



Нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса: морфологические аспекты диагностики

Делекторская В.В.

Делекторская Вера Владимировна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 61 11.
E-mail: delektorskaya@yandex.ru

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Обзор посвящен анализу современных представлений о различных типах нейроэндокринных опухолей бронхопульмональной системы и тимуса. В нем обобщены сведения об особенностях последней гистологической классификации 2015 года и критериях морфологической диагностики с учетом гистологических и иммуногистохимических параметров. Обсуждаются вопросы номенклатуры, системы градации и стадирования. В свете

этих критериев представлены также данные о ключевых молекулярных маркерах, вовлеченных в развитие нейроэндокринных опухолей легкого и тимуса.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, бронхопульмональная система, тимус, дифференцировка, степень злокачественности, иммуногистохимические маркеры.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-89-96

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) объединяют группу относительно редких эпителиальных новообразований из клеток с нейроэндокринным фенотипом и образуют важную категорию первичных злокачественных новообразований легкого и тимуса. Эти новообразования демонстрируют общие морфологические и биологические нейроэндокринные характеристики, и их часто объединяют в группу НЭО внутригрудной локализации, которые в соответствии с эмбриональной классификацией являются производными

переднего отдела первичной кишки [1, 2]. Во всем спектре НЭО различных анатомических локализаций бронхопульмональная система относится к наиболее часто встречающимся источникам происхождения опухолей данного типа, следуя за пищеварительной системой. Напротив, в тимусе новообразования данного типа развиваются очень редко [3, 4].

Бронхопульмональные и тимические НЭО, так же как нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и других локализаций, образуют крайне разнородную

группу в отношении «биологического поведения» и клинических проявлений. Эти опухоли обладают общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны и в зависимости от уровня гормональной активности и клинической симптоматики делятся на функционирующие и нефункционирующие новообразования. Большинство НЭО бронхопульмональной системы и тимуса представляют собой спорадические новообразования, однако в 5–15% случаев они могут быть частью наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа [5].

Несмотря на то что НЭО относятся к редким опухолям, частота их выявления и распространенность постоянно увеличиваются на протяжении нескольких последних десятилетий. Для точной диагностики, оценки прогноза и выбора адекватной терапии НЭО легкого и тимуса необходимы четкие базовые установки для их классификации в процессе морфологического исследования, а также внедрение новых молекулярных маркеров оценки индивидуального прогноза и мишеней для «таргетной» противоопухолевой терапии заболевания.

Современная номенклатура и гистологическая классификация

Для практического использования в процессе морфологической диагностики НЭО бронхопульмональной системы и тимуса в настоящее время применяется система гистологических критериев, включенных в классификацию опухолей легкого, плевры, тимуса и сердца, последняя – четвертая – редакция которой разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. [6].

Классификация ВОЗ (2015) использует одинаковую терминологию для обозначения НЭО легкого и тимуса. Выделены 4 основных подтипа НЭО легкого и тимуса, к которым относятся типичный карциноид, атипичный карциноид, крупноклеточный нейроэндокринный рак и мелкоклеточный рак.

В соответствии с современными представлениями НЭО легкого и тимуса различают по степени дифференцировки и степени злокачественности, при этом опухоли располагаются в порядке возрастания их биологической агрессивности. Типичный и атипичный карциноиды образуют группу высококодифференцированных НЭО низкой и промежуточной степени злокачественности соответственно. Другие два подтипа – крупноклеточный нейроэндокринный рак

и мелкоклеточный рак – составляют четко определенную группу низкокодифференцированных карцином высокой степени злокачественности.

Целый ряд работ посвящен критическому анализу данной классификации и оценке другой номенклатуры, применяемой для обозначения этих опухолей [7, 8, 9, 10]. Некоторые работы основаны на концепциях, возникших до разработки классификации ВОЗ (2015), и разделяют НЭО легкого и тимуса в соответствии с традиционной системой на 3 категории: высоко-, умеренно- и низкокодифференцированные карциномы. Несмотря на то что универсальное соглашение пока не достигнуто, авторы современной классификации не рекомендуют использовать данную терминологию в процессе морфологической диагностики.

Системы определения степени злокачественности и стадии

Значительные различия в прогнозе и лечебных подходах к определенным типам бронхопульмональных и тимических НЭО, особенно низкокодифференцированным вариантам, требуют точной морфологической верификации диагноза [7, 11].

Система определения степени злокачественности для всех НЭО внутригрудной локализации, которую предложили ВОЗ (2015) и Международная ассоциация по изучению рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC), выделяет низкую, промежуточную и высокую степени злокачественности. Данная система использует одинаковые критерии определения степени злокачественности для НЭО легкого и тимуса, причем наиболее значимыми параметрами признаны митотический индекс и наличие некрозов.

При гистологическом исследовании НЭО разных групп демонстрируют прогрессивное увеличение количества митотических фигур, которые определяются на участке площадью 2 мм², и распространенности некрозов, при этом для типичных карциноидных опухолей характерны наименьшие значения, а мелкоклеточного рака – наибольшие (табл. 1). Разграничение основано на объективных морфологических признаках и имеет высоко достоверную клиническую значимость и прогностическую ценность. В заключении морфолога рекомендуется указывать не только степень злокачественности, но и реальные показатели пролиферативной активности опухолевых клеток.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 – параметр, необходимый для уточнения

**Таблица 1.** Критерии определения степени злокачественности для НЭО легкого и тимуса согласно классификации ВОЗ (2015) [6]

Тип	Митозы × 2 мм ²	Некрозы	Ki-67
Типичный карциноид	0–1	Нет	Менее 5%
Атипичный карциноид	2–10	Нет / фокальные	Менее 20%
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Более 10 (в среднем – 70)	Да / обширные	40–50%
Мелкоклеточный рак	Более 10 (в среднем – 80)	Да / обширные	50–100%

степени злокачественности НЭО легкого и тимуса и включенный в последнюю классификацию ВОЗ (2015) как дополнительный критерий межвариантной диагностики. Многие исследования, в основном посвященные анализу НЭО легкого, в которых предпринимались попытки создания новых систем градации этих опухолей, свидетельствуют о целесообразности использования данного маркера, особенно при исследовании маленьких биопсийных образцов [12, 13, 14].

Основопологающим признаком данной системы является выделение трех степеней злокачественности, при этом опухоли низкой и промежуточной степеней злокачественности (типичные и атипичные карциноиды) имеют сходные морфологические признаки высокодифференцированных НЭО и различаются главным образом по пролиферативной активности или выраженности некрозов. Низкодифференцированная морфология характерна для опухолей высокой степени злокачественности (крупноклеточного нейроэндокринного и мелкоклеточного рака).

Стадия заболевания при бронхопульмональных НЭО определяется на основе критериев 7-й редакции TNM классификации (AJCC/UICC, 2010) для немелкоклеточного рака легкого [15]. Модификации данной классификации, основанные на рекомендациях IASLC, позволяют с высокой степенью достоверности предсказывать прогноз заболевания.

Основные критерии морфологической диагностики

Бронхопульмональные НЭО составляют, по последним данным, 27% всех разновидностей нейроэндокринных новообразований и примерно 20–25% от общего числа злокачественных опухолей легкого [16, 17]. Мелкоклеточный рак – самая распространенная форма НЭО данной локализации – составляет 14–20% всех типов рака легкого. За ним следуют крупноклеточный нейроэндокринный рак и карциноидные опухоли, насчитывающие примерно 3 и 1–2% среди всех типов новообразований легкого соответственно, при этом в группе карциноидных опухолей на долю атипичного карциноида приходится около 10%.

Таблица 2. Диагностические морфологические признаки нейроэндокринных опухолей легкого согласно классификации ВОЗ (2015) [6]

Признак	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Мелкоклеточный рак
Органоидный тип строения	Характерен	Характерен	Присутствует, менее выражен	Отсутствует
Размер клеток	Крупный	Крупный	Крупный	Мелкий
Цитоплазма	Обильная	Обильная	Обильная	Скудная
Ядерный плеоморфизм	Обычно отсутствует	Иногда присутствует	Присутствует	Присутствует
Четкие ядрышки	Нет	Нет	Да	Нет

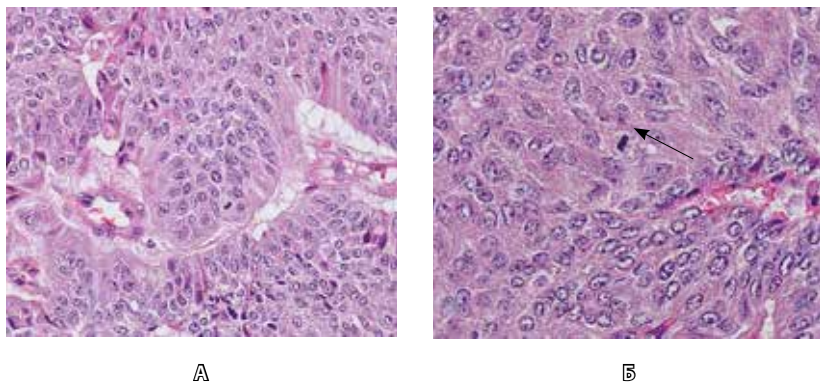


Рис. 1. Атипичный карциноид легкого. Гистологическое строение. **А** – умеренный клеточный полиморфизм и точечные некрозы в опухоли (×600). **Б** – клетки опухоли содержат ядра с гранулярным хроматином, фигура митоза (стрелка) (×1000). Окраска гематоксилином и эозином

НЭО тимуса объединяют группу злокачественных эпителиальных новообразований, которые имеют морфологические характеристики, идентичные НЭО других локализаций. Они составляют почти 3% от общего числа НЭО всех анатомических локализаций и около 5% всех новообразований переднего средостения. Эти опухоли могут возникать в любом возрасте и, как и другие тимические виды рака, чаще наблюдаются у мужчин [18, 19].

Высокодифференцированные НЭО легкого и тимуса (типичные и атипичные карциноиды) демонстрируют типичную, хорошо организованную гистологическую структуру: органоидную, трабекулярную или инсулярную модель строения с тонкой фиброваскулярной стромой, разграничивающей гнезда опухолевых клеток, которые

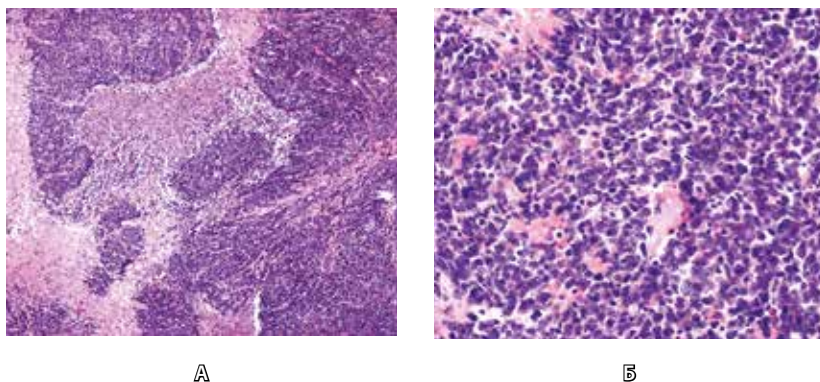


Рис. 2. Мелкоклеточный рак легкого. Гистологическое строение. **А** – опухоль представлена плотными пластами, состоящими из мелких мономорфных клеток с гиперхромными ядрами, видны обширные участки некроза, строма развита слабо (×100). **Б** – опухолевые клетки имеют округлые ядра с нежно гранулярным хроматином и незаметными ядрышками, скудную цитоплазму, видны фигуры митоза (×600). Окраска гематоксилином и эозином

иногда формируют цепочки, структуры типа периферических «палисадов» и «розеток». Опухоль построена однотипными клетками округлой или овальной формы с эозинофильной, умеренно развитой цитоплазмой и круглыми ядрами с незаметными ядрышками и характерным гранулярным хроматином типа «соль и перец».

Эти опухоли могут демонстрировать целый спектр вариантов гистологического строения, в том числе веретенноклеточный, папиллярный, онкоцитарный, светлоклеточный, муцинсекретирующий, пигментный (меланинсекретирующий), с образованием в строме хряща, кости, гиалина, амилоида и другие варианты дифференцировки.

Важно отметить, что особенности роста и гистологической структуры типичного и атипичного карциноидов, включая клеточную атипию и ядерный плеоморфизм, местную и сосудистую инвазию и даже наличие регионарных метастазов, не являются критериями межвариантной дифференциальной диагностики, которая строится на оценке пролиферативной активности и выраженности некрозов в данных типах высокодифференцированных НЭО (рис. 1).

Категория низкодифференцированных опухолей легкого и тимуса представлена двумя основными типами, критерии диагностики которых имеют значительные отличия от высокодифференцированных аналогов (табл. 2). Мелкоклеточный рак чаще всего встречается в легком, состоит из мелких однотипных клеток округлой, овальной или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами (рис. 2). Ключевым диагностическим признаком является вид ядер, содержащих характерный нежный хроматин и незаметные ядрышки. Слабое развитие цитоплазмы иногда создает впечатление опухоли из «голых» ядер. Зоны диффузного роста опухоли иногда могут сочетаться с типичными карциноидными структурами. Для опухоли характерны обширные зоны некроза и высокая митотическая активность. Морфологический диагноз базируется преимущественно на оценке гистологических особенностей опухоли, которые выявляются на светооптическом уровне при анализе срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак построен из клеток крупного или промежуточного размера с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, значительной ядерной атипией; опухоль сохраняет нейроэндокринную морфологию, содержит мультифокальные или комедоподобные некрозы, большое число



митозов. Для подтверждения диагноза крупноклеточного нейроэндокринного рака необходимо продемонстрировать четкую экспрессию как минимум одного нейроэндокринного маркера в 10% клеток опухоли.

Клеточный иммунофенотип

Иммуногистохимический анализ позволяет подтвердить диагноз, различить отдельные подтипы НЭО легкого и тимуса, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [20].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО легкого и тимуса невозможна без выявления экспрессии иммуногистохимических маркеров нейроэндокринной дифференцировки. Два основных общих нейроэндокринных маркера рекомендованы для обязательного использования: хромогранин А, один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными гранулами, и синаптофизин, маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами (рис. 3). Обращает на себя внимание, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных новообразованиях, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭО.

Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют иммуногистохимическое окрашивание на цитokerатины. Большинство НЭО демонстрируют положительную реакцию при окрашивании антителами к панцитокератину (клон AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2). Для низкодифференцированных опухолей, особенно мелкоклеточного рака, типичным является слабое точечное окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей высокодифференцированные опухоли.

Бронхопульмональные и тимические НЭО могут быть позитивны к CD56, NSE, PGP9.5, CD57, а также гликопротеинам и пептидным гормонам, таким как хорионический гонадотропин (α и β субъединицы), соматостатин, холецистокинин, кальцитонин, серотонин, адренокортикотропный, меланинстимулирующий, антидиуретический и другие гормоны. Большинство этих реакций демонстрируют высокую чувствительность, но не обладают достаточной специфичностью. Не существует точной «функциональной» классификации НЭО легкого и тимуса, отражающей особенности их гормональной продукции,

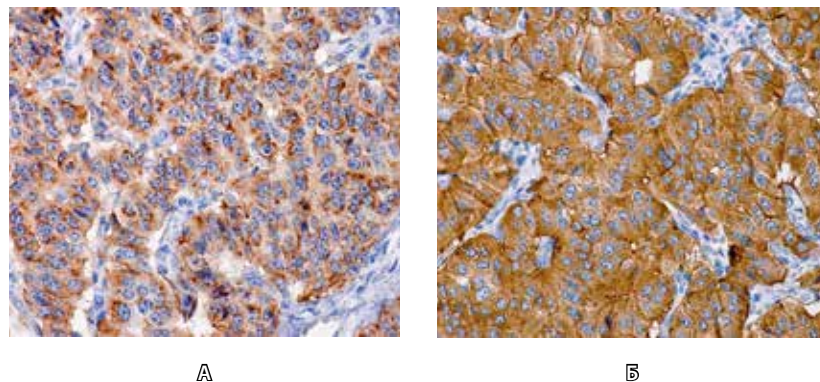


Рис. 3. Типичный карциноид легкого. Иммунофенотип опухоли. **А** – экспрессия хромогранина А в виде зернистого окрашивания цитоплазмы клеток опухоли (x 600). **Б** – экспрессия синаптофизина в цитоплазме клеток опухоли (x 600). Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

и различные пептидные гормоны определяются, как правило, при уточнении диагноза по решению морфолога или клиническим требованиям. Важно отметить, что мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56 (NCAM) рассматривается как наиболее чувствительный маркер для мелкоклеточного рака легкого, при этом положительную реакцию демонстрирует от 90 до 100% случаев. Учитывая низкую специфичность данного маркера, интерпретировать иммуногистохимические данные всегда следует в контексте соответствующей морфологической структуры опухоли и экспрессии других нейроэндокринных маркеров – синаптофизина и хромогранина А.

При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных иммуногистохимических маркера: CDX2 и TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) [21]. С помощью данных белков можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, а именно: желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа или легкое. Органную принадлежность НЭО легкого может подтвердить экспрессия TTF-1. Исключение составляет мелкоклеточный рак легкого, так как достоверно продемонстрировано, что экспрессия TTF-1 наблюдается в мелкоклеточном раке не только легкого, но и других локализаций – предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки и желудочно-кишечного тракта (с частотой от 44 до 80%) [22].

Индекс пролиферативной активности клеток Ki-67, как указывалось выше, включен в классификацию ВОЗ (2015) в качестве дополнительного

диагностического критерия, с помощью которого можно различить подтипы и степень злокачественности НЭО легкого. Целесообразность использования данного маркера не вызывает сомнения, особенно при исследовании маленьких биопсийных образцов. В таких случаях трудно провести тщательный гистологический анализ материала и существует вероятность гипердиагностики карциноидных опухолей как мелкоклеточного рака легкого. При этом иммуногистохимическая экспрессия Ki-67 может служить важным показателем для выявления различий между мелкоклеточным раком и типичным или атипичным карциноидом [23]. Так, для мелкоклеточного рака легкого характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67, который обычно превышает 50% окрашенных ядер опухолевых клеток и в среднем варьирует от 70 до 90%, в то время как в карциноидных опухолях этот показатель, как правило, не достигает 20%. Пороговый уровень индекса пролиферативной активности Ki-67 для разграничения типичного и атипичного карциноида в соответствии с классификацией ВОЗ (2015) составляет 5% окрашенных ядер клеток НЭО легкого. При этом индекс Ki-67, который наблюдается в типичном карциноиде, должен быть менее 5% окрашенных ядер клеток опухоли, а в случае атипичного карциноида этот показатель должен находиться между 5 и 20%. Вместе с тем авторы последней классификации ВОЗ (2015) отмечают, что полезность данного маркера для разграничения типичного и атипичного карциноидов или определения прогноза (с пороговыми уровнями от 2,5 до 5,8%) еще не является окончательно установленной. Следует также отметить, что индекс Ki-67 не только служит диагностическим показателем, но очень важен для оценки лекарственной чувствительности НЭО, независимо от ее локализации.

Таким образом, оптимальная панель иммуногистохимических маркеров для диагностики высококодифференцированных НЭО включает хромогранин А, синаптофизин и Ki-67 (MIB-1), в то время как диагностика низкокодифференцированных вариантов часто требует более широкой панели маркеров, в которую входят окраски с помощью антител к цитокератинам, хромогранину А, синаптофизину, CD56, TTF-1 и Ki-67 (MIB-1).

Перспективным и актуальным направлением при НЭО легкого считается изучение молекулярных маркеров лекарственной чувствительности. В ряду специфических рецепторов и ферментов, отражающих различную чувствительность опухоли к лекарственному лечению (биотерапии,

химиотерапевтическим и таргетным препаратам), активно изучаются рецепторы к соматостатину, тимидилатсинтетаза, mTOR, HIF-1 α , ген MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза), белок CADM1 [24]. Так, наличие на клетках НЭО пяти типов рецепторов к соматостатину представляет собой молекулярную мишень для клинического использования аналогов соматостатина, которые при связывании с рецепторами подавляют функциональную активность данных новообразований. Рецепторы к соматостатину 2-го типа встречаются наиболее часто в высококодифференцированных опухолях, однако их экспрессия выявляется и в определенной части низкокодифференцированных новообразований, что важно для более точной оценки подходов к их лечению. В настоящее время разработаны предложения по иммуногистохимической оценке экспрессии рецепторов соматостатина в хирургических и биопсийных образцах НЭО, и эти исследования вошли в процесс рутинной диагностики опухолей.

В нескольких работах предприняты попытки исследования молекулярного профиля тимических НЭО. Используя метод сравнительной геномной гибридизации, идентифицированы нарушения генома, которые свидетельствовали как об увеличении (в хромосомах X, 8, 18 и 20p), так и о потерях (в хромосомах 6, 13q, 13p, 9q и 11q) числа копий генетического материала. Хромосомные нарушения, выявленные в случаях НЭО тимуса, ассоциированных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, были отличны от тех изменений, которые определялись в спорадических наблюдениях [25].

Данные о зависимости между молекулярным профилем опухоли и ответом на лечение в настоящее время только накапливаются. Тем не менее очевидно, что в ближайшем будущем будут усовершенствованы методы определения специфических молекулярно-биологических характеристик НЭО и эта информация приобретет важное практическое значение. Сегодня все больше внимания уделяется разработке так называемой молекулярной классификации НЭО, которая должна дополнить гистологическую классификацию и способствовать более точному определению различных морфологических типов, а также выбору оптимальной терапевтической стратегии.

Заключение

Морфологический спектр нейроэндокринных новообразований практически невозможно объединить в унифицированную концепцию, поэтому особое внимание обращается на



конкретные диагностические критерии, которые отличают морфологические подтипы НЭО легкого и тимуса и имеют четкую связь с прогнозом заболевания. Наиболее широкое использование получили критерии классификации ВОЗ (2015), ключевым моментом которой является оценка морфологических признаков в комбинации с точно определенной пролиферативной активностью клеток и наличием или

отсутствием некрозов в опухоли. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования современной морфологической диагностики НЭО легкого и тимуса и разработки более специфичных молекулярных маркеров, которые служили бы дополнительными диагностическими и прогностическими показателями и новыми потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии. ☺

Литература

1. Тер-Ованесов МД, Полоцкий БЕ. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2005;6(4):220–6.
2. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120–3.
3. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Has-san MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas.* 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
4. Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(3):223–9.
5. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusano F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2603–9.
6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
7. Brambilla E, Lantuejoul S. Thoracic neuroendocrine tumors. *Ann Pathol.* 2005;25(6):529–44.
8. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
9. Kalhor N, Moran CA. Mediastinal neuroendocrine tumours. *Diagn Histopathol.* 2010;16(5):237–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2010.03.003>.
10. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):206–21. doi: 10.1309/AJCP9H1OTMUCSKQW.
11. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):70–6.
12. Чекини АК, Павловская АИ, Смирнова ЕА. Карциноидные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности. *Архив патологии.* 2012;(2):40–1.
13. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(6):874–8.
14. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, Campanini N, Carbonegnani P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
15. Rusch VW, Appleman HD, Blackstone E. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. American Joint Commission on Cancer. Springer: Chicago; 2009. p. 253–70.
16. Rehkhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
17. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii65–71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
18. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(1):100–10.
19. Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer.* 2008;60(1):4–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.014.
20. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications.* 3rd edition. Elsevier Inc; 2010. p. 291–329.
21. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):394–404.
22. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology.* 2000;36(5):415–20.
23. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):179–87.
24. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:S51–9.
25. Pan CC, Jong YJ, Chen YJ. Comparative genomic hybridization analysis of thymic neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2005;18(3):358–64.

References

1. Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Kartsinoidnye opukholy torakal'noy lokalizatsii – sovremennoe sostoyanie problemy [Thoracic carcinoid tumors: current state of the problem]. *Prakticheskaya onkologiya.* 2005;6(4):220–6 (in Russian).
2. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120–3.
3. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Has-san MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis



- and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
4. Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(3):223–9.
 5. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusano F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2603–9.
 6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
 7. Brambilla E, Lantuejoul S. Thoracic neuroendocrine tumors. *Ann Pathol*. 2005;25(6):529–44.
 8. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
 9. Kalhor N, Moran CA. Mediastinal neuroendocrine tumours. *Diagn Histopathol*. 2010;16(5):237–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2010.03.003>.
 10. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):206–21. doi: 10.1309/AJCP9H1OTMUCSKQW.
 11. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):70–6.
 12. Chekini AK, Pavlovskaya AI, Smirnova EA. Kartsinoidnye opukholi legkikh i timusa. Morfolozicheskie osobennosti [Morphological features of pulmonary and thymic carcinoid tumor]. *Arkhiv patologii*. 2012;(2):40–1 (in Russian).
 13. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(6):874–8.
 14. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzone A, Campanini N, Carbognani P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
 15. Rusch VW, Appleman HD, Blackstone E. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. American Joint Commission on Cancer. Springer: Chicago; 2009. p. 253–70.
 16. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
 17. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii65–71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
 18. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):100–10.
 19. Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer*. 2008;60(1):4–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.014.
 20. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 3rd edition. Elsevier Inc; 2010. p. 291–329.
 21. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(3):394–404.
 22. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology*. 2000;36(5):415–20.
 23. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):179–87.
 24. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch*. 2007;451 Suppl 1:S51–9.
 25. Pan CC, Jong YJ, Chen YJ. Comparative genomic hybridization analysis of thymic neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 2005;18(3):358–64.

Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus: morphological aspects of diagnosis

Delektorskaya V.V.

This review deals with the analysis of up-to-date concepts of various types of human neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus. It summarizes the information on the specifics of the recent histological classification from 2015 and criteria of morphological diagnosis taking into account histological and immunohistochemical parameters. Current issues of the nomenclature, as well as of grading and staging systems are discussed. In the light of these criteria,

data on key molecular markers involved in the development of neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus are also presented.

Key words: neuroendocrine tumor, bronchopulmonary system, thymus, differentiation, grade, immunohistochemical markers.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-89-96

Delektorskaya Vera Vladimirovna – MD, PhD, Head of Histochemistry and Electron Microscopy Laboratory¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 61 11. E-mail: delektorskaya@yandex.ru

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation