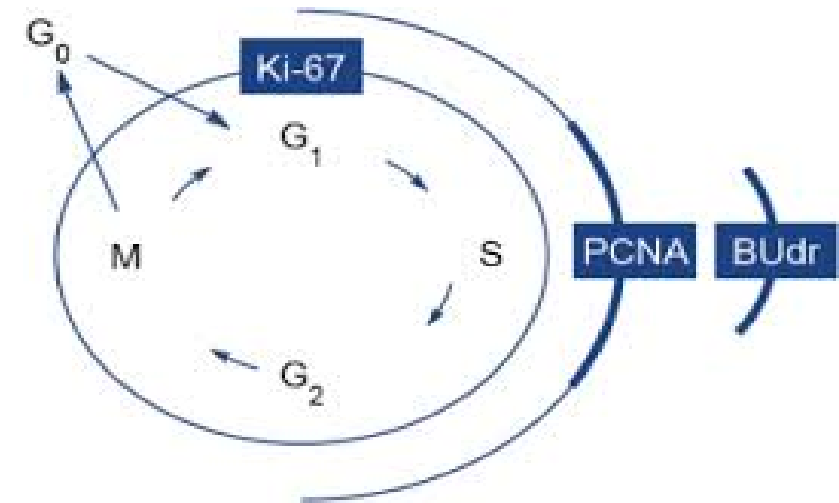
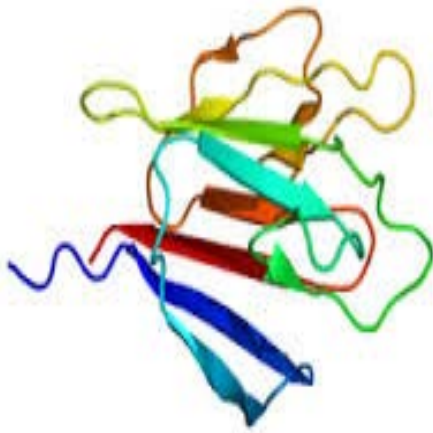
JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY 182:311-322 (2000)

REVIEW ARTICLES

The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown

THOMAS SCHOLZEN* AND JOHANNES GERDES
Division of Molecular Immunology, Research Center Borstel, Germany

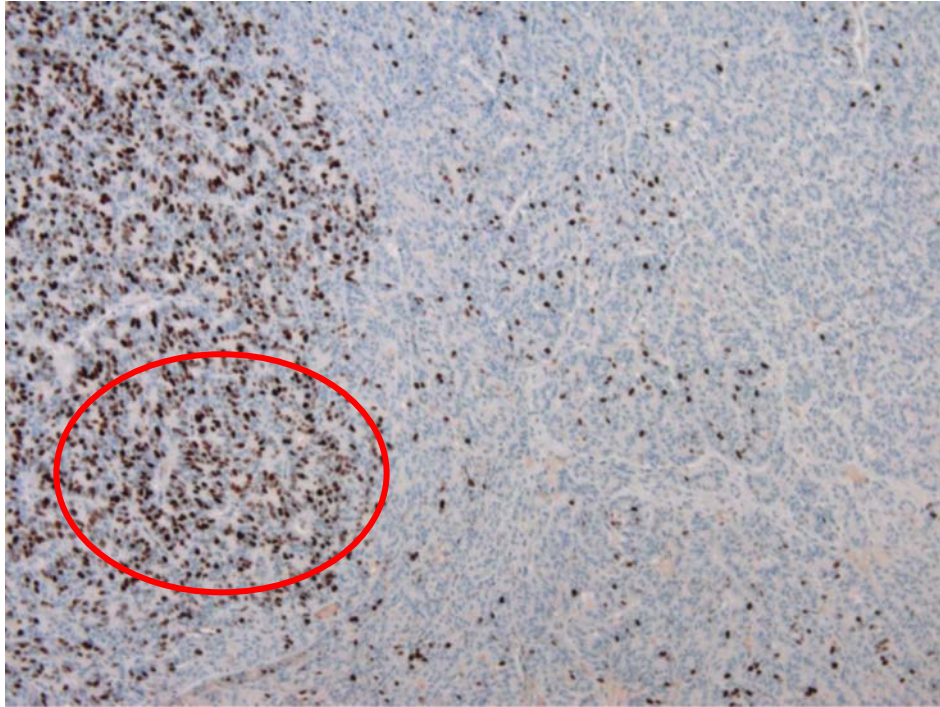
ΜΚΙ67 γονίδιο



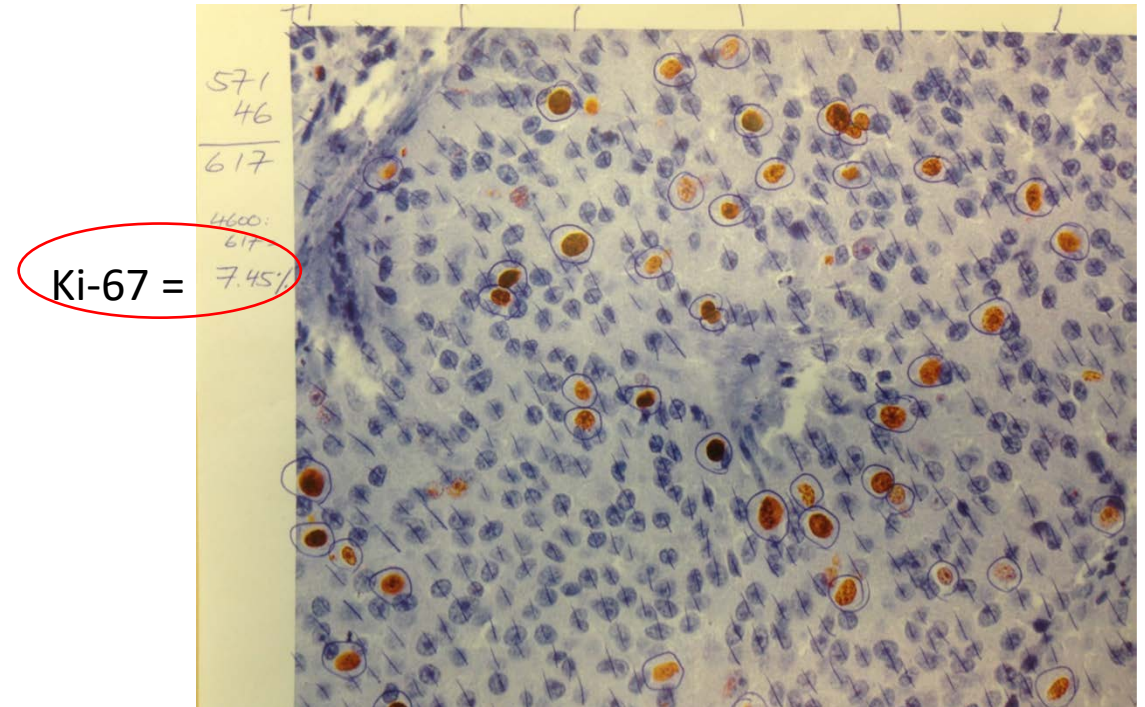
Ki-67 πρωτεΐνη MIB-1 αντίσωμα

Μέτρηση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

Hot spots: Πεδία με μεγαλύτερη πυκνότητα θετικών πυρήνων

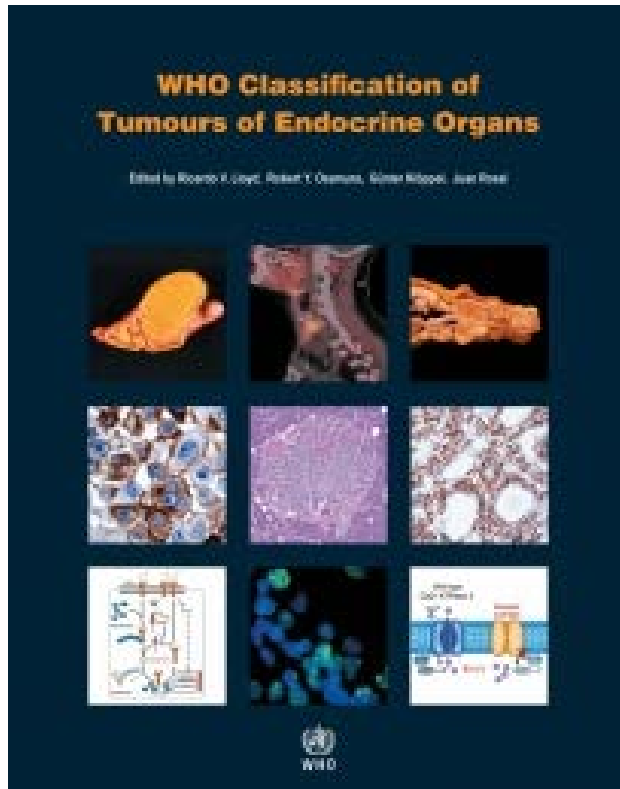


Μέθοδος Εκτύπωσης εικόνας



- Ισχυρός προγνωστικός δείκτης
- Αντανακλά την τάση του νεοπλάσματος να πολλαπλασιάζεται
- Στα κακοήγη νεοπλάσματα η άνοδος του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι παράλληλη με την άνοδο του βαθμού κακοήθειας του νεοπλάσματος

Νέα Ταξινόμηση Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος κατά WHO/2017



Well Differentiated NENs

Neuroendocrine tumor (NET) G1

Neuroendocrine Tumor (NET) G2

Neuroendocrine Tumor (NET) G3

Ki67 index

<3 %

3 – 20 %

>20 %

Mitotic index

<2 / 10 HPF

2 -20 / 10 HPF

>20 / 10 HPF

Poorly Differentiated NENs

Neuroendocrine Carcinoma (NEC) G3

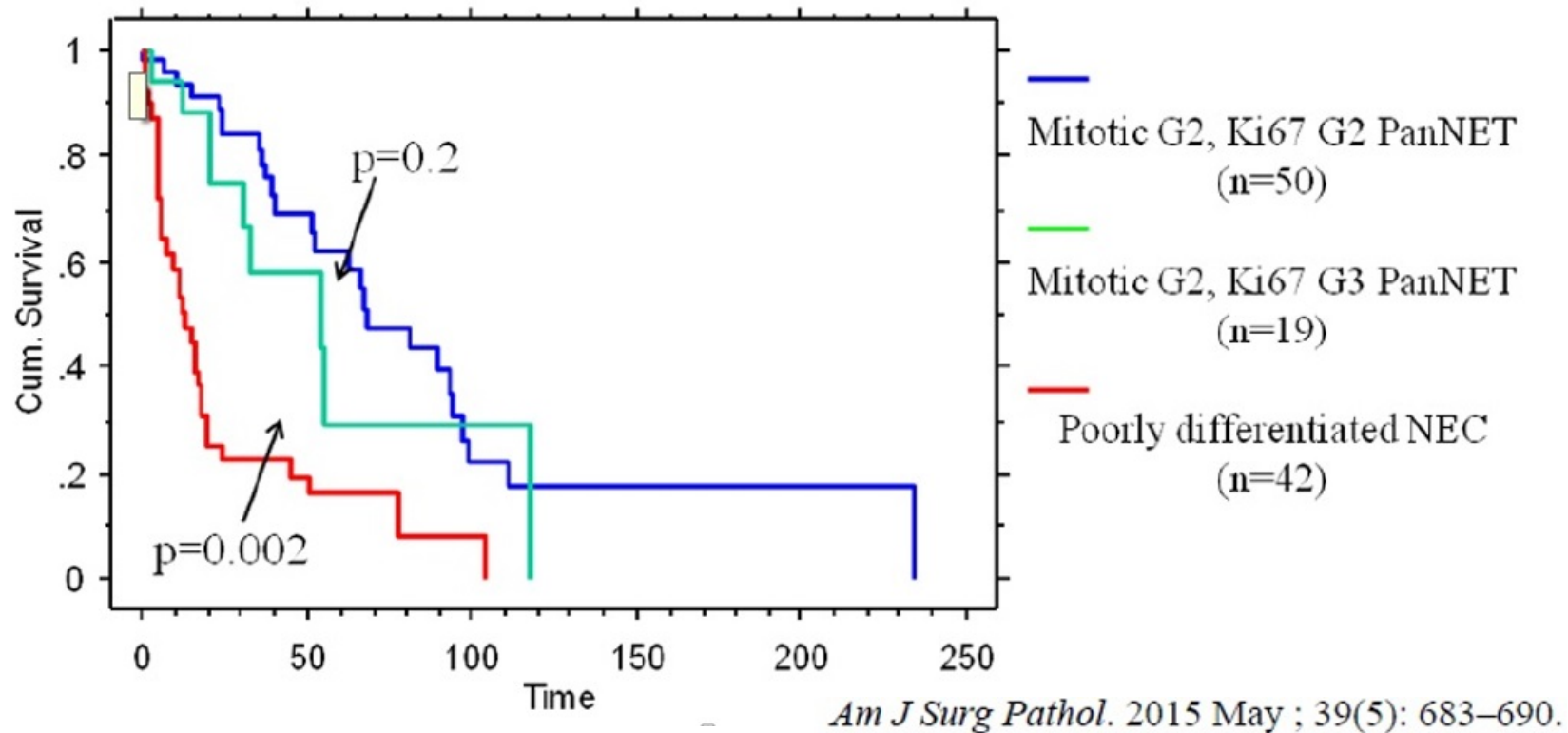
>20 %

>20 / 10 HPF

Mixed Neuroendocrine – Non neuroendocrine Neoplasm (MiNEN)

2. Διαχωρισμός των Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος με Ki-67 >20%

Μορφολογική ετερογένεια



Καλά διαφοροποιημένος NET G2 → Καλύτερη πρόγνωση

Καλά διαφοροποιημένος NET G3 (Ki-67 G3 κατηγορίας >20%) → Ενδιάμεση πρόγνωση

Χαμηλής Διαφοροποίησης NEC (Ki-67 G3 κατηγορίας >20%) → Χειρότερη πρόγνωση, περισσότερες υποτροπές

2. Διαχωρισμός των Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος με Ki-67 >20%

Annals of Oncology 24: 152–160, 2013
doi:10.1093/annonc/mds276
Published online 11 September 2012

Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study

H. Sorbye^{1*}, S. Welin^{2,†}, S. W. Langer^{3,†}, L. W. Vestermarck⁴, N. Holt⁵, P. Osterlund⁶, S. Dueland⁷, E. Hofslø⁸, M. G. Guren⁹, K. Ohrling¹⁰, E. Birkemeyer¹¹, E. Thiis-Evensen¹², M. Biagini¹³, H. Gronbaek⁵, L. M. Soveri⁶, I. H. Olsen¹⁴, B. Federspiel¹⁵, J. Assmus¹⁶, E. T. Janson^{2,‡} & U. Knigge^{14,‡}

Μελέτη NORDIC NEC

Ki-67 <55%  Μικρότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με Πλατίνα

Ki-67 >55%  Μεγαλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, γρηγορότερη υποτροπή, χειρότερη πρόγνωση

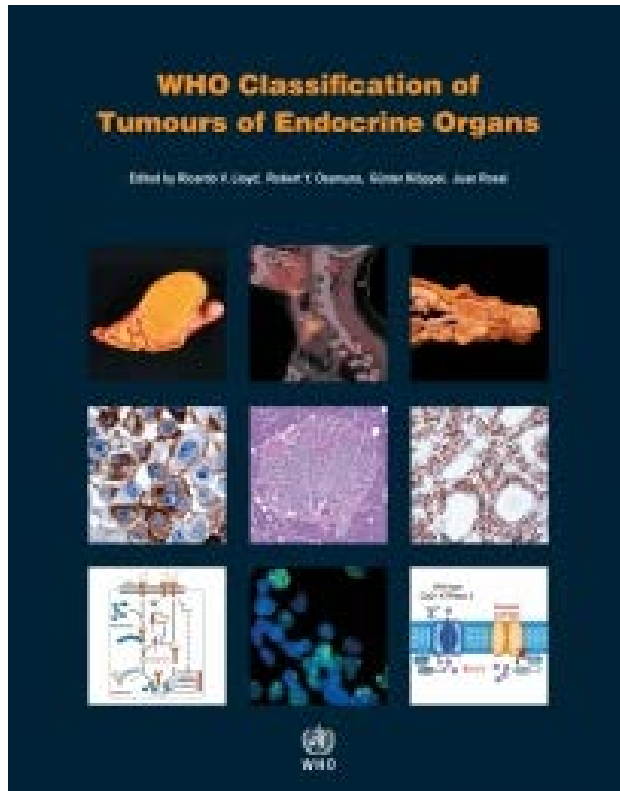
2. Διαχωρισμός των Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος με Ki-67 >20%

Ετερογένεια σε μοριακό επίπεδο

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

Organ	Diagnosis	n	Ki67-range	p53	TP53	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%

Νέα Ταξινόμηση Νευροενδοκρινικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος κατά WHO/2017



Well Differentiated NENs

Neuroendocrine tumor (NET) G1

Neuroendocrine Tumor (NET) G2

Neuroendocrine Tumor (NET) G3

Ki67 index

<3 %

3 – 20 %

>20 %

Mitotic index

<2 / 10 HPF

2 -20 / 10 HPF

>20 / 10 HPF

Poorly Differentiated NENs

Neuroendocrine Carcinoma (NEC) G3

>20 %

>20 / 10 HPF

Mixed Neuroendocrine – Non neuroendocrine Neoplasm (MiNEN)

3. Μετατροπή του όρου MANEC (Mixed Adenoneuroendocrine carcinoma) σε MiNEN (Mixed Neuroendocrine – Non Neuroendocrine Neoplasm)

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasms (MiNENs) of the digestive system

High-grade malignant

Tubular gut

Mixed adenoma/adenocarcinoma-NEC

Mixed squamous cell carcinoma-NEC

Pancreas

Mixed ductal adenocarcinoma-NEC^a

Mixed acinar cell carcinoma-NEC^a

Mixed acinar-ductal carcinoma-NEC^a

Biliary system

Mixed adenocarcinoma-NEC^a

Liver

Mixed hepatocellular carcinoma-NEC^a

Mixed cholangiocarcinoma-NEC

Intermediate-grade malignant

Tubular gut

Mixed adenocarcinoma-G1/G2 NET^b

Mixed signet ring cell carcinoma-G1/G2 NET^b

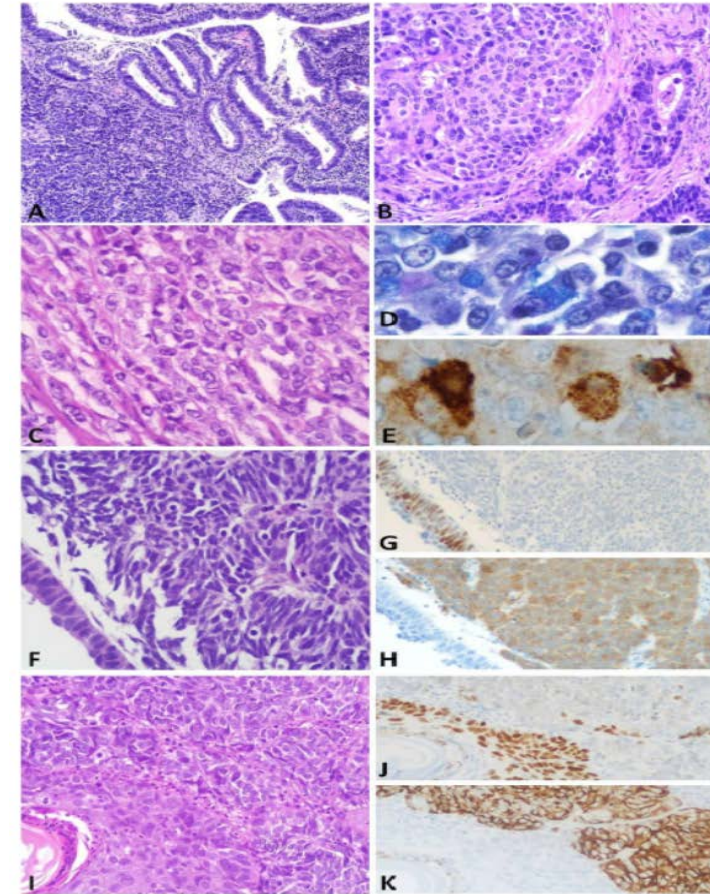
Pancreas

Mixed intraductal papillary mucinous neoplasm-G1/G2 NET

Low-grade malignant

Tubular gut

Mixed adenoma-NET (MANET)



- Η μη νευροενδοκρινική συνιστώσα δεν είναι απαραίτητα αδenoκαρκίνωμα (π.χ squamous carcinoma, acinar cell carcinoma)
- Παραμένει το υποχρεωτικό ποσοστό 30% για κάθε μια από τις δυο συνιστώσες

Εφαρμογή της ταξινόμησης στο Εργαστήριο



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
"Γ.Ν.Α. Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-
ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ"
Ν.Π.Δ.Δ. ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1881

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΣΥΝΤ.ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ:Δ. ΠΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ - ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΤΟΥ
ΥΨΗΛΑΝΤΟΥ 45-47 ΑΘΗΝΑ, 10676
Τηλ. 213 2043128,213 2043129, FAX: 213 2043142
pathanat@evaggelismos-hosp.gr

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΦΥΛΟ / ΗΛΙΚΙΑ: Θήλυ / 63ετών
ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΕΝΤΕΛΛΩΝ ΙΑΤΡΟΣ:

ΚΛΙΝΙΚΗ:
Ημ. Παραλαβής:
Ημ. Διάγνωσης:

Αριθμ. Πρωτ.:

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Ιστορικό:

Κύριο κλινικό/εργαστηριακό εύρημα: PET Scan: «όγκος» στο λεπτό έντερο.

Προηγούμενες βιοψίες:

ΥΛΙΚΟ: Βιοψία Ήπατος

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Παραλάβαμε ένα κύβο παραφίνης με ΑΠ 18-3261, ο οποίος συνοδεύεται από την αντίστοιχη έκθεση ιστολογικής εξέτασης.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Διήθηση ηπατικού παρεγχύματος από *Νευροενδοκρινή Όγκο (NET)* ιστολογικού βαθμού κακοήθειας G2 κατά WHO 2017 με παραγωγή σεροτονίνης.

Αναλυτικότερα παρατηρείται διήθηση κατά θέσεις του ηπατικού παρεγχύματος από νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία διατάσσονται κυρίως με συμπαγές/ ροζετοειδές και δευτερευόντως με αδενοειδές πρότυπο ανάπτυξης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεσαίου μεγέθους και φέρουν ωοειδείς πυρήνες με μέτρια ατυπία και αρκετό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα.

Δεν παρατηρούνται νεκρώσεις.

Μιτωτικός δείκτης: 4 μιτώσεις/10 ΟΠ x40

Ανοσοφαινότυπος νεοπλασματικών κυττάρων:

Νευροενδοκρινείς δείκτες: Chromogranin (+), Synaptophysin (+), CD56 (-)

Δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67: 18% (μετρήθηκε με τη μέθοδο εκτύπωσης hot spots)

Μεταγραφικοί παράγοντες: CDX2 (έντονη πυρηνική έκφραση)(+)

Πεπτίδια: Serotonin (+)

Δουποί Δείκτες: P504S (-), φυσιολογικά επίπεδα p53 (~5%),

Υποδοχείς σωματοστατίνης: SSTR2+++ (score κατά Volante), SSTR5 +++ (score κατά Volante)

Σχόλιο: Σύμφωνα με τα απεικονιστικά και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα (CDX-2, Serotonin), ως πιθανότερη πρωτοπαθή εστία θεωρείται το λεπτό έντερο

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Κύριο σύμπτωμα:
Κύριο κλινικό/εργαστηριακό εύρημα:
Προηγούμενες βιοψίες:
ΥΔΙΚΟ Ογκος τελικού ειλεού

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Παρελήφθησαν: α) κύβος παραφίνης με ένδειξη 5235-18-9 [δεξιά ημικολεκτομή], β) είκοσι οκτώ (28) πλακίδια Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης και ένδειξη από 5235-18-1 έως 5235-1-28 [δεξιά ημικολεκτομή], γ) τέσσερα (4) πλακίδια Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης με την ένδειξη 5232-18-1 έως 5232-18-4 [στρογγύλος σύνδεσμος], δ) πλακίδιο Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης με την ένδειξη 5233-18 [λεμφαδένας ειλεοτυφλικής βαλβίδας] και ε) δύο (2) πλακίδια Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης με ένδειξη 5234-18-1 και 5234-18-2, [Χοληδόχος Κύστη], συνοδευόμενα από τις αντίστοιχες εκθέσεις ιστολογικής εξέτασης και ανοσοϊστοχημικού ελέγχου.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Καλά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές νεόπλασμα τελικού ειλεού μείζονος διαμέτρου 13 χιλιοστών, ιστολογικού βαθμού κακοήθειας G2 (NET G2) σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO 2010, G1 (NET G1) σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά AJCC / 2017 [Ki-67: 2.3%].

είτε ωοειδείς πυρήνες, τα οποία φέρουν λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη και αρκετό ηωσινόφιλο και κατά θέσεις

Το νεόπλασμα έχει κυρίως φωλεώδες και σε μικρότερη έκταση δοκιδώδες αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης, αποτελούμενο από μικρού έως μετρίου μεγέθους κύτταρα με ήπια ατυπία, στρογγυλούς αμφίφιλο κυτταρόπλασμα.

Νεκρώσεις δεν παρατηρούνται.

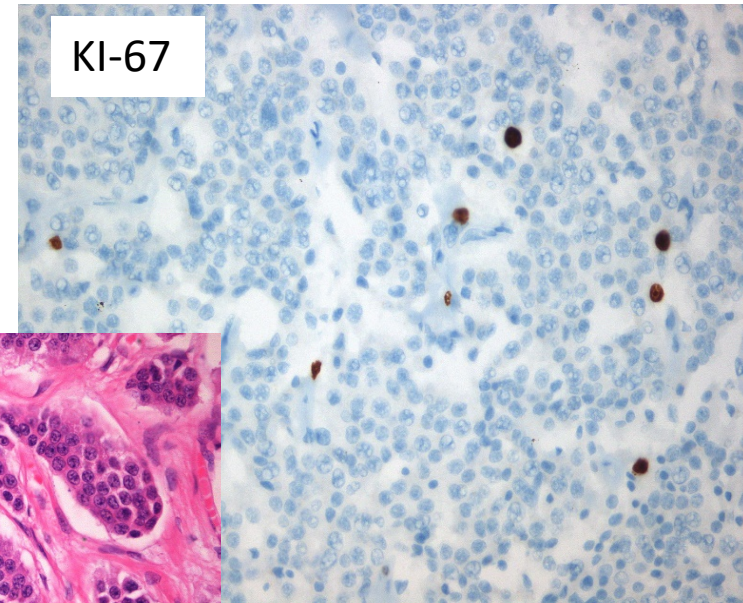
Ανοσοφαινότυπος νεοπλασματικών κυττάρων:

- Δείκτης νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης: Έντονη θετική διάχυτη έκφραση Chromogranin, Ασθενής διάχυτη έκφραση Synaptophysin και CD56
- Πепτιδία: Serotonin (+)
- Δείκτες κυτταρικής προέλευσης: Θετική πυρηνική έκφραση CDX2 και SATB-2.
- Έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης SSTR2a: +++ [score 3 κατά Volante (> 50% πλήρης μεμβρανική ανοσοχρώση)], SSTR5: -

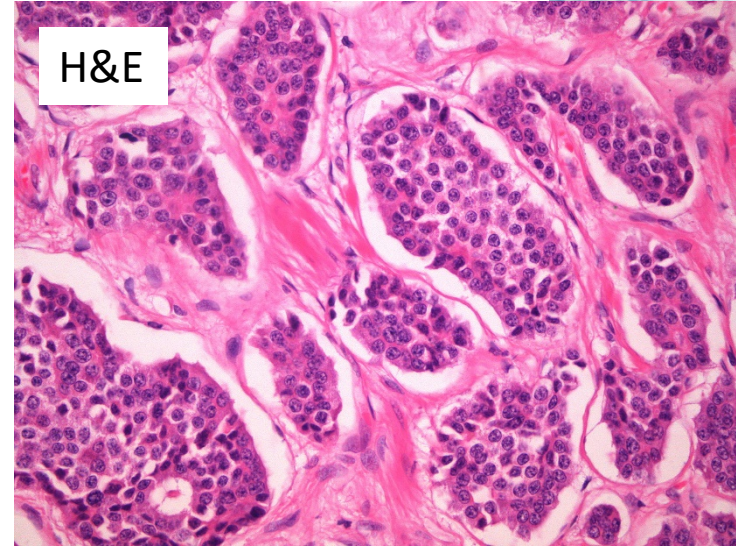
Μιτωτικός δείκτης: 1 μίτωση /10 Ο.Πx40

Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67: 2,3 %

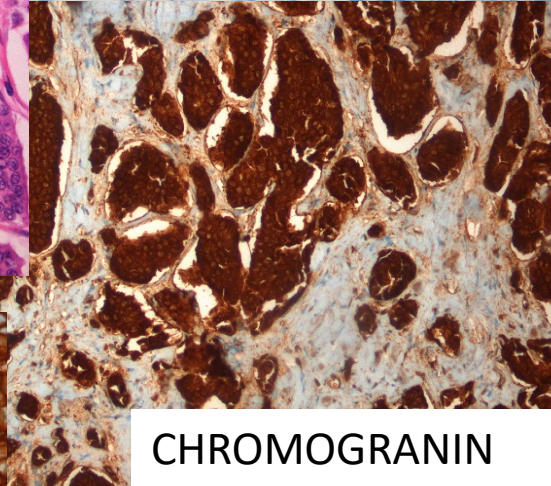
KI-67



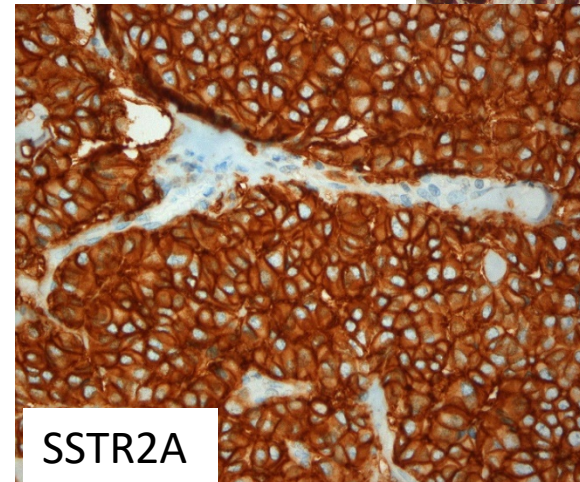
H&E



CHROMOGRANIN



SSTR2A





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
"Γ.Ν.Α. Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-
ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ"
Ν.Π.Δ.Δ. ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1881

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΣΥΝΤ. ΔΕΥΤΕΡΙΑ Δ. ΡΟΥΣΟΥ ΔΑΝΗ - ΓΙΑΚΟΥΛΑΤΟΥ
ΥΠΗΛΑΝΤΟΥ 45-47 ΑΘΗΝΑ, 10676
Τηλ: 210 2043178/319 2043179, ΤΑΧ: 213 2043143
patanat@evaggelismos.gr

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΦΥΛΟ / ΗΛΙΚΙΑ: Θήλυ / 63 ετών
ΤΕΛΕΤΟΜΕΝΟ:

ΕΠΙΤΕΛΕΣ ΙΑΤΡΟΣ:

ΚΑΙΝΙΚΗ:
Ημερ. Παραλαβής: 10/1/2019
Ημερ. Διάγνωσης:

Αριθμ. Πρωτ.:

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Ιστορικό:

Κύριο κλινικό/εργαστηριακό εύρημα: PET Scan: «ώγκος» στο λεπτό έντερο.

Προηγούμενες βιοψίες:

ΥΛΙΚΟ: Βιοψία Ήπατος

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Διήθηση ηπατικού παρεγχύματος από Νευροενδοκρινή Όγκο (NET) ιστολογικού βαθμού κακοήθειας G2 κατά WHO 2017 με παροξυσμική σεροτονίνη.

Αναλυτικότερα παρατηρείται διήθηση κατά θέσεις του ηπατικού παρεγχύματος από νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία διατάσσονται κυρίως με σμημπής/ ροζετοειδείς και δευτερευόντως με αδενοειδείς πρότυπο ανάπτυξης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεσοίου μεγέθους και φέρουν οικιακές πυρήνες με μέτρια ατυπία και αρκικό ηφαινόφυλο κυτταρόπλασμα.

Δεν παρατηρούνται νεκρώσεις.

Μητωπικός δείκτης: 4 μτώσεις/10 ΟΙΙ x40

Ανοσοφωτογραφία νεοπλασματικών κυττάρων:

Νευροενδοκρινείς δείκτες: Chromogranin (+), Synaptophysin (+), CD56 (-)

Δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67: 18% (μετρήθηκε με τη μέθοδο εκτίμησης hot spots)

Μεταγονοικοί παράγοντες: CDX2 (έντονη πυρηνική έκφραση)(+)

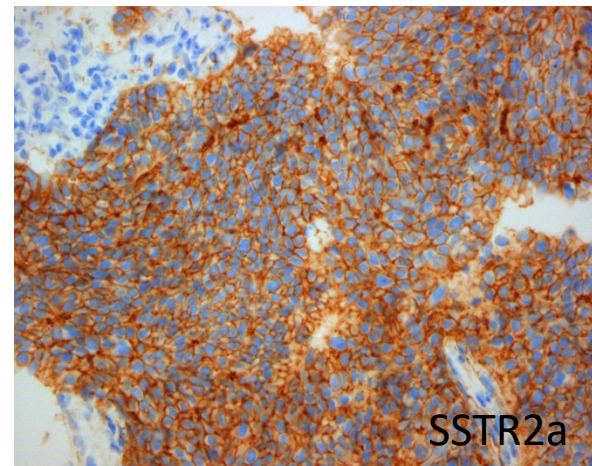
Πεπτιδία: Serotonin (+)

Άλλοι δείκτες: P504S (-), φυσιολογικά επίπεδα p53 (~5%),

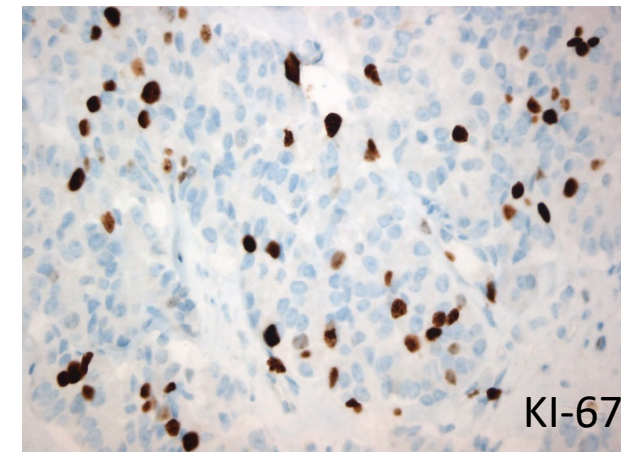
Υποδοχείς σωματοστατίνης: SSTR2 ++ (score κατά Volante), SSTR5 +++ (score κατά Volante)

Σχόλιο: Σύμφωνα με τα απεικονιστικά και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα (CDX-2, Serotonin), ως πιθανότερη πρωτοπαθή εστία θεωρείται το λεπτό έντερο

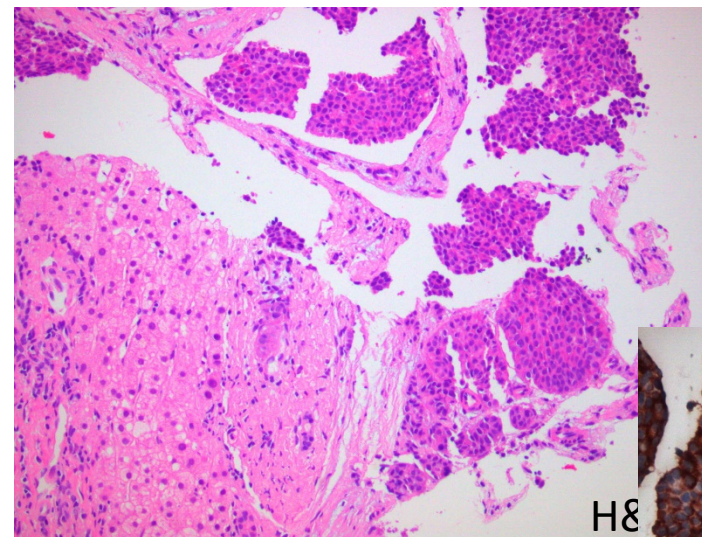
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2



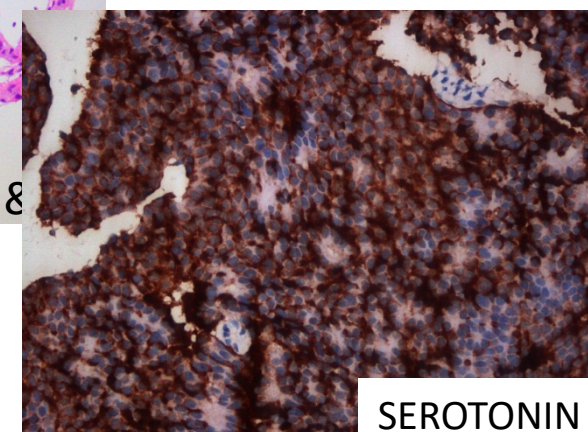
SSTR2a



Ki-67



H&E



SEROTONIN

Περιστατικό 3

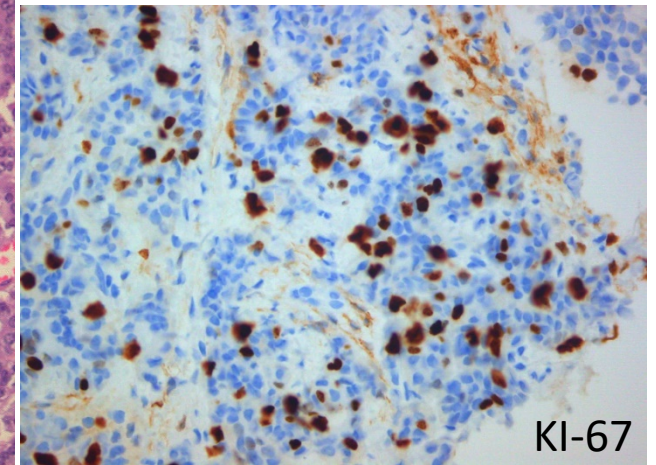
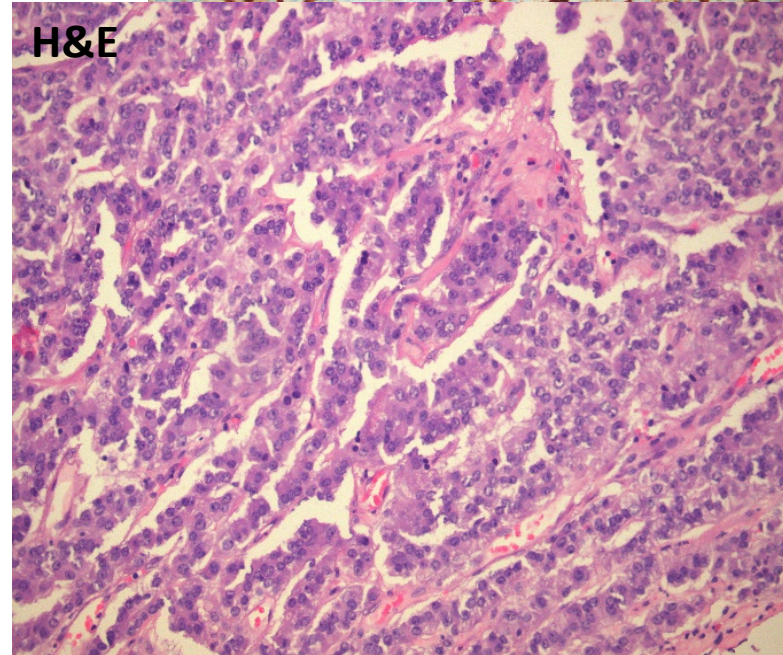
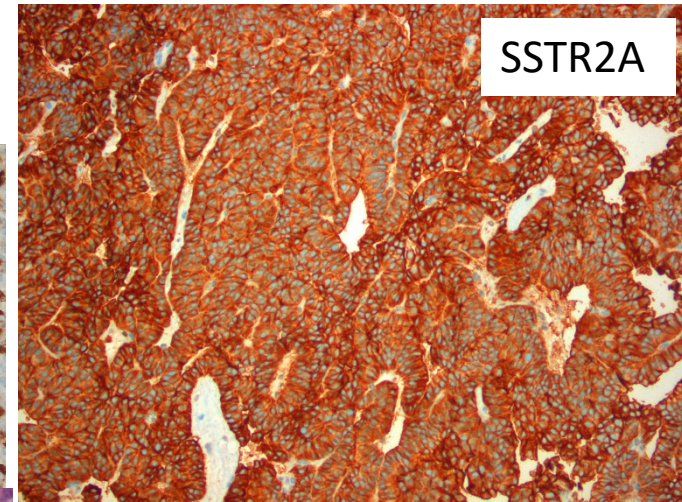
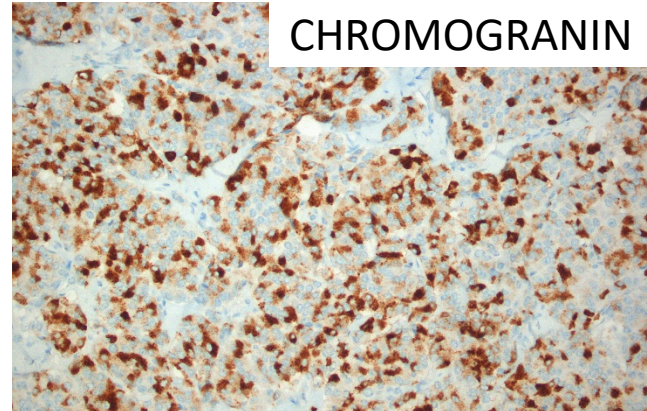
Άνδρας 55 ετών

Χειρουργικό παρασκεύασμα όγκου παγκρέατος

Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki- 67: 23%

Μιτωτικός δείκτης: 5 μιτώσεις / 10 Ο.Π x 40

Υποδοχείς Σωματοστατίνης SSTR2a: +++



Διάγνωση:

Καλά Διαφοροποιημένος Νευροενδοκρινικός όγκος παγκρέατος G3 (PanNET G3 κατά WHO/2017)

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 4

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Καρκίνωμα παχέος εντέρου (σιγμοειδούς) μ0 3εκ.

Ιστολογικός τύπος: Χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα παχέος εντέρου, βαθμού κακοηθείας G3 κατά WHO/2010, του τύπου του μεγαλοκυτταρικού νευροενδοκρινικού καρκινώματος (*large cell neuroendocrine carcinoma*). Το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα αποτελείται από κύτταρα με αδρή χρωματινή και εμφανές πυρήνιο, αρκετό ημισφαίριο κυτταροπλάσμα, που διατάσσονται σε φαλκούς και νησίδες ενίοτε με πασσαλοειδή διάταξη των κυττάρων στην περιφέρειά τους. Παρατηρούνται ευμεγέθεις κεντρικές νεκρώσεις και έντονη μιτωτική δραστηριότητα.

Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος: Synaptophysin+ (100%), Chromogranin+ (σε υψηλό ποσοστό κυττάρων), CD56-, SATB2-, CDX-2-, TTF-1-, p53 υπερέκφραση σε ποσοστό 40%, YAP1 μερική απώλεια έκφρασης (*partial loss*) σε ποσοστό περίπου 60% των κυττάρων (τα υπόλοιπα διατηρούνται κυτταροπλασματική και πυρηνική έκφραση),

Προβλεπτικοί δείκτες: Ολομεμβρανική μέτριας προς ικανής έντασης έκφραση του υποδοχέα σωματοστατίνης SSTR2a σε ποσοστό περίπου 40% των νεοπλασματικών κυττάρων (score 3 κατά Volante). Ικανής έντασης κυτταροπλασματική χωρίς συνοδό μεμβρανική ανοσοχρώση στο σύνολο των νεοπλασματικών κυττάρων (score 1 κατά Volante).

Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος μικροδορυφορικής αστάθειας: Πλήρης διατήρηση της έκφρασης των πρωτεϊνών των επιδιορθωτικών γονιδίων *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* χωρίς συνοδό έκφραση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης BRAFV600E (VE1 / Ventana). Συνεπώς, το ενδεχόμενο υψηλόβαθμης μικροδορυφορικής αστάθειας δεν τεκμηριώνεται σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο.

Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67: 90%

Μιτωτικός δείκτης: >50 μιτώσεις /10 ΟΠΧ40

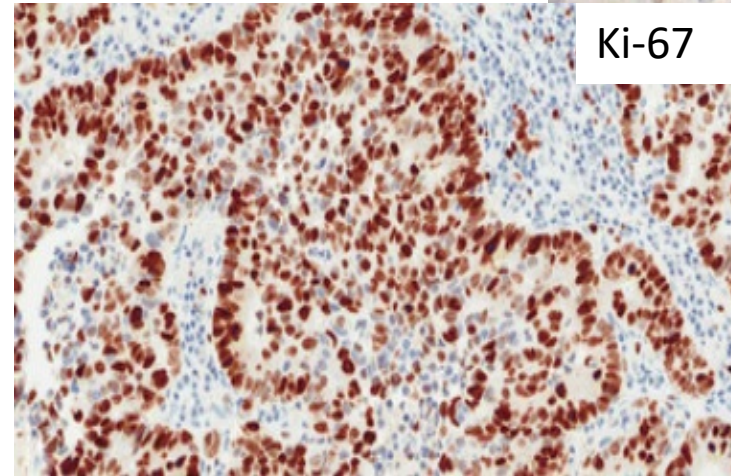
Επέκταση και επιφάνεια: σε έκταση βλεννογόνου 3x2.7εκ

Κατά βάθος: Διήθηση όλου του πάχους του μυϊκού χιτώνα και εκτεταμένη διήθηση του περιτολικού λιπώδους ιστού έως και τον ορογόνο χιτώνα τον οποίο εστιακά εξελκώνει (T4a).

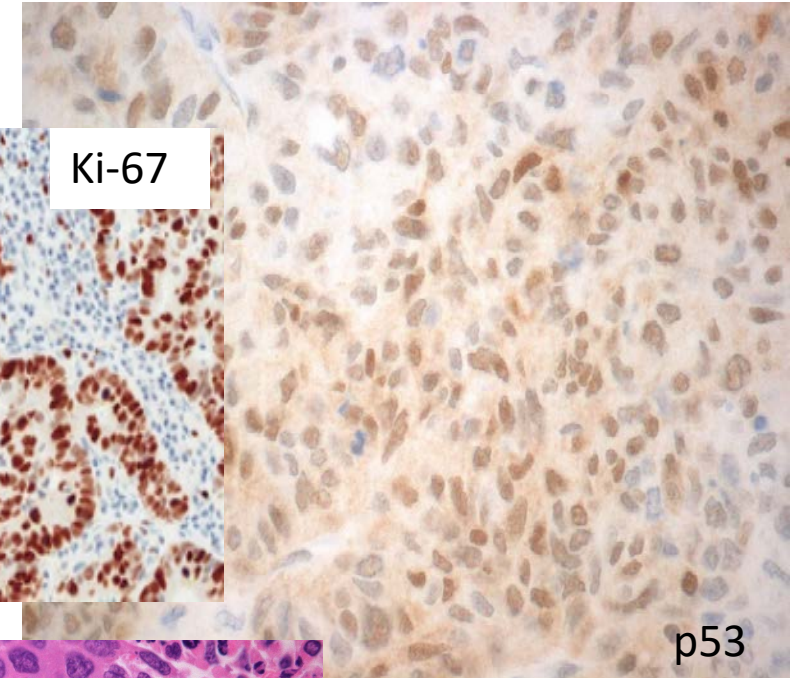
Λεμφαδένες: Μεταστατική διήθηση των 4 εκ των 19 ανευρεθέντων λεμφαδένων εντούτοις παρατηρούνται και blocks λεμφαδένων πλήρως διηθημένων με εξωλεμφαδενική επέκταση αλλά και πολυάριθμα *tumor deposits*.

Παθολογοανατομικό στάδιο (AJCC/2017): pT4aN2a

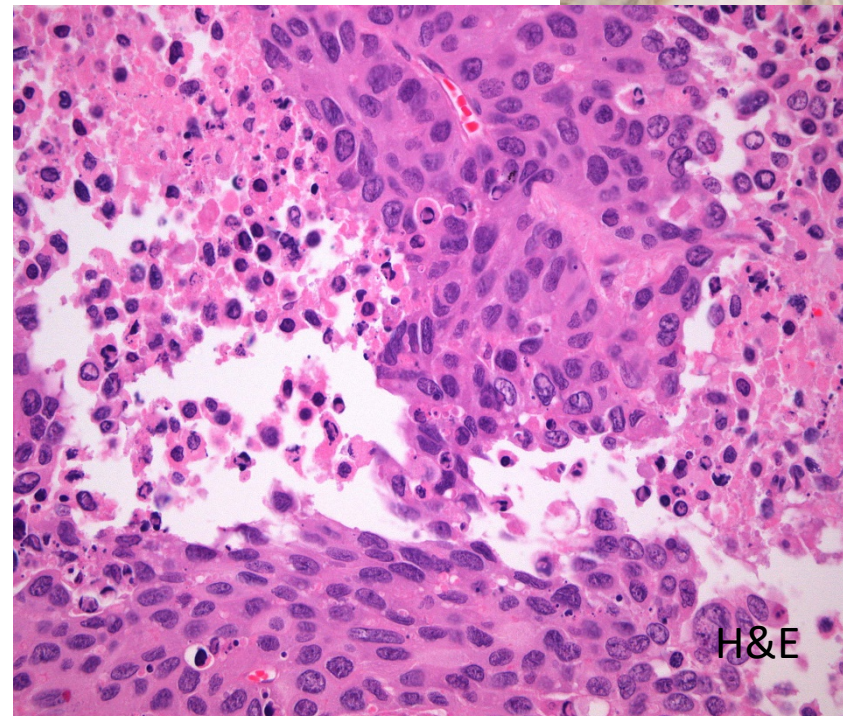
Εγχειρητικά όρια: το καρκίνωμα πλησιάζει έως αποστάσεως 1mm από το εγχειρητικό όριο της ρίζας του μεσεντερίου χωρίς όμως να παρατηρείται επί αυτού. Βλεννογονικά όρια ελεύθερα διήθησης.



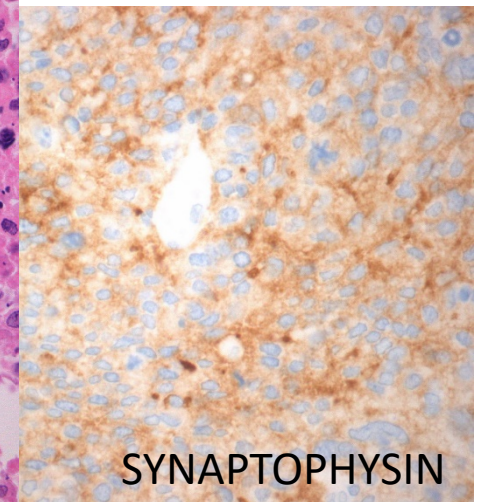
Ki-67



p53



H&E



SYNAPTOPHYSIN



ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΦΥΛΟ / ΗΛΙΚΙΑ:
ΘΛΑΣ+ΩΝΟ:

ΕΝΤΕΛΛΩΝ ΙΑΤΡΟΣ:

ΚΛΙΝΙΚΗ:
Ημ. Παραλαβής:
Ημ. Διαγνώσης:

Αριθμ. Πρωτ.:

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Ιστορικό:

Πιθανή κλινική διάγνωση:

Κύριο σύμπτωμα:

Κύριο κλινικό/εργαστηριακό εύρημα:

Προηγούμενες βιοψίες:

ΥΔΙΚΟ: ΣΓ-Πολύποδες τυφλού και σιγμοειδούς

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Παραλάβαμε τέσσερις (4) κύβους παραφίνης

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Πρόκειται για:

Α) Σωληνώδες μικροαδένωμα παχέος εντέρου με χαμηλόβαθμη (ήπια έως μέτρια) επιθηλιακή δυσπλασία. Η εξάιρεση φαίνεται να είναι ολική.

Β) Σωληνολαχνωτό αδένωμα παχέος εντέρου με κυρίως χαμηλόβαθμη (ήπια και μέτρια) και κατά θέσεις υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία.
Εγγύς του αδενώματος αναγνωρίζεται εστία νευροενδοκρινούς καρκινώματος χαμηλής διαφοροποίησης το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεσαίου/μεγάλου μεγέθους νεοπλασματικών κυττάρων με μέτρια πυρηνική και κυτταρική ατυπία, υποστρόγγυλους πυρήνες, μικροκοκκώδη χρωματίνη και αρκετό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε συμπαγείς αθροίσεις/φωλέες και στην πλειοψηφία τους φέρουν διακριτό πυρήνιο.

Ανοσοφαινότυπος νεοπλασματικών κυττάρων:

- Δείκτες νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης: Synaptophysin (+), Chromogranin(-), CD56 (+)

- Δείκτες κυτταρικής προέλευσης: CDX2 (-), SATB2 (+),

- Λοιποί δείκτες: p53: απουσία έκφρασης σε όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα (mutated), YAP-1: απώλεια έκφρασης.

Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67: ~90%

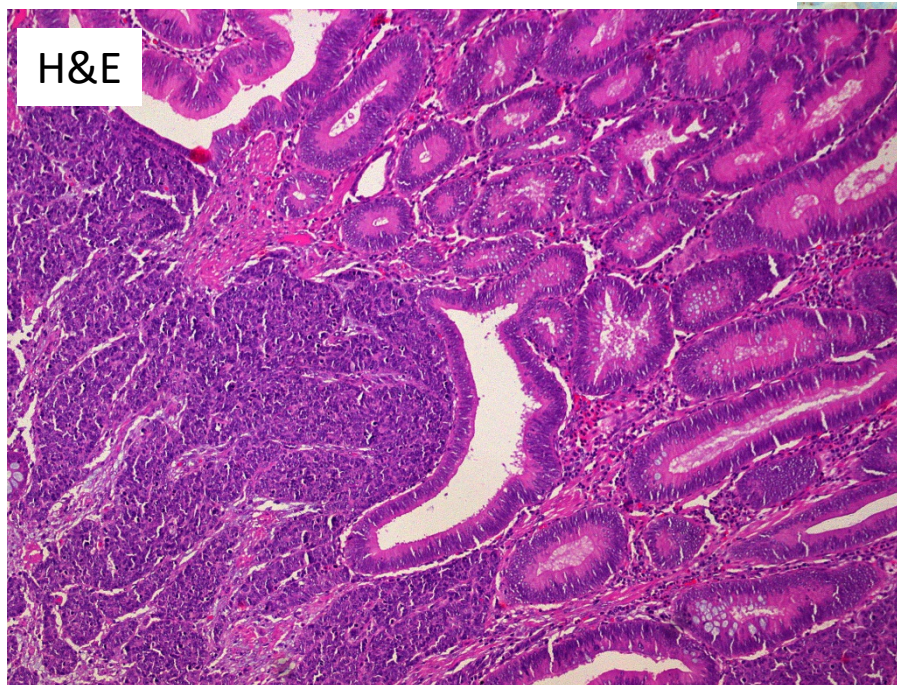
Υποδοχείς σωματοστατίνης: SSTR2a: 1+ κατά Volante (κυτταροπλασματική ανοσοχρώση σε ποσοστό <50% των νεοπλασματικών κυττάρων), SSTR5: (-)

Μιτωτικός δείκτης: ~ 30 μιτώσεις/ 10 ΟΠx40

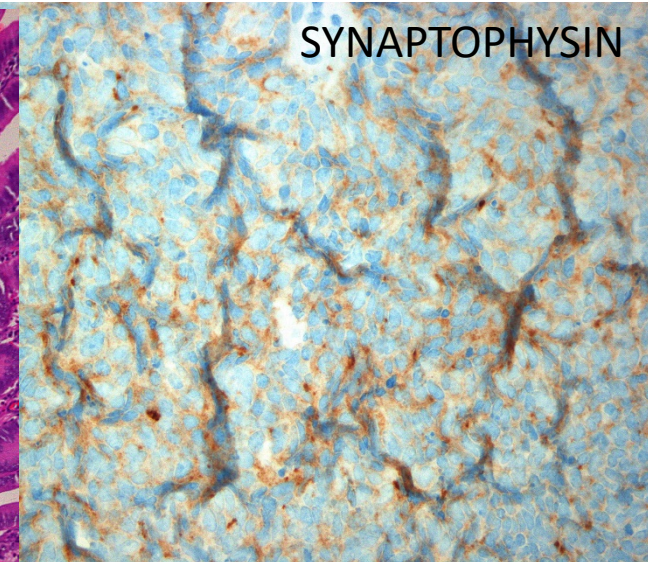
Επέκταση: Το νεόπλασμα αναπτύσσεται κυρίως στον υποβλεννογόνο και στο χόριο με επέκταση σε επιφανειακές θέσεις του αδενωματώδους πολύποδα. Παρουσία νεοπλασματικού εμφύλου.

Συμπερασματικά, πρόκειται για υψηλού βαθμού κακοήθειας μικτό νευροενδοκρινικό μη νευροενδοκρινικό νεόπλασμα, με τις επιμέρους συνιστώσες αποτελούμενες από υψηλόβαθμο αδένωμα παχέος εντέρου και νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (High grade MiNEN/ Mixed adenoma- Neuroendocrine Carcinoma) σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά La Rosa *et al* Am J Surg Path (2018) η οποία βασίζεται στις οδηγίες της WHO/2017.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 5

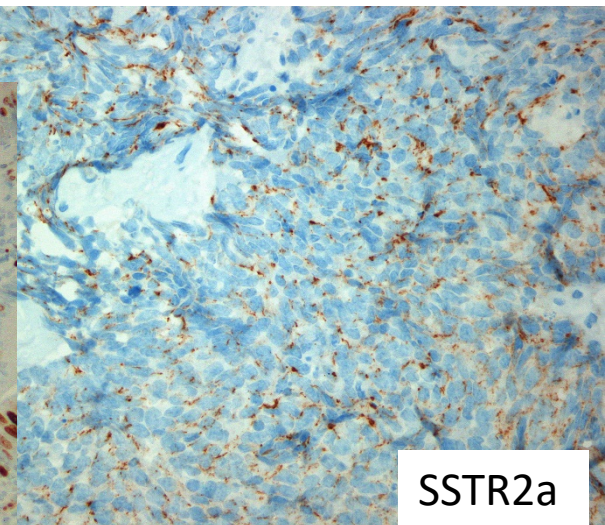
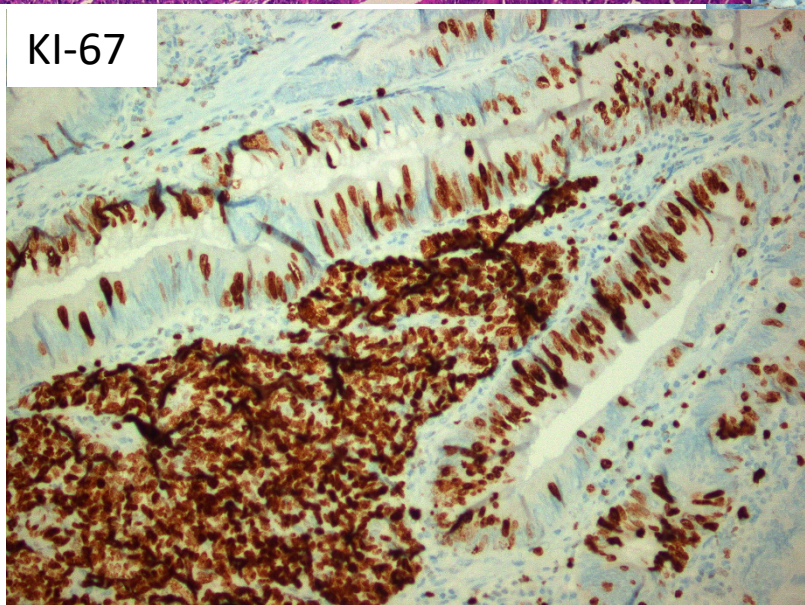


H&E



SYNAPTOPHYSIN

KI-67



SSTR2a



Ευχαριστώ πολύ