

Юбилейная научно-практическая конференция
310 лет анатомическому театру
Московского госпиталя
(«ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России) ФГКУ

Обзор, актуальность и проблематика классификации

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

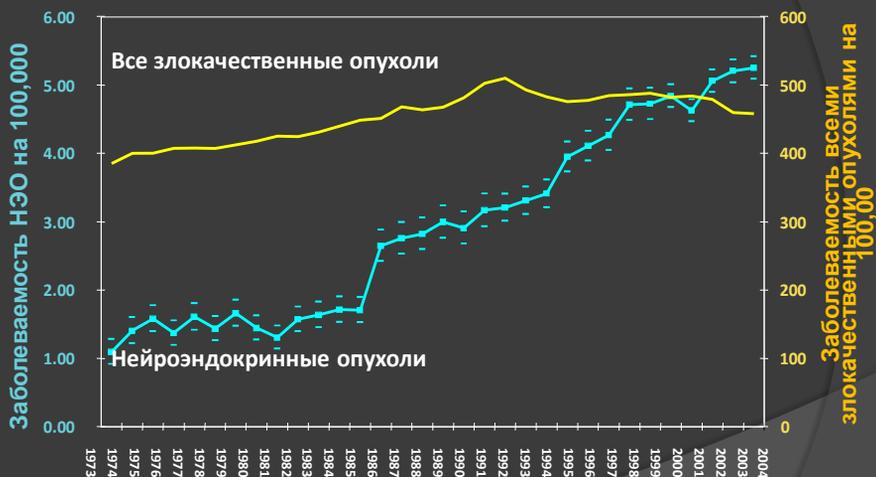
А. В. Зотов

ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ

Нейроэндокринные опухоли

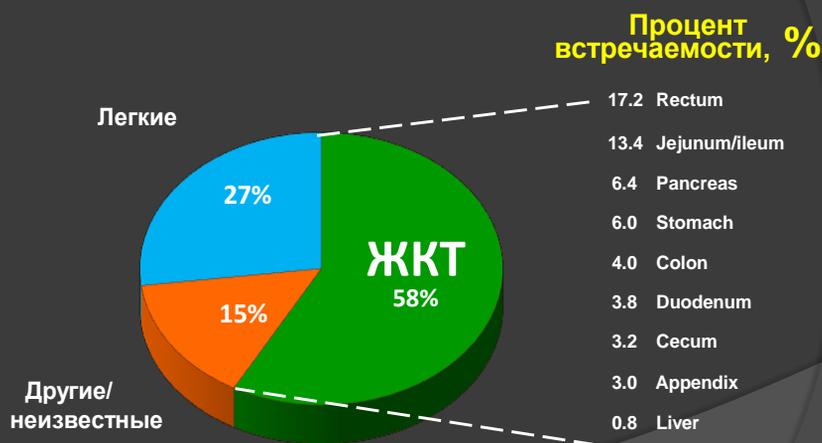
- Нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются из энтерохромаффинных клеток расположенных в различных органах и тканях.
- НЭО включают гетерогенную группу новообразований, которые могут быть функционально или симптоматически активными (функционирующими) или нефункционирующими.

Рост заболеваемости НЭО: увеличение количества опухолей или улучшение качества диагностики?



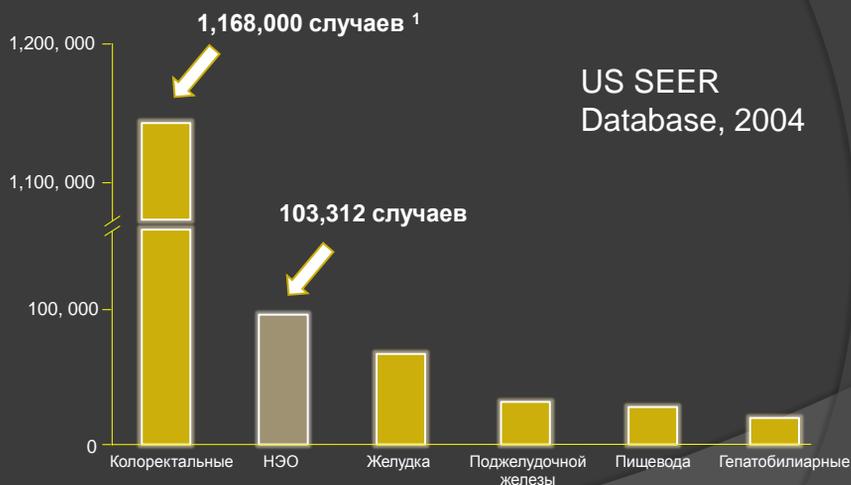
Yao JC et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

НЭО ЖКТ - наиболее часта первичная локализация НЭО (данные US SEER)



Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

Распространенность НЭО в структуре злокачественных опухолей ЖКТ



¹ Данные SEER на 2005 г.

Yao JC et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

Диагностическая и клиническая проблематика НЭО

- Гетерогенная группа опухолей
- Широкий спектр клинических проявлений
- Поздние проявления:
 - Более 60% диагностируют на стадии клинических проявлений
 - Медианная выживаемость пациентов на поздней стадии (отдаленные метастазы) составляет 33 месяца
- Различная терминология и классификация
- Гистологическая диагностика может быть затруднена
- Разнообразии терапевтических подходов

Нейроэндокринные клетки

- Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта возникают из общих стволовых клеток-предшественников в основании кишечных крипт или в шейках желудочных желез
- Дифференцировка происходит под влиянием транскрипционных факторов Math1 и нейрогенин 3 (NGN3)

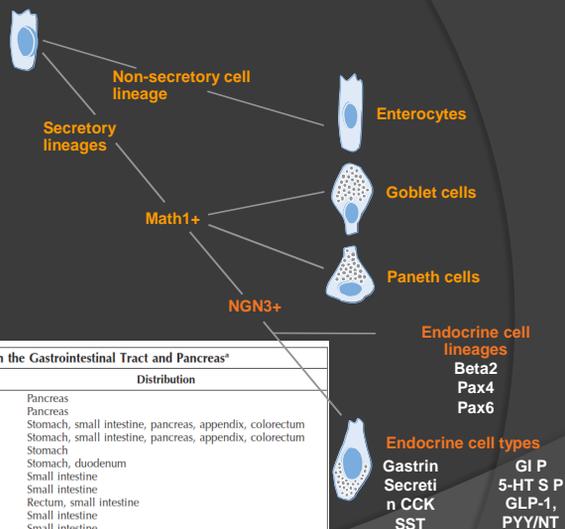


Table 1. Distribution of Neuroendocrine Cells in the Gastrointestinal Tract and Pancreas*

Cell Type	Hormone Produced	Distribution
α	Glucagon	Pancreas
β	Insulin	Pancreas
δ (D)	Somatostatin	Stomach, small intestine, pancreas, appendix, colorectum
EC	Serotonin	Stomach, small intestine, pancreas, appendix, colorectum
ECL	Histamine	Stomach
G	Gastrin	Stomach, duodenum
I	Cholecystokinin	Small intestine
K	Gastric inhibitory peptide	Small intestine
L	Glucagon-like peptide 1, peptide YY	Rectum, small intestine
M	Motilin	Small intestine
N	Neurotensin	Small intestine
P/D1	Ghrelin	Stomach, small intestine, appendix, colon
PP	Pancreatic polypeptide	Pancreas
S	Secretin	Small intestine, pancreas
VIP	Vasoactive intestinal peptide	Pancreas, stomach, small intestine, appendix, colorectum

Abbreviations: EC, enterochromaffin; ECL, enterochromaffin-like.

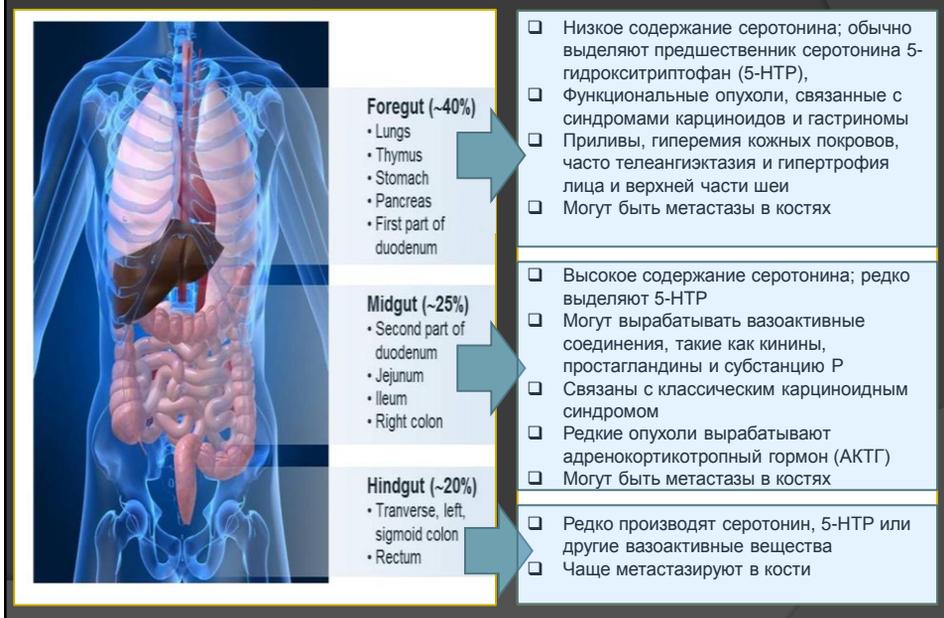
* Modified by permission from Macmillan Publishers Ltd: ¹⁹⁹Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(12):729-740.

Классификация и основные симптомы эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

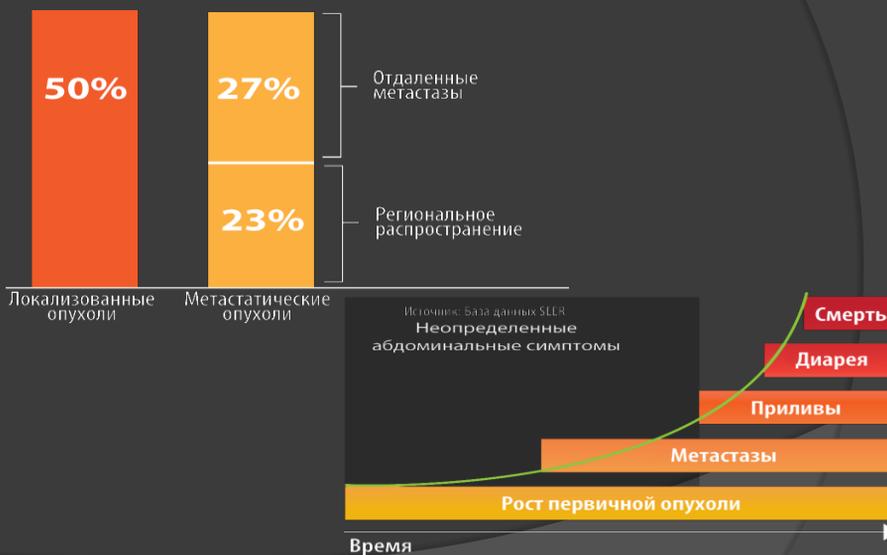
Синдром	Основные симптомы	Основной гормон	Другие гормоны	Степень злокачественности (%)	Локализация	Экстра-панкреатическая локализация
Инсулинома	Гипогликемия	Инсулин	Глюкагон, ПП	5-10	ПЖ	Очень редко
Гастроиннома (синдром Золлингера-Эллиссона)	Пептические язвы, диарея, рефлюксная болезнь	Гастрин	Инсулин, ПП, глюкагон, АКТГ, соматостатин	>90	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка, желудок, брыжейка
Карциноидный синдром	Приливы, диарея, бронхальная обструкция	Серотонин	Тахикинин, простагландин, хромогранин А	100	Кишечник	ПЖ (редко)
ВИПома (синдром Вернера - Моррисона) - панкреатическая холера	Стойкая диарея, гипокалиемия	ВИП, РН1	ПП, глюкагон, соматостатин, хромогранин А	75-100	ПЖ	
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, диабет	Глюкагон	ПП, инсулин, соматостатин, хромогранин А	50	ПЖ	Редко
Соматостатинома	Диабет, створея, жёлчнокаменная болезнь	Соматостатин	ПП, инсулин, кальцитонин	50	ПЖ	Двенадцатиперстная кишка
GHRH-ма	Акромегалия	GHRH	Соматостатин, гастрин, инсулин	100	ПЖ	Легкие
CRH-ома, АКТГ-ома	Синдром Кушинга	CRH, АКТГ	Гастрин, ПП, хромогранин А	>90	ПЖ	Легкие

Примечание: АКТГ - аденокортикотропный гормон; CGH - кортикотропин-рилизинг-гормон; GHRH - гормон роста-рилизинг-гормон; РН1 - пептид гистидин изолейцин; ПП - панкреатический полипептид; ВИП - vasoактивный интестинальный пептид.

Классификация по эмбриогенезу НЭО (Williams and Sandler, 1963 г.)



Выявление нейроэндокринных новообразований



Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-3072

Клинические проявления болезни ассоциированы, прежде всего, с соответствующими эндокринными гиперфункциональными синдромами, характерными для так называемых функционирующих опухолей.

10-30%- функционирующие
70-90%- нефункционирующие

- Приливы, гиперемия кожных покровов - 90%
- Диарея – 70%
- Боли в животе – 40%
- Тахикардия - 35%
- Телеангиэктазии – 25%
- Одышка, бронхоспазм – 15%
- Пеллагра, «пеллагроподобные» симптомы – 5%
- Потливость, отек кожи, крапивница, зуд, сухость кожи и слизистых, слезотечение, головная боль, мигрени, парестезии, плаксивость, депрессии, бессонница, повышенная возбудимость, «страх смерти».
- Часть НЭО (до 5%) сопровождается «скрытым карциноидным синдромом», когда при наличии первичной опухоли и метастатического поражения повышаются только биохимические маркеры (серотонин крови, 5-ОИУК мочи) без проявлений характерной симптоматики).

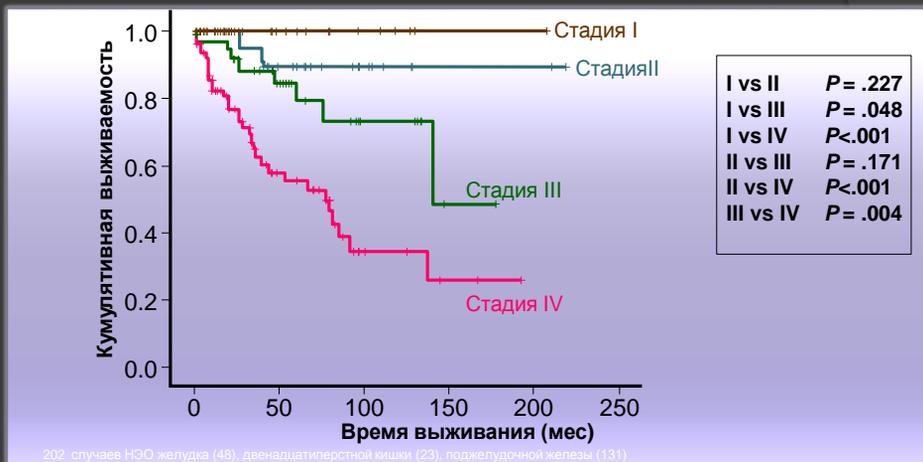
Клинические проявления нейроэндокринных опухолей. Карциноидный синдром. А.А. Маркович, Н.Ф. Орел РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН "ЭФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ: Онкология, Гематология и Радиология" №2 | 2010

Стадирование нейроэндокринных опухолей ЖКТ по системе TNM (AJCC/UICC TNM, 7-я редакция)

Stomach		Duodenum/Ampulla/Jejunum/Ileum		Colon/Rectum		Appendix	
Primary tumor (T)		Primary tumor (T)		Primary tumor (T)		Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed	TX	Primary tumor cannot be assessed	TX	Primary tumor cannot be assessed	TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	T0	No evidence of primary tumor	T0	No evidence of primary tumor	T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ/dysplasia (tumor size less than 0.5 cm), confined to mucosa	T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size 1 cm or less ^a (small intestinal tumors; tumor 1 cm or less (ampullary tumors))	T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size 2 cm or less	T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and 1 cm or less in size	T2	Tumor invades muscularis propria or size >1 cm (small intestinal tumors; tumor >1 cm (ampullary tumors))	T1a	Tumor size less than 1 cm in greatest dimension	T1a	Tumor 1 cm or less in greatest dimension
T2	Tumor invades muscularis propria or more than 1 cm in size	T3	Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal tumors) or invades pancreas or retroperitoneum (ampullary or duodenal tumors) or into non-peritonealized tissues	T1b	Tumor size 1–2 cm in greatest dimension	T1b	Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm
T3	Tumor penetrates subserosa	T4	Tumor invades visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures	T2	Tumor invades muscularis propria or size more than 2 cm with invasion of lamina propria or submucosa	T2	Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm or with extension to the cecum
T4	Tumor invades visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures			T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues	T3	Tumor more than 4 cm or with extension to the ileum
				T4	Tumor invades peritoneum or other organs	T4	Tumor directly invades other adjacent organs or structures, eg, abdominal wall and skeletal muscle ^b
<small>For any T, add (m) for multiple tumors.</small>							
Regional Lymph Nodes (N)				Distant Metastases (M)			
NX Regional lymph nodes cannot be assessed				M0 No distant metastases			
N0 No regional lymph node metastasis				M1 Distant metastases			
N1 Regional lymph node metastasis							
Anatomic Stage/Prognostic Group¹⁾				Anatomic Stage/Prognostic Group (Appendix)¹⁾			
Stage 0	Tis	N0	M0	Stage I	T1	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0	Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0	Stage III	T4	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0		Any T	N1	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0	Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IIIB	Any T	N1	M0				
Stage IV	Any T	Any N	M1				

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.

Корреляция между стадией опухолевого процесса и кумулятивной выживаемостью (стадирование по системе TNM, ENETS)



Pape UF, et al. *Cancer*. 2008;113:256-265.

Классификация ВОЗ 2010 г. нейроэндокринных образований

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	≤ 2 %	$< 2/10$ HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF

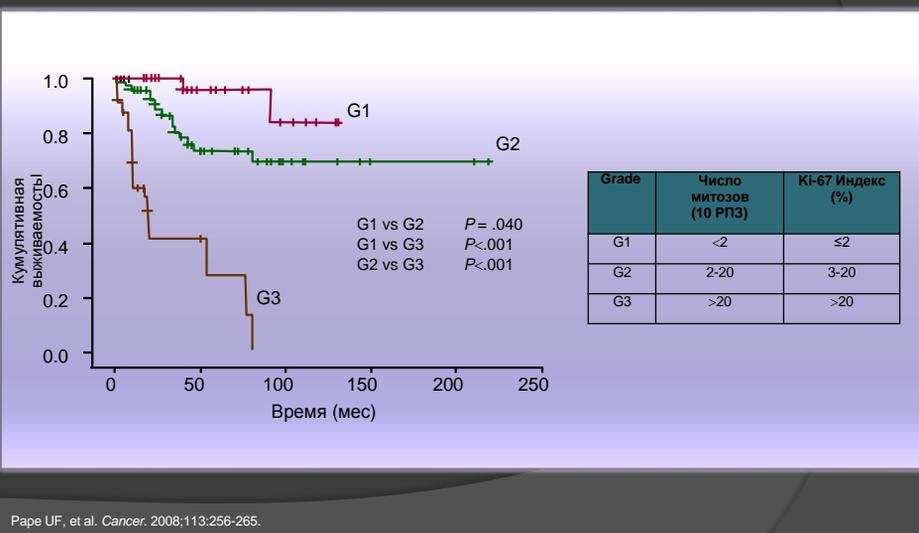
Poorly differentiated NENs	Ki67index	Mitotic index
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	> 20 %	$> 20/10$ HPF

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

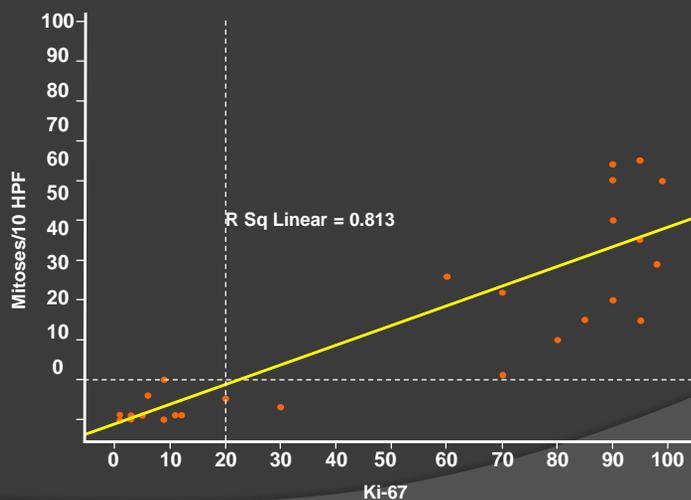
**NET G3" has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

Корреляция между градацией опухоли по WHO 2010 и кумулятивной выживаемостью

(разработана ENETS)

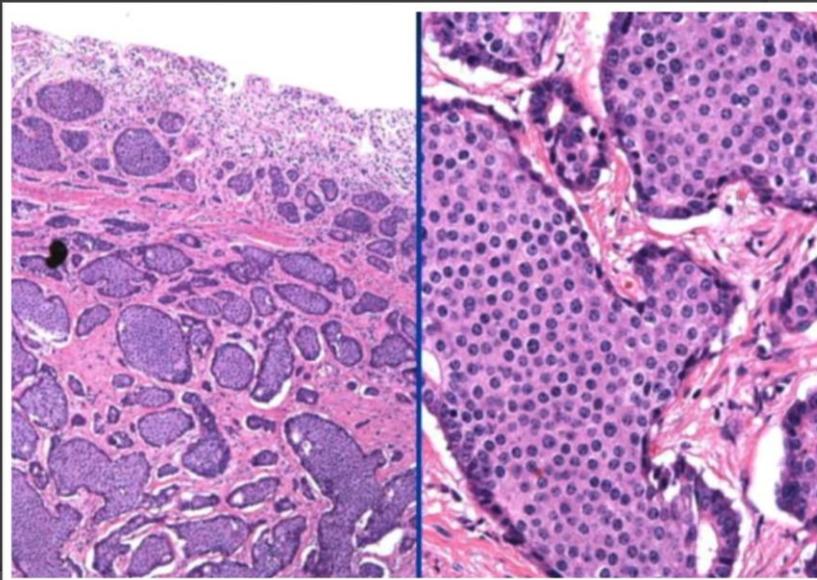


Корреляция между уровнем Ki-67 и количеством митозов в метастатических нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта*.

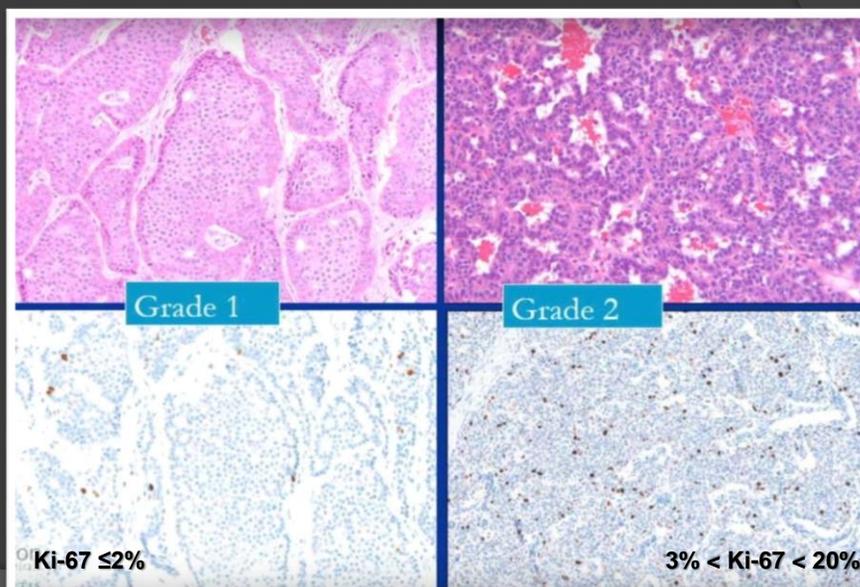


*Strosberg J, et al. *Human Pathology*. 2009;40:1262-1268.

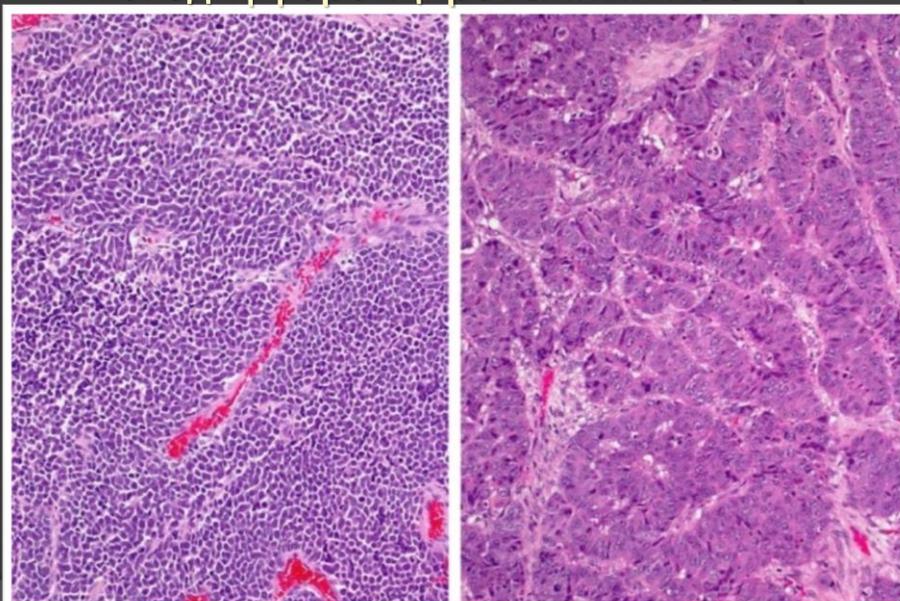
Морфология высокодифференцированных НЭО



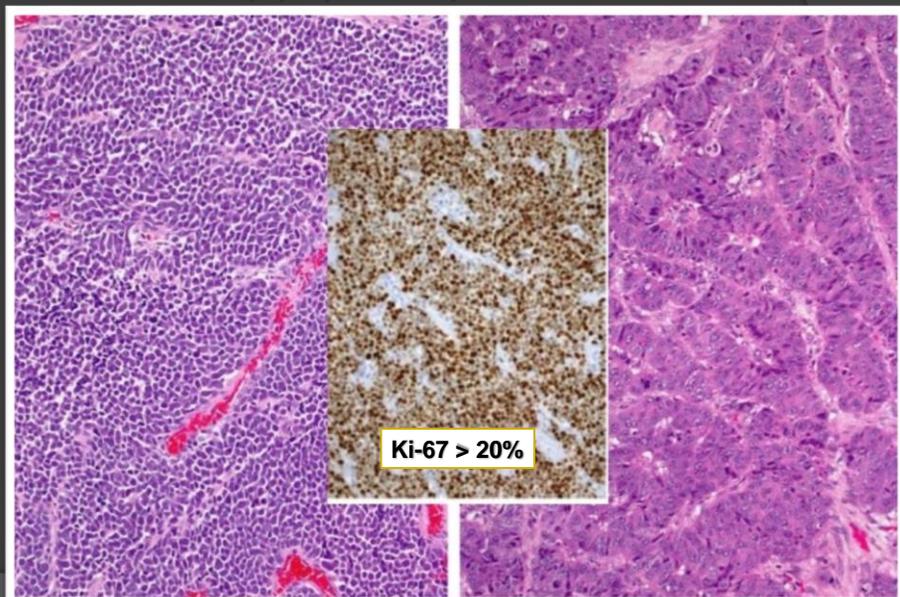
Морфология высокодифференцированных НЭО



Морфология низкодифференцированных НЭО



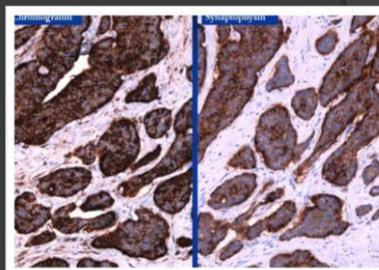
Морфология низкодифференцированных НЭО



Иммуногистохимические маркеры

Эндокринные клетки в желудочно-кишечном тракте, панкреатобилиарных путях и НЭО экспрессируют нейроэндокринные маркеры:

- synaptophysin,
- chromogranin A,
- CD56/NCAM1,
- Leu7/B3GAT1,
- protein gene product 9.5 (PGP9.5)
- Neuronspecific enolase (NSE).

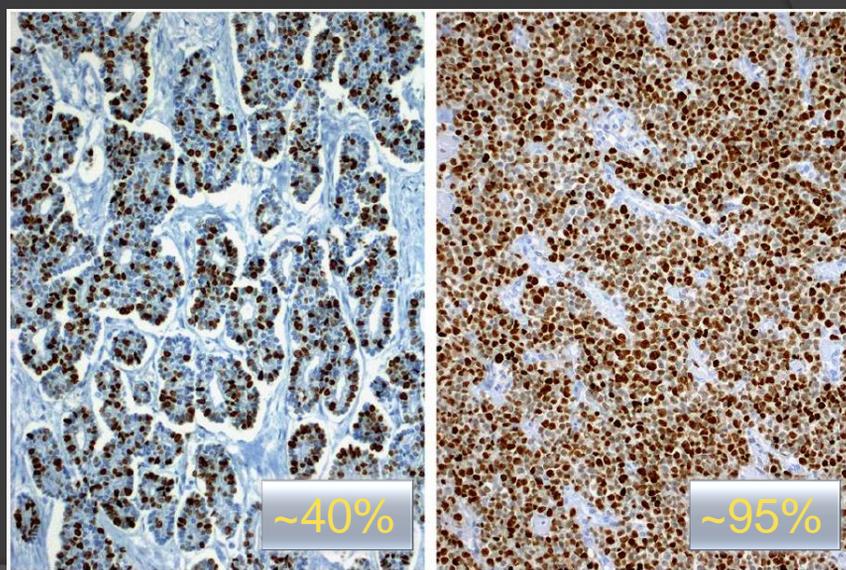


- Синаптофизин является наиболее чувствительным маркером нейроэндокринных, в то время как хромогранин А является наиболее специфичной. Поэтому, только синаптофизин и хромогранин А рекомендуется для использования в рутинной практике.
- другие нейроэндокринные маркеры, такие как Leu7, и NSE, не рекомендуется из-за их низкой специфичности.

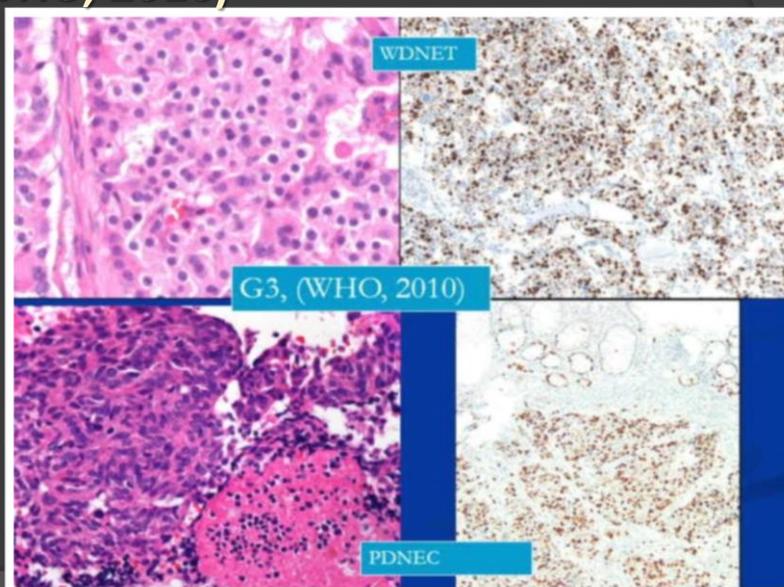
Другие иммуногистохимические маркеры

- Большинство опухолей желудочно-кишечного тракта экспрессирует **CDX2**.
 - ★ этим же свойством обладают некоторые опухоли происходящие из поджелудочной железы.
- Некоторые транскрипционные факторы, такие как **ISL-1** (Insulin gene enhancer protein), **PDX1** (pancreatic and duodenal homeobox 1), и **PAX8** обладают специфичностью к опухолям из поджелудочной железы.
- Включение маркеров **CDX2**, **ISL-1** (или **PDX1**), и **TTF-1** в диагностические панели может помочь установить первичный источник опухоли при метастатическом поражении,
 - ★ однако, некоторые исследования сообщают, что эти маркеры могут также экспрессироваться в нейроэндокринных опухолях других первичных локализаций.
- Сверхэкспрессия **BCL2**, потеря экспрессии **RB** (белок ретинобластомы) и аномальная экспрессия **p53** (либо полная потеря, либо избыточная экспрессия) характерны для низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей (NEC).

Что не так с Ki-67?



Нейроэндокринные образования, G3 (WHO, 2010)



Новая классификация опухолей органов нейроэндокринной системы

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10
Edited by Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index [†]	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF

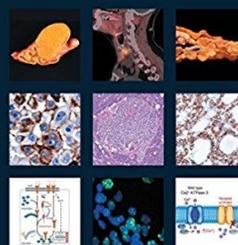
Poorly differentiated NENs	Ki67index [†]	Mitotic index
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

[†] Ki67 index is based on at least 500 cells in areas of higher nuclear labeling ("hot spots" mitoses in 50 high power fields (HPF, 0.2mm²) in areas of higher density and expressed p10 HPF (2.0 mm²); the final grade based on which ever index (mitotic rate or Ki67) places tumor in the highest grade category. For assessing Ki67, casual visual estimation ("eyeballing") is not recommended; manual counting of printed images is suggested (25412850).

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert T. Osamura, Günter Klöppel, Jean Rosai



Классификация ВОЗ нейроэндокринных образований, 2010г.

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	Ki67index [†]	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	≤ 2 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF

Poorly differentiated NENs	Ki67index [†]	Mitotic index
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	>20 %	>20/10 HPF

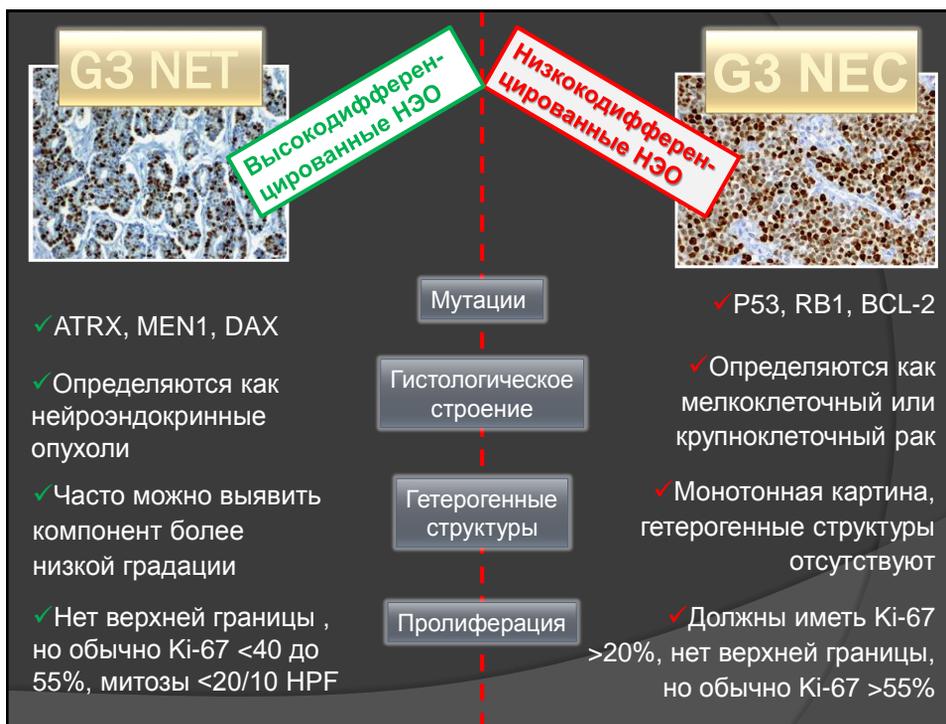
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

**"NET G3" has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

Классификация ВОЗ нейроэндокринных образований, 2017г.

Well differentiated NENs	Ki67index*	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)		

- Изменение порога Ki-67 между G1 и G2.
- Разделение опухолей с Ki-67 > 20% на высокодифференцированные опухоли (G3 NETS) и низкодифференцированные карциномы (G3 NECS)
- MANEC (смешанная адено-нейроэндокринная карцинома) стала MENEN/MINEN (смешанное нейроэндокринно-нечендрокринное новообразование)
- Введены рекомендации по подсчету и интерпретации Ki-67



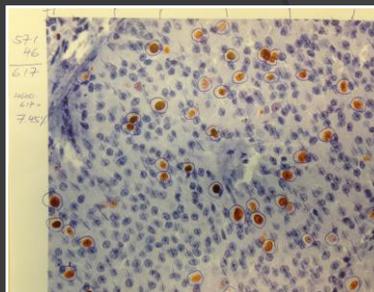
Концепция *MINEN/MENEN*

Смешанное нейроэндокринно-неэндокринное новообразование – MINEN/MENEN

- Смешанное новообразование с компонентами неэндокринной карциномы (в основном, протоковой аденокарциномы или ацинарно-клеточная карцинома, может быть, плоскоклеточным раком и т.д.) в сочетании с нейроэндокринным новообразованием.
- Обычно оба компонента - злокачественные карциномы (G3), но иногда один из двух или обоих компонентов может принадлежать к категории G1/G2. Каждый компонент градируется отдельно.
- Чтобы претендовать на MENEN, каждый компонент должен составлять не менее 30% популяции опухолевых клеток.
- Нейроэндокринные карциномы с рассеянными нейроэндокринными клетками, выявленными иммуногистохимически, не подпадают под это определение и должны называться «Нейроэндокринная карцинома с нейроэндокринным компонентом».

Рекомендации к оценке Ki-67

- Исследуются не менее 500 клеток в 50 больших полях зрения (HPF=0,2 мм²).
- Ki-67 оценивают в «горячих точках», то есть в местах наибольшей концентрации окрашенных ядер.
- Выбирают 10 больших полей зрения (2 мм²), подсчитывают процент окрашенных клеток.
- Округляют вверх или вниз до ближайшего целого числа.
- При противоречии митотической активности и уровня Ki-67 используется показатель, соответствующий более высокой градации опухоли (часто это уровень Ki-67).
- Не рекомендовано подсчитывать Ki-67 «на глаз». Для подсчёта предложено использовать ручной подсчет по распечатанным изображениям.



Рекомендации по составлению патологоанатомического заключения при исследовании нейроэндокринных опухолей

- ⦿ Определить локализацию, размер, распространение и гистологический тип опухоли
- ⦿ Определить степень дифференцировки (включая пролиферативный индекс Ki-67)
- ⦿ Описать наличие других важных для прогноза гистологических признаков:
 - многофокусность поражения
 - некроз опухоли (кроме ишемического)
 - наличие сосудистой и периневральной инвазии
 - наличие метастазов в лимфатических узлах
- ⦿ Определить стадию TNM
- ⦿ Оценить границы резекции
- ⦿ Определить гормональную активность (если присутствует)
- ⦿ По запросу оценивать прогностические или другие факторы, используемые для проведения таргетной терапии (рецепторы соматостатина, молекулы пути mTog, другие целевые ферменты).

ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification



Сколь бы сложной ни казалась
проблема на первый взгляд, она,
если правильно к ней подойти,
окажется еще более сложной.
Пол Андерсон

Юбилейная научно-практическая конференция
310 лет анатомическому театру
Московского госпиталя
(ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России)

