

A tüdő neuroendokrin daganatainak patológiai diagnosztikája

FILLINGER JÁNOS

Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ, Citopatológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Fillinger János, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
E-mail: fillinger@oncol.hu, tel.: +36-1-224-8600/3741

Közlésre érkezett:

2018. március 5.

Elfogadva:

2018. április 10.

A tüdő neuroendokrin tumorainak heterogén csoportja megegyezés szerint négy fő típusba sorolható: típusos karcinoid (TC), atípusos karcinoid (AC), nagysejtes neuroendokrin karcinóma (LCNEC), valamint kissejtes karcinóma (SCLC). A besorolás alapja a sebészi reszekciós minták elemzése, mely az alapvető morfológiai jegyeken túl figyelembe veszi a 2 mm²-nyi területen számolt osztódásokat, a nekrozis jelenlétét vagy hiányát. Prognózis szerint a típusos karcinoid alacsony, az atípusos karcinoid intermedier, a kissejtes karcinóma és a nagysejtes neuroendokrin karcinóma magas grádusú, kifejezetten rossz prognózisú daganatok. A morfológiai diagnózist pontosítja a neuroendokrin immunhisztokémiai markerek használata. A szövettani diagnózis alapján a klinikai prognózis nem minden esetben egyértelmű. A Ki-67 meghatározása közelebb vihet a valós biológiai viselkedéshez. A diagnózis felállításához ma is az esetek több mint 2/3-ában kis minta (core-biopszia, bronhoszkópos biopszia, citológiai kenet) áll rendelkezésre. A reszekciós preparátumokra kidolgozott diagnosztikus algoritmusok csak korlátozottan alkalmazhatók ezekre a mintákra. Nem egy esetben a szövettani technikák széles tárházát kell alkalmazni a minta feldolgoása során, és még így is csak közelítő eredmény születik. A klinikus számára a mintákból nyerhető lehetséges információ ismerete segíthet a diagnosztikus és terápiás terv felállításában. *Magy Onkol 62:83–89, 2018*

Kulcsszavak: neuroendokrin tumorok, tüdő, core-biopszia, bronhoszkópia, citológia

The heterogeneous group of lung neuroendocrine tumors are divided into four main types: typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), and small cell carcinoma (SCLC). Classification is based on the analysis of surgical resection specimens, which, in addition to basic morphological features, takes into account the mitotic count in 2 mm², the presence or absence of necrosis. According to prognosis, TC is low grade, AC is intermediate grade, while SCLC and LCNEC are high grade carcinomas with very poor prognosis. The morphological diagnosis can be refined by the use of neuroendocrine immunohistochemical markers. Based on the histological diagnosis, clinical prognosis is not always clear. Application of Ki-67 labeling can get closer to real biological behavior. Recently, more than 2/3 of the cases are small samples (core biopsy, bronchoscopic biopsy, cytological smears). Diagnostic algorithms developed for resection specimens has limited usage for these samples. In a single case, a wide range of histological techniques should be used in the processing of the sample, and still only an unsatisfactory result is obtained. Knowing the potential information content of the samples can help the clinician to set up a diagnostic and therapeutic plan.

Fillinger J. Pathology of lung neuroendocrine tumors. Magy Onkol 62:83–89, 2018

Keywords: neuroendocrine tumors, lung, core biopsy, bronchoscopy, cytology

Rövidítések:

TBNA: transzbronhiális vékonytű-aspiráció, **TTP:** transztorakális tűpunkció, **EBUS:** ultrahangvezérelt endoszkópos bronhoszkópos vizsgálat, **DIPNECH:** diffúz idiopátiás neuroendokrin sejtes hiperplázia, **TC:** típusos karcinoid, **AC:** atípusos karcinoid, **LCNEC:** nagysejtes neuroendokrin karcinóma, **SCLC:** kissejtes tüdőkarcinóma, **NSCLC-NE:** nem kissejtes karcinóma neuroendokrin immunhisztokémiai jelleggel, **ROSE:** on site (agy melletti) citológiai vizsgálat, **NGS:** újgenerációs szekvenálás

BEVEZETÉS

A tüdődaganatok mintegy negyedét képező neuroendokrin tumorok között megtalálhatók a viszonylag jó életkilátásokkal bíró daganatok és az életet közvetlenül fenyegető rosszul differenciált karcinómák. A WHO 2015. évi beosztása szerint a neuroendokrin tumoroknak négy szubtípusa különböztethető meg. A típusos (TC) és atípusos karcinoid tumorok (AC) morfológiailag nagyon közel állnak a tüdő bronhiális hámjának neuroendokrin sejtjeihez. Szerkezetileg organoid struktúrák, trabekula-, rozettaképződés jellemzi őket. A mitózisok száma maximálisan 10/2 mm² lehet. Nekrózis teljes hiánya mellett fokális nekrózisok megengedettek. Bennük a neuroendokrin immunhisztokémiai markerek változó intenzitással egyértelműen pozitívak. A nagysejtes neuroendokrin karcinómát (LCNEC) a sejtmorfológia és a szerkezet közötti kettősség jellemzi. Sejtjei nem kissejtes karcinómára hasonlítanak, szerkezetében kiterjedt, térképszerű nekrózisokat mutató fészkek, rozettaképződés látható. A kissejtes karcinóma (SCLC) sejtjei neuroendokrin karakterűek, fészkeket, mezőket képeznek. A nekrózisok jelenléte változó. Utóbbi tumoroknál a mitózisszám igen magas, 70–90/2 mm² (1. táblázat). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a daganatok neuroendokrin eredete meghatározható, a reakciók az egyes karcinómákban változó erősségűek. A Ki-67-meghatározás a WHO 2015-ben kiadott kritériumai szerint nem befolyásolja

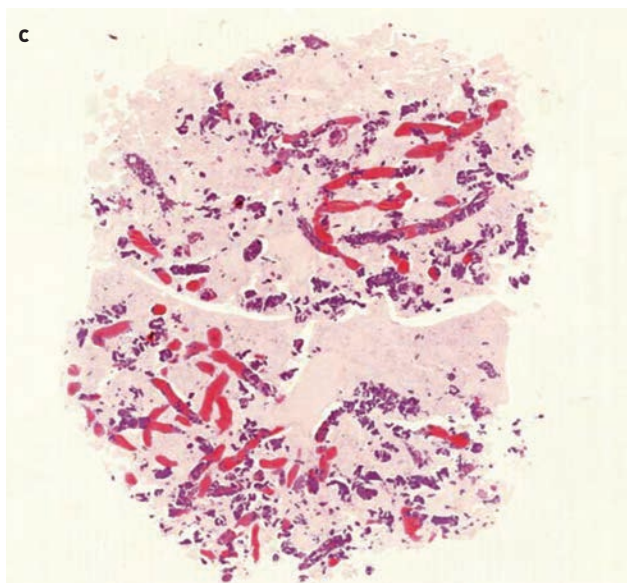
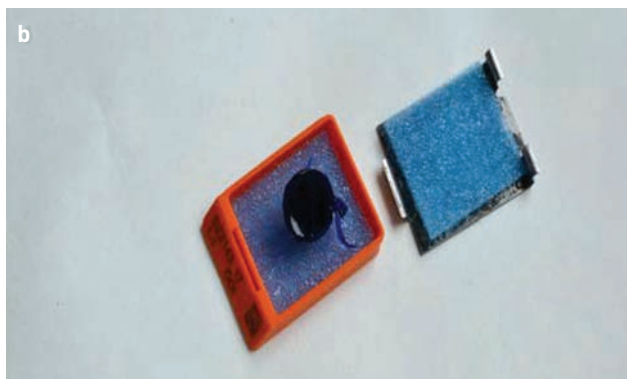
1. TÁBLÁZAT. A tüdő neuroendokrin tumorainak szövettani diagnosztikai kritériumai (WHO 2015)

Típusos karcinoid (TC)	<ul style="list-style-type: none"> • karcinoid morfológia • <2 mitózis/2 mm² • nincs nekrózis • tumorméret >0,5 cm
Atípusos karcinoid (AC)	<ul style="list-style-type: none"> • karcinoid morfológia • 2–10 mitózis/mm² • vagy nekrózis (akár pontszerű is)
Nagysejtes neuroendokrin karcinóma (LCNEC)	<ul style="list-style-type: none"> • neuroendokrin szerkezeti morfológia, NSCLC sejtmorfológia • >10 mitózis/2 mm² • nagy zónaszerű nekrózis
Kissejtes karcinóma (SCLC)	<ul style="list-style-type: none"> • kis sejtek (3× limfocita) • >10 mitózis/2 mm² • nekrózisok

a szövettani diagnózist. Értékelése ellentmondásos, számos szerző törpalcát amellet, hogy a diagnosztikus algoritmusba való beillesztése információt nyújthat a prognózis megítéléséhez, klinikai használhatósága azonban nem egyértelmű (1–3). A fenti, sebészeti mintákra meghatározott hisztológiai definíciók alkalmazása biopsziás mintákra, citológiai kenetekre csak korlátozott, hiszen a mintában a tumor mennyisége kicsi, szerkezete nem ítéhető meg pontosan. A tüdő neuroendokrin tumorainak döntő többségét azonban ma is kis mintákból (biopszia, citológiai kenet) diagnosztizálják (4). A jelen dolgozat célja, hogy irodalmi adatokra, illetve saját tapasztalatra támaszkodva áttekintse a tüdő neuroendokrin daganatainak jellemzőit és az ezekből a kis mintákra alkalmazható diagnosztikus algoritmusokat, valamint megmutassa a diagnózisból a klinikum számára kinyerhető, a terápiás döntést segítő információt.

MINTAVÉTELI TECHNIKÁK ÉS FELDOLGOZÁSI LEHETŐSÉGEK

A tüdő invazív vizsgálómódszerei közül leggyakrabban a bronhoszkópos eljárás használatos. Segítségével szövettani biopszia, kefecitológiai minta, illetve transzbronhiális vékonytű-aspiráció (TBNA) végezhető. Utóbbi mintavételi eljárás segítségével citológiai kenet, valamint párhuzamosan sejtblokk készíthető (1. ábra). A Magyarországon még csak korlátozottan elérhető kriobiopsziás módszerrel 0,5–1 cm kiterjedésű szövetdarabok is nyerhetők, melyek segítségével a patológus részletesebb képet kaphat a vizsgált daganatról. A diagnosztikus pontosság növelésére, valamint a minta tumormennyiségének meghatározására használható az agy melletti (ROSE) citológiai vizsgálat, melyet elsősorban ultrahangvezérelt (EBUS) mintavétel mellett alkalmaznak leginkább (5). A transztorakális módszerek közül a képkötő kontroll mellett végzett, kevésbé elterjedt vékonytű-aspirációt, valamint a Nordenström-tűvel végzett punkciót (TTP) kell megemlíteni. Előbbivel kenet és sejtblokk, utóbbival kizárólag korlátozott számú kenet készíthető. Egyre elterjedtebb a CT-vezérelt core-biopsziás mintavétel. Előnye, hogy a nyert szövethenger találati pontossága magas, illetve lényegesen több tumorsejtet tartalmazhat, mint a bronhoszkópos biopszia. Hátránya, hogy a kivitelezése gyakorlott szakembert igényel, valamint a lehetséges szövődmények elkerülésére a mintavételt követően kórházi megfigyelés szükséges. A TBNA, TTP, hörgőkefekeneken kívül bronhoszkópos biopsziás mintákról is készíthető úgynevezett lenyomati kenet. Egy-egy mintavételi módszerrel általában két-három kenet készíthető. A keneteket a vizsgáló patológus igényei szerint nedvesen vagy szárazon lehet fixálni. A fixálási mód meghatározza a későbbi festési metodikát. A nedvesen fixált keneten hematoxilin-eozin vagy Papanicolaou szerinti festés történik leginkább, a szárazon fixált kenetek Giemsa szerint festhetők. A feldolgozott keneteken a későbbiekben immuncitokémiai/immunhisztokémiai vizsgálatok, valamint *in situ* hibridizációs (FISH) eljárások alkalmazhatók. Ezen eljárások pontossága nagyban függ



1. ÁBRA. (a) TBNA-, FNA-aspirátum gyűjtése formalinba, (b) az elkészült sejtblokk, (c) a sejtblokkból készült metszet átnézeti képe sejt-csoportokkal, valamint a tübe került vér öntvényeivel

a kenetek minőségétől, melyet a megfelelő fixálás, valamint a sejtréteg vastagsága mellett a hordozó tárgyalemez minősége is befolyásol. Ezért több laboratórium a kenetek elkészítését immunhisztokémiai vizsgálatokra alkalmas tárgyalemezre kéri. Mind a klinikum, mind a patológus számára fontos, hogy a nyert mintákból a tumorra vonatkozóan maximális mennyiségű információhoz jusson. Tapasztalataink szerint bármelyik vizsgálómódszert alkalmazzuk, maximum 3 darab, diagnózishoz elegendő mennyiségű tumorsejtet tartalmazó kenet nyerhető. Ezt a három kenetet kell úgy felhasználni, hogy azokon az alapfestésen túl a diagnózishoz szükséges számban az immuncitokémiai/immunhisztokémiai vizsgálatok is elvégezhetőek legyenek. Az aspirációs technika (EBUS, TBNA) alkalmazásával sejtblokk készítésére alkalmas mennyiségű sejthez lehet jutni, amelyben nagyobb valószínűséggel lesz elegendő tumorsejt. A sejtblokk átmenetet képez a citológiai és szövettani minták között. Mikroszkópos képét tekintve hordozza a citológiai minták jellegzetességeit, vizsgálhatósága (immunhisztokémia, molekuláris patológia) a szövettani mintákéhoz áll közelebb [5].

A bronhoszkópos és core-biopsziás minták szövettani minták, melyek általában megfelelő mennyiségű tumorsejtet tartalmaznak. A mintavétel sikerét azonban jelentősen befolyásolják a körülmények: a vizsgálandó beteg fizikai állapota, társbetegségei, a vizsgáló orvos gyakorlottsága, a vizsgálat során alkalmazott anesztéziológia. Optimális körülmények között bronhoszkópiával 3-4, egy-másfél mm nagyságú szövetminta kerül kicsípésre, core-biopsziás technikával egy-két, kb. 1 cm hosszúságú, 1 mm vastagságú szövethenger nyerhető [6]. A minták feldolgozásakor figyelmet kell fordítani a fixálási időre, mely optimális esetben nem haladhatja meg a 48 órát. A minta későbbi értékelhetőségét a fixáló folyadék (pufferelt 8%-os formaldehid) minősége is befolyásolja. A nem megfelelő, illetve túl hosszú ideig alkalmazott fixálószerrel a mintában lévő daganatsejtek DNS-, RNS-tartalma károsodik, gátolva ezzel a további molekuláris patológiai vizsgálatokat.

IMMUNHISZTOKÉMIAI/IMMUNCITOKÉMIAI VIZSGÁLATOK

A morfológiai szerkezet elemzésére készített alapfestésen túl immunhisztokémiai/immuncitokémiai vizsgálatokkal a neuroendokrin karakter kerül megállapításra. A leggyakrabban használt markerek a szinaptofizin, a kromogranin A és a CD56. A szinaptofizin és a kromogranin A esetében a daganatok növekvő dedifferenciálódását az expresszió csökkenése, illetve eltűnése követi. Az újabban próbált, magreakciókat adó hASH1 általában nem, vagy gyengén festődik karcinoid tumorokban és erős expressziót mutat high grade neuroendokrin karcinómákban. Egy másik, magfestést adó marker, az inzulinómaasszociált protein 1 (INSM1) konzisztensen festi az összes neuroendokrin daganatot [7]. Az utóbbi marker előnye, hogy a rosszul differenciált neuroendokrin karcinómákban is észlelhető biztos expresszió akkor is, amikor a daganat más neuroendokrin markerekkel nem, vagy kétes értékű reakciót mutat. Immunhisztokémiai vizsgálá-

tokkal a tüdő neuroendokrin tumorainak esetében a primer vagy szekunder jelleg biztonsággal nem határozható meg. A rendelkezésre álló reagensekkel (TTF1, CDX2, PAX8, CD5) a tumorok bizonytalanul vagy ellentmondásosan festődnek. A kérdés eldöntésében leggyakrabban a radiológiai kép, illetve a klinikai kórlefordulás ismerete segíthet.

Az SSTR2, SSTR5 szomatoszatinreceptorok expressziójának mértéke fordított arányban van a NET differenciált-sági fokával. Ugyanakkor a specifikus terápia indikációját Magyarországon jelenleg a karcinoid szindróma jelenti, ami a neuroendokrin tüdődaganatok esetében nem gyakori (8–10).

PROGNOSZTIKA

A WHO által 2015-ben meghatározott diagnosztikai kritériumok alapján megállapított daganat szöveti típusai nem egy esetben másképp viselkednek, mint az klinikailag elvárható lenne. Ennek megfelelően a klinikumban már régóta nagy igény mutatkozik arra, hogy a patológus a szövettani leletben valamilyen módon jelezze a daganat várható viselkedését. Prognózis szempontjából a tumorok aktivitását a mitózisok száma viszonylag jól jellemzi. Ezen alapul a szövettani jellegzetességeken kívül a neuroendokrin tüdődaganatok szövettani beosztása is. A Ki-67 a sejtciklusban lévő daganatsejteket tudja immunhisztokémiai módszerrel kimutatni, ezért alkalmas lehet a daganat proliferációs potenciáljának meghatározására. Az immunhisztokémiai reakcióval a tumor proliferációs, „aktív” gócpontjai, az úgynevezett „hot spotok” pontosabban meghatározhatók. A Ki-67-index alkalmazásával értelemszerűen eltérés mutatkozik az osztódó alakok számolásán alapuló prognosztikai meghatározáshoz képest. Mindkét módszer alkalmazásának gyenge pontja a reprodukálhatóság. Hasznos volna az emlőrákok esetében elvégzett technológiai és értékelési eljárások összevetése és standardizálása [11]. Használhatósága jelenleg is vizsgálatok tárgyát képezi, azonban egyes guideline-okban (ENETS 2015) már megjelenik [12–15]. A Ki-67 százalékos értéke alapján a mitózisindex meghatározása (osztódás/mm²), a nekrosis jelenlétének megítélése mellett, amik a szöveti típus megállapítását szolgálják, a tüdő neuroendokrin daganatait 4 fő prognosztikai csoportba lehet sorolni [2. táblázat]. A Ki-67-index finomabb érzékenységének megfelelően az egyes szöveti típusokba besorolt tumorok klinikai viselkedése jobban korrelál a klinikai tapasztalattal. A csoportok alkalmazásával magyarázható például a néhány esetben észlelt szokatlanul hosszú túlélést mutató kissejtes karcinóma jelenléte [16].

GENETIKAI ELTÉRÉSEK

A tüdőben lévő neuroendokrin daganatok genetikai vizsgálata egyértelműen két csoportra osztotta a tumorokat. A karcinoidcsoportban a dohányzással összefüggő 3p-deléció ritka, szemben a karcinómacsoportéval, ahol is a kissejtes karcinómákban kifejezetten magas. A sporadikus karcinoid tumorokban a 11q karon (11q13), a MEN1 gén lókuszában a heterozigotáság elvesztése (LOH) mutatható ki gyakrabban, ami az ún. tumorletekben hiányzik. Tekintettel arra, hogy

2. TÁBLÁZAT. A WHO 2015 kritériumai szerint megállapított szövettani típusok (TC, AC, LCNEC, SCLC) Ki-67-index alapján kialakított csoportjai és lehetséges terápiai vonatkozásai

Tumortípus	Ki-67-index	Terápiás lehetőségek
I. TC, AC	<5%	<ul style="list-style-type: none"> • sebészi kezelés • szomatoszatinanalógok • mTOR-gátlók
II. ritkán TC, AC, LCNEC (karcinoid típus)	5–25%	<ul style="list-style-type: none"> • sebészi kezelés • szomatoszatinanalógok • egyértelmű javaslat nincs
III. AC, LCNEC (NSCLC típus), ritkán SCLC	25–60%	<ul style="list-style-type: none"> • sebészi kezelés • kissejtes cc. protokoll • nem kissejtes cc. protokoll • célzott terápia (EGFR)
IV. LCNEC (SCLC típus), SCLC	60–100%	<ul style="list-style-type: none"> • sebészi • kissejtes cc. protokoll

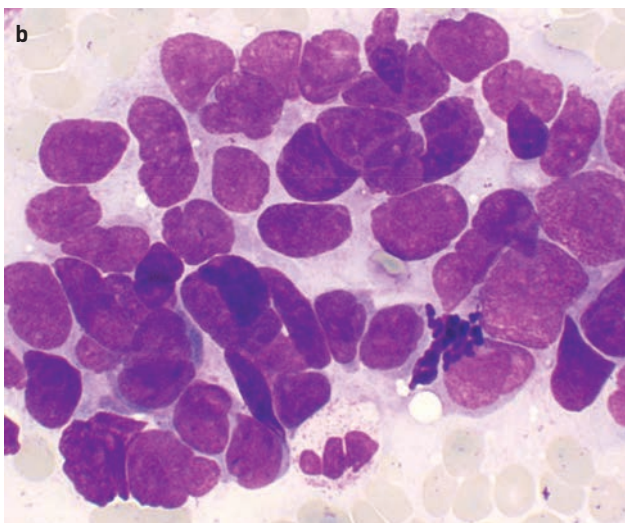
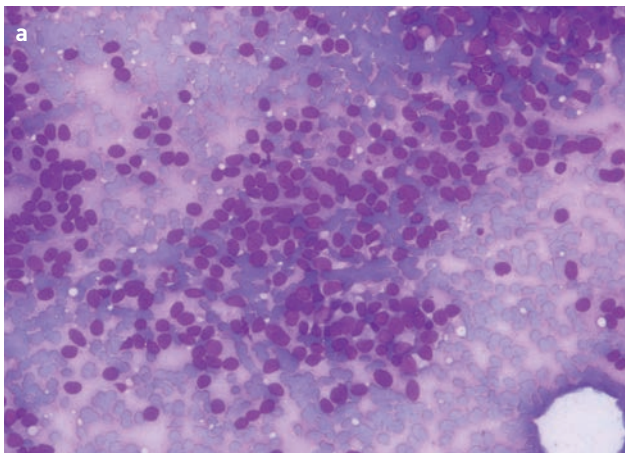
a tumorlet bizonyos lokalizációjú karcinoidok prekursorának tekinthető, feltételezhető, hogy az eltérés a tumorigenezis késői fázisában jelenik meg [17].

A nagysejtes neuroendokrin karcinóma (LCNEC) molekuláris szempontból is kettősséget mutat. Genetikai eltérések szerint két nagyobb csoportra különül. Az egyikben olyan gének mutációi gyakoriak, melyek kissejtes karcinómára (SCLC) jellemzőek, a másikban nem kissejtes karcinómákra (NSCLC) jellemző génmutációk gyakoribbak. Ez a prognózisban is megfigyelhető, és felveti annak lehetőségét, hogy a nem kissejtes csoportba sorolható LCNEC esetén nem kissejtes karcinóma szerinti terápiát válasszanak [18–20].

A neuroendokrin tüdődaganatok genetikai vizsgálata kezdi feltárni a daganatok eredetét, prekursorait. Nyilvánvalóvá vált, hogy a karcinoidok és a neuroendokrin karcinómák eltérő fejlődési útvonalon alakulnak ki, és előbbieket nem prekursorai az utóbbiaknak. Úgy tűnik, tumorigenezis szempontjából fontos a lokalizáció. A DIPNECH és a tumorletek a perifériás karcinoidok prekursorainak tekinthetők, a centrálisan elhelyezkedőknek azonban nem. Hasonló módon a neuroendokrin sejtekből csak centrálisan megjelenő SCLC származhat. Ugyanakkor egyes genetikai vizsgálati eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a tüdői SCLC-k a II-es típusú pneumocitákból is kiindulhatnak mind perifériás, mind centrális elhelyezkedésben. Ezek a teóriák azonban a neuroendokrin daganatok genetikai tartalmának újgenerációs szekvenálás (NGS) módszerével való feltárása eredményeképpen jelentősen módosulhatnak [21, 22].

DIAGNOSZTIKA

A tüdő neuroendokrin tumorainak diagnosztikájában kulcsfontosságú a morfológiai megjelenés, a tumorban észlelhető mitózisok száma, valamint a nekrosisok jelenléte, illetve a neuroendokrin jelleg immunhisztokémiai igazolása. A citológiai és biopsziás minták esetében ezek a kritériumok nem érvényesülhetnek teljes egészében [23].



2. ÁBRA. (a) Karcinoid tumor citológiai képe: szétszóródott, monoton megjelenésű sejtek (Giemsa-festés, 200 \times); (b) kissejtes karcinóma citológiai képe: szorosan illeszkedő polimorf tumorsejtek (Giemsa-festés, 400 \times)

Citológiai minták (hörgőkefe, TBNA, lenyomati kenetek, mellkasfolyadékok)

Korlátozott számú, általában két-három tárgylemezen elhelyezkedő tumorsejtek kisebb csoportokat képeznek, zömében azonban elszóródott sejtalakokat mutatnak. A morfológiai megjelenés elsősorban a magok szerkezeti és alakbeli megítélésére szorítkozik, osztódó alakok ritkán azonosíthatók. Fokális nekrosisok felismerése bizonytalan [24]. A kenetkészítés következtében létrejövő sejtkárosodások sok esetben korlátozzák a magmorfológia biztonságos megítélését. A magok szerkezete és morfológiája azonban nem teljes mértékben specifikus a neuroendokrin tumorokra. Számos, tüdőben gyakori daganat (nem kissejtes karcinóma) mutathat hasonló sejtmag-morfológiát. Ez főleg a nagysejtes neuroendokrin karcinóma esetében zavaró. A felhasználni kívánt immunhisztokémiai reakciók kiválasztásakor figyelembe kell venni

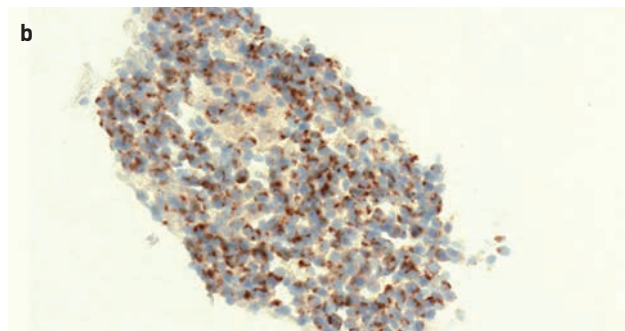
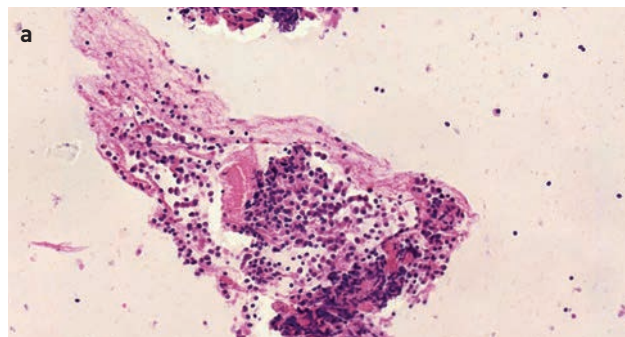
a neuroendokrin karakter igazolása mellett a kizárandó egyéb tumor szöveti típusát, a keneteken biztonsággal elvégezhető reakciókat (membrán/plazma vagy magreakció).

Biopsziás minták (bronhoszkópos biopszia, core-biopszia)

A biopsziás minták diagnosztikus tumorsejttartalma 20–30 sejtől több száz sejtig terjedhet. A daganatsejtek általában normális szöveti környezetben helyezkednek el, viszonyítási alapot adva a tumorszerkezet elemzéséhez. Ennek megfelelően a neuroendokrin szerkezet és sejtmorfológia felismerhető. A minták zöme a mitózisszám megállapításához nem tartalmaz 2 mm²-nyi tumoros területet. Nekrózisok sem jelennek meg minden esetben.

Sejtblokk

Az aspiráció (TBNA, EBUS) után 2–5 millió sejt marad a tűben és a fecskendő kónuszában [25]. Ennek átmosásával nyert sejtsuszpenzió képezi a sejtblokk alapját [2. ábra]. A sejtek mellett a túvastagságtól függően kisebb szövetdarabok is bekerülhetnek a fixáló folyadékba. A metszetekben látható sejtek a citológiai mintákhoz hasonlóan mutatják a neuroendokrin sejtmorfológiát, ugyanakkor megfelelő mennyiségű sejt esetén további immunhisztokémiai reakcióval igazolható a neuroendokrin karakter, illetve proliferációs markerrel (Ki-67) pontosítható a differenciáltsági fok (low grade/high grade) [3. ábra].



3. ÁBRA. a) Karcinoid tumor sejtblokkban (H&E festés, 200 \times); (b) kromogranin A-pozitív karcinoid tumorsejtek (immunhisztokémia, 400 \times)

„Folyékony biopszia”

A keringő SSTR5 meghatározása mellett új lehetőséget jelent a daganatokra jellemző mRNS vérből történő meghatározása. Vizsgálatok igazolták, hogy neuroendokrin tumorokban (elsősorban karcinoid tumor) gyakori gének transzkripciósi termékei korrelálnak a vérben észlelhető transzkripciósi termékekkel. Így lehetőség van tumorazonosításra, a tumorprogresszió követésére [26, 27].

MEGBESZÉLÉS

A tüdő neuroendokrin daganatainak diagnosztikájához rendelkezésre áll a sebészi mintákra kidolgozott kritériumrendszer [28]. Az e kritériumok alapján felállított diagnózisok azonban nem minden esetben reprodukálhatók egyértelműen. Ez különösen problematikus a határterületi daganatoknál, mint a TC vs. AC, illetve az AC vs. SCLC, amikor a patológiai diagnózisra nem egy esetben a klinikai kórlefolyás rácafol. Ilyenkor szokás agresszíven viselkedő típusos karcinoidról (TC) vagy hosszú túlélést mutató kissejtes karcinómáról beszélni [29]. Nyilvánvaló, hogy e diagnosztikus bizonytalanság a kis biopsziák és citológiai minták esetében a leggyakoribb. A protokollokban megadott, viszonylag kicsi számítási terület [2 mm²] azt feltételezi, hogy a daganat egységes, minden részletében azonos módon viselkedik. A vizsgáló orvos szubjektivitásának, egyéni tapasztalatának függvénye, hogy mely daganatterületet választja a mitózisszám megállapítására és a nekrózisok megítélésére. Arra vonatkozóan megoszlanak a vélemények, hogy hány területet kell átvizsgálni, és mi a teendő akkor, ha a vizsgált területek között pl. mitózisszámban nagyobb eltérés mutatkozik. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a neuroendokrin karaktert szükséges igazolni, kiegészítő vizsgálatokkal egyéb, főleg nem kissejtes karcinómákat kell kizárni. A reakciókat panelban végzik, mely tartalmazza a neuroendokrin és az egyéb tumorokra vonatkozó markereket. Mindezek mellett egyre gyakrabban kerül alkalmazásra a Ki-67 proliferációs marker, melynek értékelésétől a prognózis pontosabb megítélését várják annak ellenére, hogy az eredmények értékelése még mindig bizonytalan.

A neuroendokrin tüdődaganatok diagnosztikájához vett kis minták szövettani és/vagy citológiai feldolgozást tesznek lehetővé. E minták méretüknél és sebészi mintához képest mérsékelt tumorsejt-tartalmuknál fogva csak korlátozottan felelnek meg a sebészi mintákra kidolgozott diagnosztikai algoritmusoknak. Ugyanezen okból az immunhisztokémiai vizsgálatok kivitelezése és értékelése sem mindig egyértelmű e mintákban. A tumorok nem egyenletes immunreaktivitása álnegatív eredményeket hozhat. A morfológiai kép alapján a típusos karcinoid elkülönítése az atípusos karcinoidtól alig lehetséges. A biopsziás mintákon a Ki-67 meghatározása sem képes pontos különbséget tenni a két tumortípus között, mivel nem áll rendelkezésre elegendő tumorsejt az értékeléshez. A mintába esetlegesen bekerülő aktív tumorterület (hot spot) nem biztos, hogy reprezentálja a daganat egészét, és az így meghatározott magasabb Ki-67-index rosszabb prognózisú

tumor (AC) szöveti diagnózisát adhatja. Kissejtes karcinóma esetében tovább rontja az immunhisztokémiai reaktivitást a sejtek nagyfokú sérülékenysége. A nagysejtes neuroendokrin karcinóma citológiai és szerkezeti kettőssége egyáltalán nem tud érvényesülni. A nem kissejtes karcinómákra jellemző sejtmorfológia miatt e tumortípus a pozitív NE markerek miatt megkülönböztethetetlen a neuroendokrin immunhisztokémiai jelleggel bíró nem kissejtes karcinómától (NSCLC-NE). Citológiai mintákban a low grade és high grade neuroendokrin tumorok általában elkülöníthetők (karcinoid vs. karcinóma). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a daganatok neuroendokrin eredete igazolható. A spektrum szélein levő daganatok (AC/TC és SCLC/LCNEC) azonban egymástól már nehezen különíthetők el. Különösen citológiai kenetek esetében színesíti a képet, hogy a mintát értékelő patológus gyakorlottsága mellett a kenetek minősége alapvetően befolyásolja a diagnózist.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdő neuroendokrin daganatainak diagnosztizálása, más típusú tüdőrákokhoz hasonlóan, ma is döntően citológiai vagy biopsziás mintákból történik. A szokásos citológiai és szövettani feldolgozás mellett szerepet kaphat a diagnosztikában az aspirációs minták sejtblokkban való feldolgozása. Az egyes minták viszonylag korlátozott tumorsejt-tartalma miatt a sebészi mintákra kidolgozott algoritmusok közvetlenül nem használhatók. A biopsziák és kenetek értékelése gyakorlottságot igényel, különös tekintettel a citológiai mintákra [29]. A minta minőségétől függően immunhisztokémiai reakciókkal, Ki-67 proliferációs marker segítségével pontosítható a morfológiai képnek megfelelően felállított diagnózis. A szöveti kép alapján biztonsággal elkülöníthető a karcinoidcsoport a karcinómacsoporttól. Nem állnak azonban rendelkezésre olyan vizsgálómódszerek, amelyekkel szubtípusokra szétválasztható a két csoport. A karcinoidcsoporton belüli szétválasztásnak (TC/AC) klinikai relevanciája kétséges, mivel az esetek túlnyomó többsége műtetre kerül [30, 31]. A karcinómacsoportban (LCNEC/SCLC) a nagysejtes neuroendokrin karcinóma sejtmorfológiai és szerkezeti kettőssége kis mintában nem érvényesül, míg biopsziás mintákban immunhisztokémiai vizsgálatokkal és a Ki-67-index meghatározásával pontosítható a diagnózis, de a definitív diagnózis felállítása nem lehetséges. Citológiai mintákban az NE karakter igazolása mellett a magas Ki-67-index utalhat rákra, de a pontos szöveti diagnózis ebben az esetben is lehetetlen. A kissejtes karcinóma sejtjeinek nagyfokú sérülékenysége miatt a neuroendokrin sejtmorfológia nem mindig nyilvánvaló. A sejtek hisztogenezisének megállapításához immunhisztokémiai panel ajánlott, mely tartalmazza a differenciáldiagnosztika szempontjából szóba jövő daganatokra (limfóma, laphám-karcinóma, rosszul differenciált adenokarcinóma) specifikus reagenseket. A molekuláris vizsgálatok fejlődésével lassan ismertté válnak a karcinoid- és karcinómacsoportokat szétválasztó génhibák. Emellett megfelelő markerek segítségével folyékony biopsziából is azonosíthatók lesznek ezek a tumorok, illetve klinikai viselkedésük is követhető lesz.

IRODALOM

1. Travis W, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Forth Ed. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2015
2. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. ENETS consensus conference participants. *Ann Oncol* 26:1604–1620, 2015
3. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res* 6:513–529, 2017
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 137:668–684, 2013
5. Jain D, Allen TC, Aisner DL, et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer: a perspective from members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 142:253–262, 2018
6. Marchianò AV, Cosentino M, Di Tolla G, et al. FNA and CNB in the diagnosis of pulmonary lesions: a single-center experience on 665 patients, comparison between two periods. *Tumori* 103:360–366, 2017
7. Fujino K, Motooka Y, Hassan WA, et al. Insulinoma-associated protein 1 is a crucial regulator of neuroendocrine differentiation in lung cancer. *Am J Pathol* 185:3164–3177, 2015
8. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. the use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol* 12:334–346, 2017
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. Testing for neuroendocrine immunohistochemical markers should not be performed in poorly differentiated NSCCs in the absence of neuroendocrine morphologic features according to the 2015 WHO classification. *J Thorac Oncol* 11:e26–27, 2016
10. Marchevsky AM, Wick MR. Diagnostic difficulties with the diagnosis of small cell carcinoma of the lung. *Semin Diagn Pathol* 32:480–488, 2015
11. Ács B, Kulka J, Kovács KA, et al. Comparison of 5 Ki-67 antibodies regarding reproducibility and capacity to predict prognosis in breast cancer. *Human Pathol* 65:31–40, 2017
12. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch* 470:153–164, 2017
13. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 9:273–284, 2014
14. Pelosi G, Pattini L, Morana G, et al. Grading lung neuroendocrine tumors: Controversies in search of a solution. *Histol Histopathol* 32:223–241, 2017
15. Swarts DR, Rudelius M, Claessen SM, et al. Limited additive value of the Ki-67 proliferative index on patient survival in World Health Organization-classified pulmonary carcinoids. *Histopathology* 70:412–422, 2017
16. Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 21:1–16, 2013
17. Swarts DR, Van Neste L, Henfling ME, et al. An exploration of pathways involved in lung carcinoid progression using gene expression profiling. *Carcinogenesis* 34:2726–2737, 2013
18. George J, Walter V, Peifer M, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun* 9:1048, 2018
19. Rekhman N, Pietanza CM, Sabari J, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: napsin A expression and genomic alterations. *Mod Pathol* 31:111–121, 2018
20. Rekhman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 22:3618–3629, 2016
21. Swarts DR, Ramaekers FC, Speel EJ. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta* 1826:255–271, 2012
22. Pelosi G, Bianchi F, Dama E, et al. Most high-grade neuroendocrine tumors of the lung are likely to secondarily develop from pre-existing carcinoids: innovative findings skipping the current pathogenesis paradigm. *Virchows Arch* 462:567–577, 2018
23. Wick MR, Marchevsky AM. Neuroendocrine neoplasms of the lung: Concepts and terminology. *Semin Diagn Pathol* 32:445–455, 2015
24. Layfield LJ, Baloch Z, Elsheikh T, et al. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol* 44:399–409, 2016
25. Rajer M, Kmet M. Quantitative analysis of fine needle aspiration biopsy samples. *Radiol Oncol* 39:269–272, 2005
26. Childs A, Vesely C, Ensell L, et al. Expression of somatostatin receptors 2 and 5 in circulating tumour cells from patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 115:1540–1547, 2016
27. Kidd M, Modlin IM, Drozdov I, et al. A liquid biopsy for bronchopulmonary/lung carcinoid diagnosis. *Oncotarget* 9:7182–7196, 2017
28. den Bakker MA, Thunnissen FB. Neuroendocrine tumours: challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol* 66:862–869, 2013
29. Pelosi G, Fabbri A, Cossa M, et al. What clinicians are asking pathologists when dealing with lung neuroendocrine neoplasms? *Semin Diagn Pathol* 32:469–479, 2015
30. Swarts DR, van Suylen RJ, den Bakker MA, et al. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 38:1429–1436, 2014
31. Filosso PL, Ferolla P, Guerrero F, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. European Society of Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumors Working-Group Steering Committee. *J Thorac Dis* 7(Suppl 2):S163–171, 2015