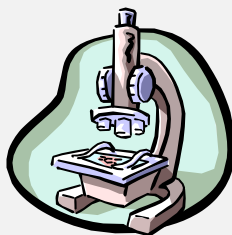




НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННЫХ
ОРГАНОВ»
Г. МОСКВА, 1 НОЯБРЯ 2019 ГОДА

проф. Гуревич Лариса Евсеевна

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И КОНЦЕПЦИЯ ЕЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ



Нейроэндокринные опухоли

могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки

- органах пищеварительного тракта (60,9%)
- легких (27,4%)

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, Modlin I.M. et al., 2007)

- тимусе
 - молочной и щитовидной железах
 - почках
 - яичниках
 - простате
 - коже
- и других органах

в сумме 88,3%

?

Долгие годы большинство НЭО не относили к злокачественным опухолям, что оказалось большим заблуждением.

Roxanne Nelson. *Dramatic Jump in Incidence of NETs Over Past 4 Decades*. BSN, RN. *JAMA Oncology*, 27, 2017.

«Драматический скачок в распространении НЭО за последние 4 десятилетия»

Dasari et al. (2017 г) проанализировали 64 971 случаев НЭО:

- * число НЭО всех локализаций постоянно увеличивается: от 15-кратного увеличения НЭО желудка до 2-кратного - НЭО слепой кишки.
- * в возрастной группе 50-64 лет заболеваемость за это время увеличилась в 8 раз, в более молодых возрастных группах - в 3 раза

(Dasari et al. *JAMA Oncol.*, 2017, E1-E8)

3

Эпидемиология нейроэндокринных опухолей

Число новых случаев НЭО:

В США: 6,98/100,000/в год²

В Европейском союзе: 2,6/100,000/год³

В настоящее время в РФ число выявляемых случаев НЭО составляет 0,11 на 100.000⁴

- Ежегодно в России должно выявляться 7,500-12 000 вновь заболевших с НЭО
- На учете должно состоять около 50,000 пациентов с НЭО (по данным на 2015 г)⁵

1. Aaron I.V. Vinik et al. *Neuroendocrine tumors. A comprehensive guide to diagnosis and management*. Hand book, Inter Science Institute, 2012
 2. Dasari et al., *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342.
 3. Zvan et al., *Eur J of Cancer*, 2013; 49: 2565- 2578.
 4. По данным регистра МОПНЭО, 2017г.
 5. *Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения.* Пол. ред. Проф. Горбуновой В.А. Изд дом Кодекс, 2015.

Проблема диагностики НЭО по данным международного опроса 1928 пациентов с НЭО¹

✓ Среднее время от проявления заболевания до постановки диагноза по данным опроса пациентов составило **52 месяца**.

✓ **29%** пациентов потребовалось **более 5 лет** для постановки правильного диагноза

✓ **58%** пациентов на момент постановки диагноза **имели метастазы**

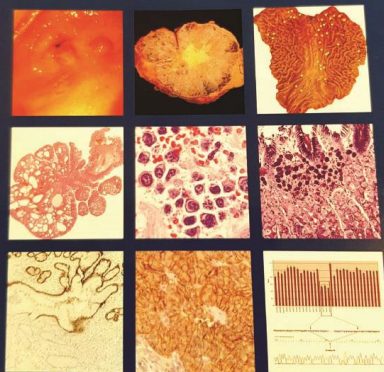
✓ В среднем пациенты посетили **6,2 специалиста** здравоохранения и осуществили **11,8 визитов** к специалистам до постановки диагноза НЭО



1. S. Singh. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. Journal of Global Oncology V.3 (1), 2017

Digestive System Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



World Health Organization

WHO Classification of Tumours, 5th Edition, 2019

В классификации ВОЗ 2019 года «Опухоли пищеварительной системы» представлена универсальная классификация нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатической системы.

Эта классификация предназначена для стандартизации постановки диагноза и Grade НЭО.

Основные принципы новой классификации:

- Деление **всех НЭО на 2 основные группы**: высокодифференцированные и низкодифференцированные опухоли, или нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы (НЭО и НЭК).
- **Высокодифференцированные опухоли всех локализаций делятся на 3 группы: ВД НЭО Grade 1, Grade 2 и Grade 3.**
- Основанием для определения Grade является митотическая и пролиферативная активность клеток опухоли (митотический индекс и средний индекс Ki67).
- Низкодифференцированные НЭК делятся на 2 основные подгруппы: мелкоклеточные и крупноклеточные НЭК. **Grade 3 для НЭК больше не используется**, т.к. они по определению являются низкодифференцированными опухолями Grade 3. Это поможет не путать с ВД НЭО Grade 3.
- В классификацию НЭО также включены **смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные опухоли (MiNEN)**, каждый из компонентов которых составляет не менее 30% ткани опухоли. Обычно они представлены НЭК с аденокарциномой (MANEC) или с плоскоклеточным раком. Очень редко встречаются смешанные опухоли, в которых сочетаются ВД НЭО компонент с не-нейроэндокринным компонентом.

Унифицированная классификация и критерии градирования НЭО ЖКТ и гепатопанкреатической системы (ВОЗ, 2019 г)

Терминология	Дифференцировка	Grade	Митотическая активность (МТ/мм ²)	Индекс Ki67
НЭО G1 НЭО G2 НЭО G3	ВД	низкий умеренный высокий	Менее 2 2-20 Более 20	Менее 3 3-20 Более 20
НЭК: МК НЭК КК НЭК	НД	высокий	Более 20 Более 20	Более 20 Более 20
MiNEN	ВД или НД	вариабельный	вариабельный	вариабельный

Сравнение классификаций НЭО ЖКТ

ВОЗ, 1980	ВОЗ, 2000	ВОЗ, 2010	ВОЗ, 2019
1. I. Карциноид	1. Высокодифференцированная эндокринная опухоль (ВДЭО) 2. Высокодифференцированная эндокринная карцинома (ВДЭК) 3. Низкодифференцированная эндокринная карцинома/мелкоклеточная карцинома (НЭК)	1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) G1 (карциноид) 2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) G2 3. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК) G3 крупноклеточная НЭК мелкоклеточная НЭК	1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) НЭО G1 НЭО G2 НЭО G3 2. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК): МК НЭК КК НЭК
1. II. Мукокарциноид 2. III. Смешанные типы карциноид-аденокарцинома	4. Смешанная экзокринно-эндокринная карцинома (MANEC)	4. Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC)	3. Смешанная нейроэндокринно-не-нейроэндокринная карцинома (MiNEN)
1. IV. Псевдоопухолевые поражения различных	5. Опухолеподобные поражения (ОПП)	5. Гиперпластические и пренеопластические поражения	категория отсутствует

Классификации НЭО ПЖ (Классификация опухолей эндокринных органов, ВОЗ, 2017 г)

Дифференцировка	Митотический индекс	Индекс Ki67 (%)
Высокодифференцированные НЭО ПЖ		
НЭО ПЖ G1	<2	<3
НЭО ПЖ G2	2-20	3-20
НЭО ПЖ G3	>20	> 20
Низкодифференцированные НЭК ПЖ		
НЭК ПЖ G3: Мелкоклеточный вариант Крупноклеточный вариант	>20	>20
Смешанные нейроэндокринно-не-нейроэндокринные опухоли (MiNEN)		

НЭО пищевода**ICD-O code:**

8240/3 - НЭО NOS
8246/3 - НЭК NOS
8154/3 – MiNEN

Подтипы:

НЭО G1 (8240/3)
НЭО G2 (8249/3)
НЭО G3 (8249/3)
КК НЭК (8013/3)
МК НЭК (8041/3)
Смешанные МК НЭК – АК (8045/3)
Смешанные МК НЭК – ПКР (8045/3)

НЭО толстой и прямой кишки**ICD-O code:**

8240/3 - НЭО NOS
8246/3 - НЭК NOS
8154/3 – MiNEN

Подтипы:

НЭО G1 (8240/3)
НЭО G2 (8249/3)
НЭО G3 (8249/3)
L-клеточная опухоль (8152/3)
РР/РУУ–продуцирующая опухоль (8152/3)
Энтерохромаффинно-клеточный карциноид (8241/3)
Серотонин-продуцирующий карциноид (8241/3)
КК НЭК (8013/3)
МК НЭК (8041/3)

НЭО желудка (8240/3)**ICD-O code:**

8240/3 - НЭО NOS
8246/3 - НЭК NOS
8154/3 – MiNEN

Подтипы:

Гистамин-продуцирующие энтерохромаффинно-клеточные (ECL-клеточные) НЭО

Тип 1 ECL-клеточные) НЭО (8242/3)
Тип 2 ECL-клеточные) НЭО (8242/3)

Тип 3 НЭО

НЭО G1 (8240/3)
НЭО G2 (8249/3)
НЭО G3 (8249/3)

Соматостатин-продуцирующие НЭО – (8156/3).

Гастрин-продуцирующие G-клеточные НЭО (8153/3)

Серотонин-продуцирующие энтерохромаффинно-клеточные (ECL-клеточные) НЭО (8156/3)

НЭК желудка (8246/3)

КК НЭК (8013/3)

МК НЭК (8041/3)

Смешанные НЭ-не НЭ опухоли (MiNEN) (8154/3)

Смешанные НЭК – АК, или МАНЭК (8244/3)

Смешанные **АК-НЭО** (8244/3)

11

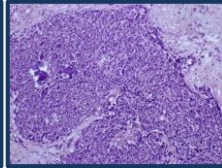
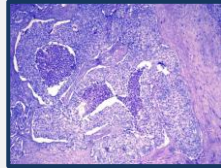
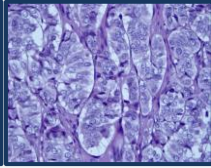
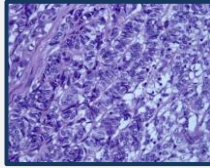
ВД НЭО обычно имеют четкое органоидное строение (островки, гнезда, ленты, трабекулы, и др.), мономорфные ядра с крупно гранулированным хроматином, немногочисленные митозы, некрозы встречаются редко.

НД НЭК имеют менее четкую гистологию, часто растут в виде солидных плохо оформленных пластов, имеют плотно округлые или вытянутые ядра, мелко гранулированный хроматин и неразличимые (при МК НЭК) или четко различимые ядрышки (КК НЭК); инвазия сосудов, нервов; многочисленные митозы, в том числе патологические, часто обширные некрозы.

12

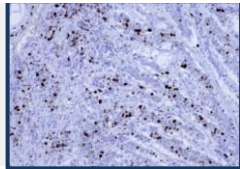
Гистологические, иммунофенотипические и генетические особенности, позволяющие дифференцировать **НЭО ПЖ G3** и **НЭК ПЖ**

Орган	Тип	Ki67	p53	TP53	RB1	SSR2A	ATRX	DAXX
ПЖ	ВД НЭО (NET) G3	21-36	0	0	0	78	11	33
ПЖ	НД НЭК (NEC) G3	21-90	75	67	45	8	0	0

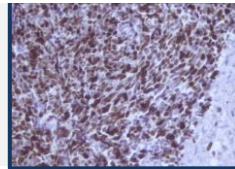


Высокодифференцированная морфология ВД НЭО (NET) G3

Низкодифференцированная морфология НД НЭК (NEC) G3

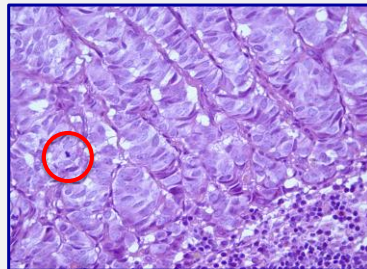
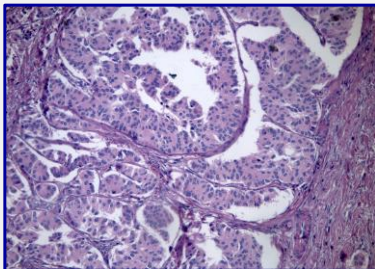
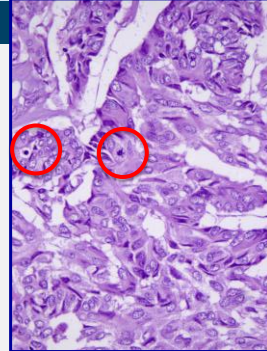
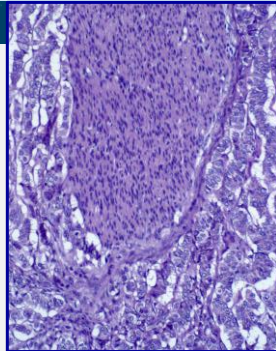
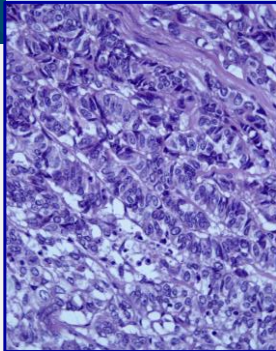


← Ki67 →

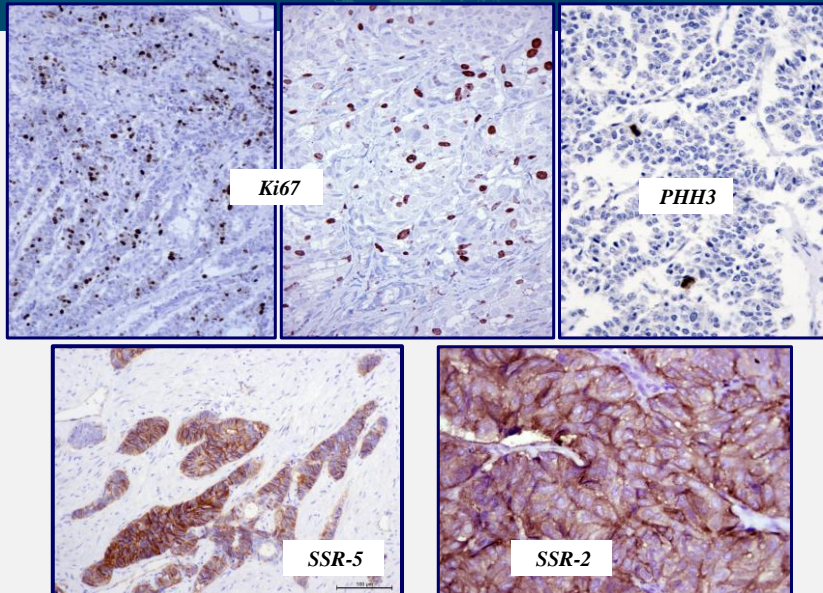


Konukiewicz B. et al. *Mod Pathol* (2017), 30 (4) , p.587-598; Yachida et al. *Am J Surg Pathol* (2012), 36, 173

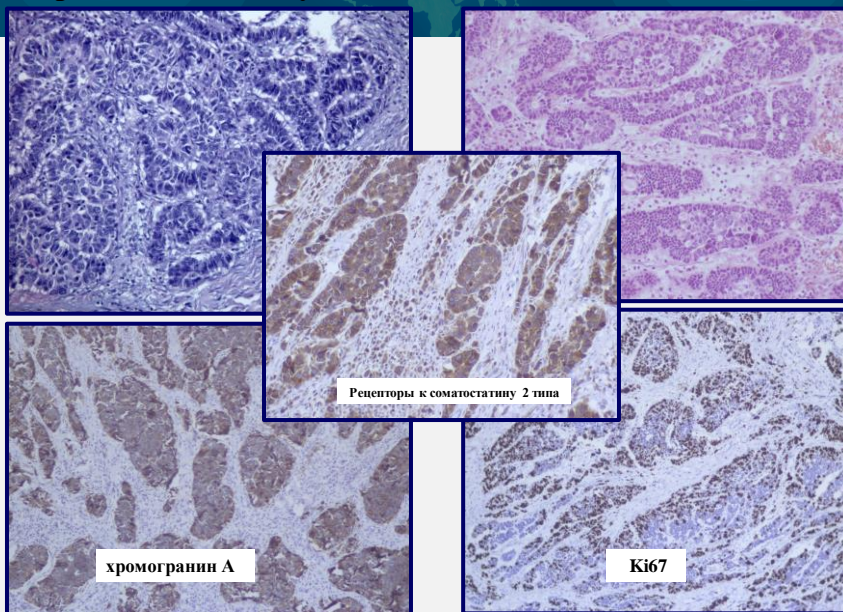
Высокодифференцированные НЭО ПЖ Grade 3



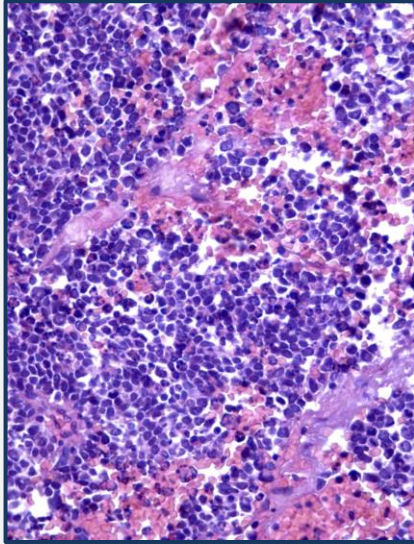
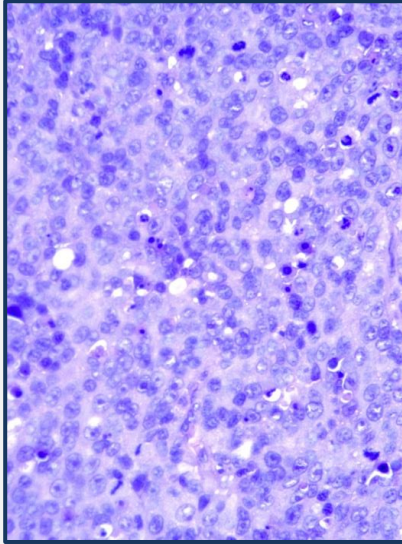
Высокодифференцированные НЭО ПЖ Grade 3



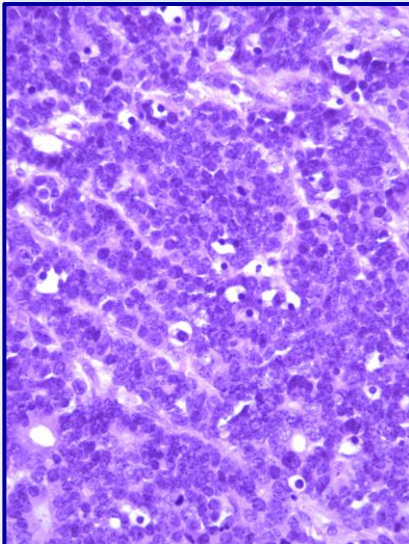
НЭО желудка Grade 3 (раньше такие опухоли оценивали как НЭК Grade 3)



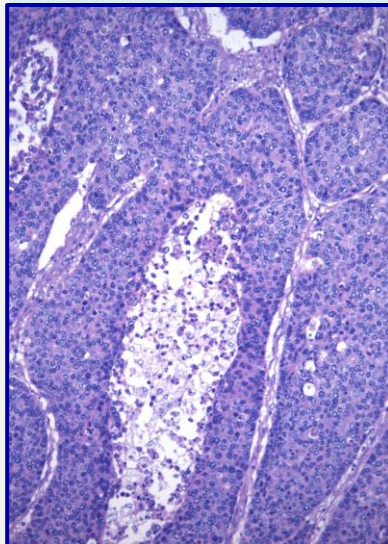
**Особенности строения ядер низкодифференцированных НЭЖ:
крупноклеточный и мелкоклеточный варианты**



КК НЭЖ: многочисленные митозы



МК НЭЖ: некрозы

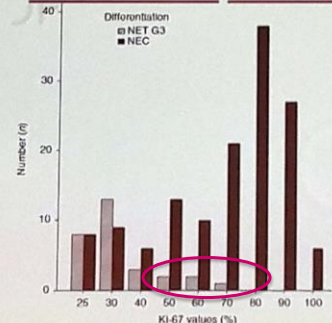




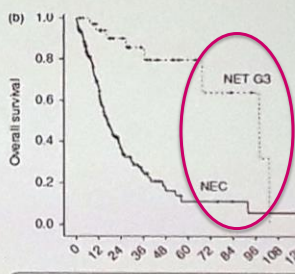
Диагноз крупноклеточных нейроэндокринных карцином и крупноклеточных низкодифференцированных не-эндокринных раков этих органов без иммуногистохимического исследования поставить нельзя!!

NEN G3 are not all the same Distinct prognosis in NETG3 and NEC

Neuroendocrine neoplasm	Morphology (differentiation)	Grading G1-G3 (Ki-67 index in %)	Abbreviation
Neuroendocrine tumor Grade 1	Well-differentiated	G1 ($\leq 2\%$)	NET G1
Neuroendocrine tumor Grade 2	Well-differentiated	G2 (3-20%)	NET G2
Neuroendocrine tumor Grade 3	Well-differentiated	G3 (>20%)	NET G3
Neuroendocrine carcinoma	Poorly-differentiated (large or small cell)	G3 (>20%)	NEC



Heetfeld et al
Endocrine-Related Cancer
Q015) 22, 657-664



**ORR with Platinum-Etoposide
NETG3 vs NEC: 17 vs. 35%**

В клинической перспективе разграничение между НЭО Grade 3 и НЭК имеет очень важное значение.

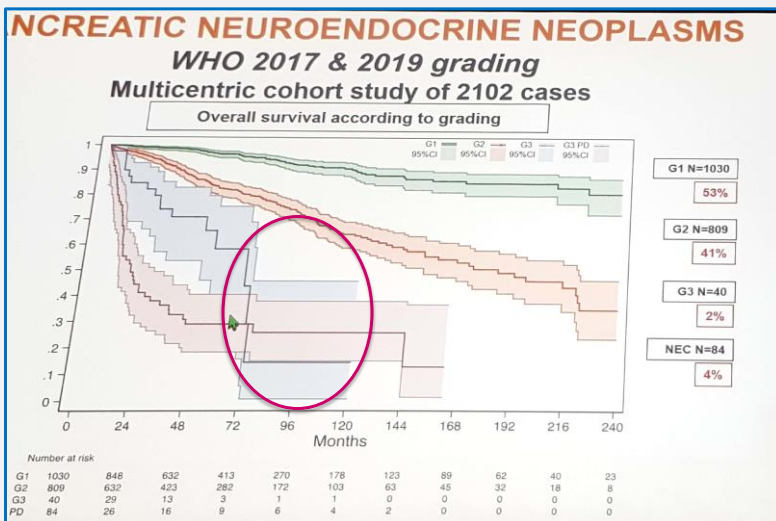
Раньше уже была выявлена подгруппа пациентов с «НЭК», которые **в соответствии с последней классификацией ВОЗ относят к НЭО Grade 3**, которые, хотя и не отвечали на лечение препаратами платины, но жили существенно дольше, чем другие пациенты с НЭК.

Общий ответ НЭК на лечение ХТ препаратами платины позволяет использовать эти препараты для лечения НЭК любой анатомической локализации

21

The new WHO classification of digestive NENs and WHO-IARC framework for future NEN classification.

Guido Rindi, Italy. (31st European Congress of Pathology. 7-11 September 2019, Nice, France).



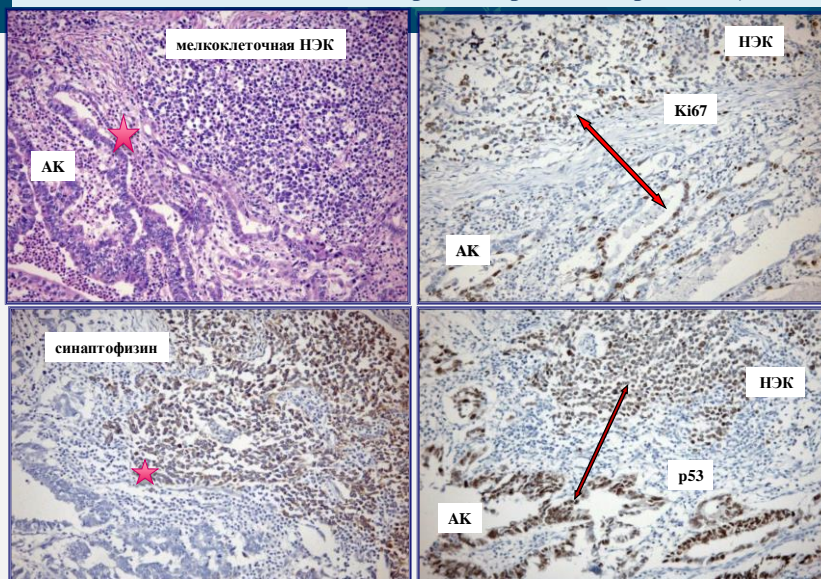
22

ТИПЫ MiNEN (классификация ВОЗ, 2019)

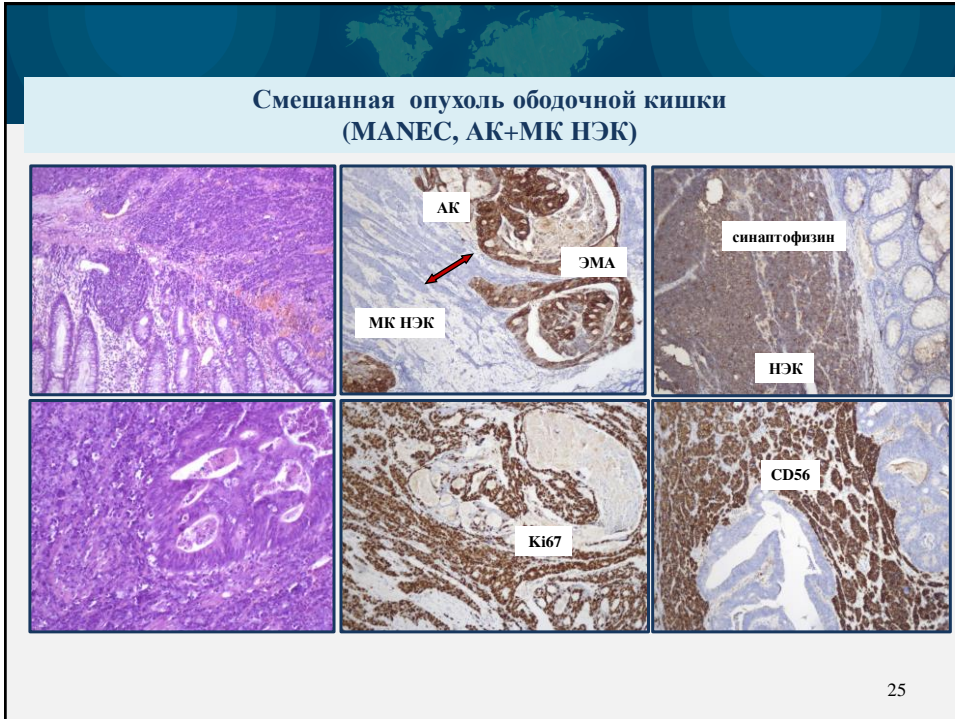
Пищевод и пищеводно-желудочный переход	Толстая и прямая кишка
Смешанный ПКР-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC) Смешанная АК-НЭО	Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC) Смешанная АК-НЭО
Желудок	Анальный канал
Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC) Смешанная АК-НЭО	Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC)
Тонкий кишечник и ампулярная зона	Печень
Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC)	Смешанная гепатоцеллюлярная карцинома-НЭК Смешанная холангиокарцинома-НЭК
Аппендикс	Желчный пузырь и печеночные протоки
Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC) Смешанная АК-НЭО	Смешанная АК-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC)
	Поджелудочная железа
	Смешанная протоковая карцинома-НЭК (МК НЭК или КК НЭК) (MANEC) Смешанная АК-НЭО Смешанная ацинарно-клеточная карцинома-НЭК Смешанная ацинарно-клеточная карцинома- протоковая карцинома-НЭК

23

Смешанная аденонейроэндокринная опухоль желудка (MANEC) (АК+мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома)

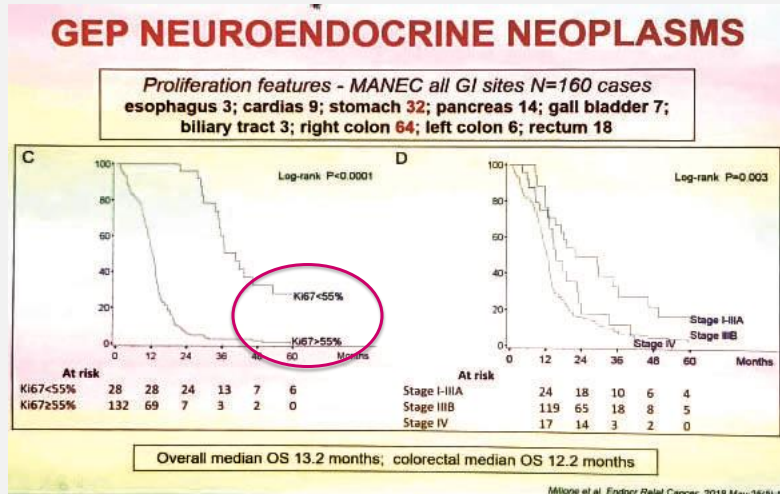


24



The new WHO classification of digestive NENs and WHO-IARC framework for future NEN classification.

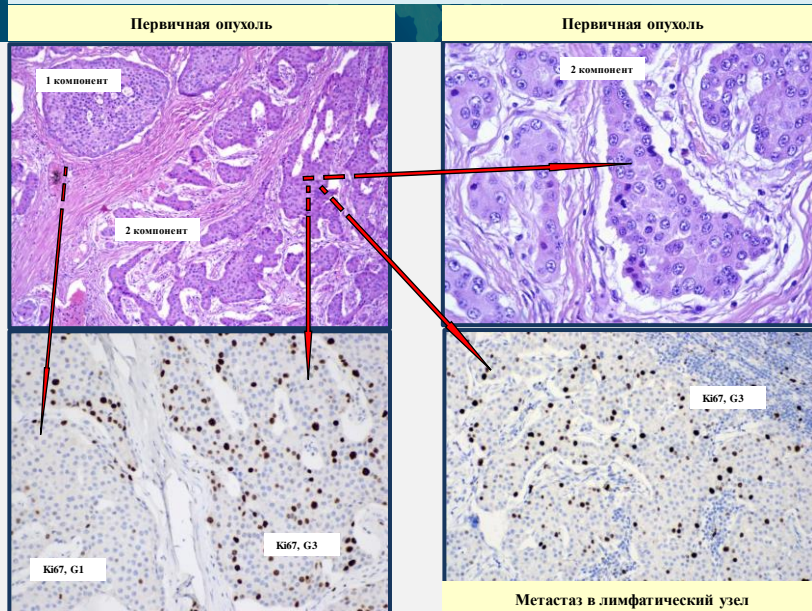
Guido Rindi, Italy (31st European Congress of Pathology, 7-11 September 2019, Nice, France).



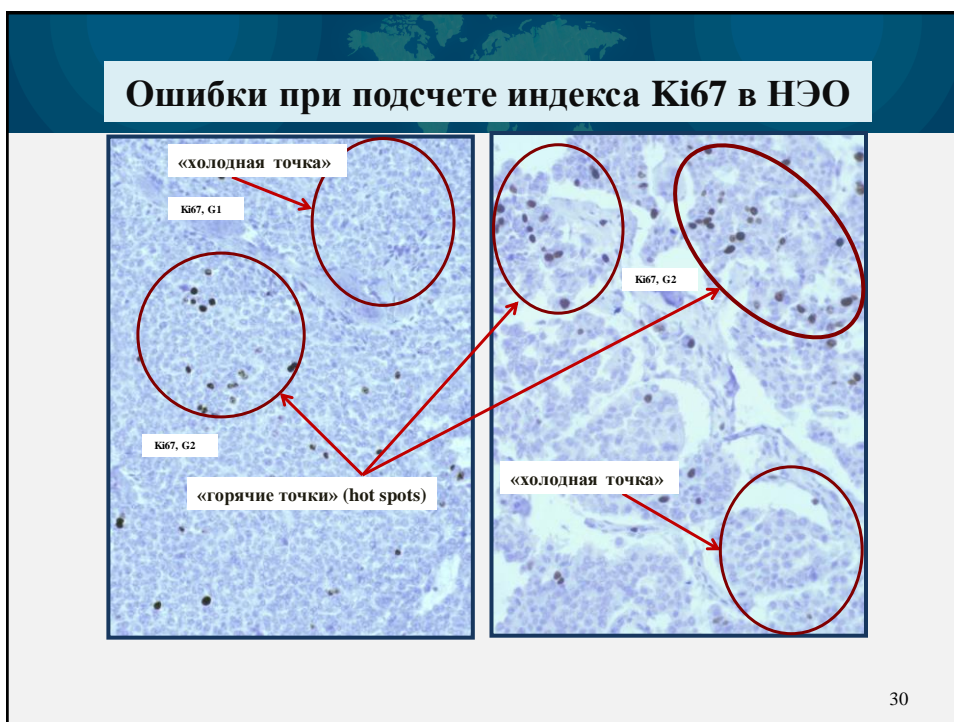
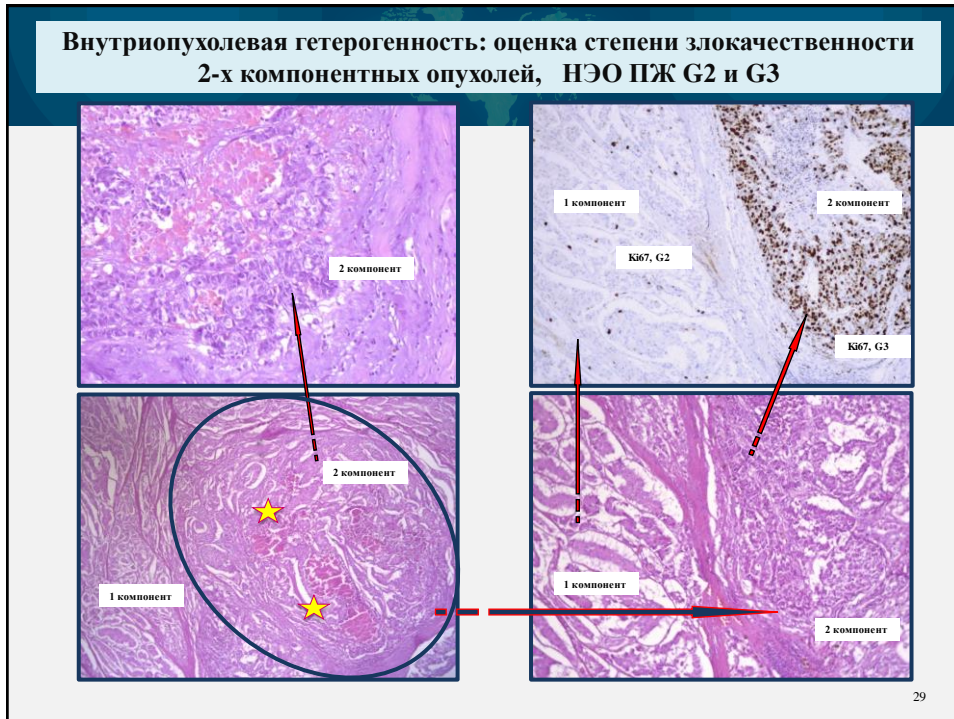
Гетерогенность опухолей

27

Внутриопухолевая гетерогенность: ВД НЭО желудка G1 и G3



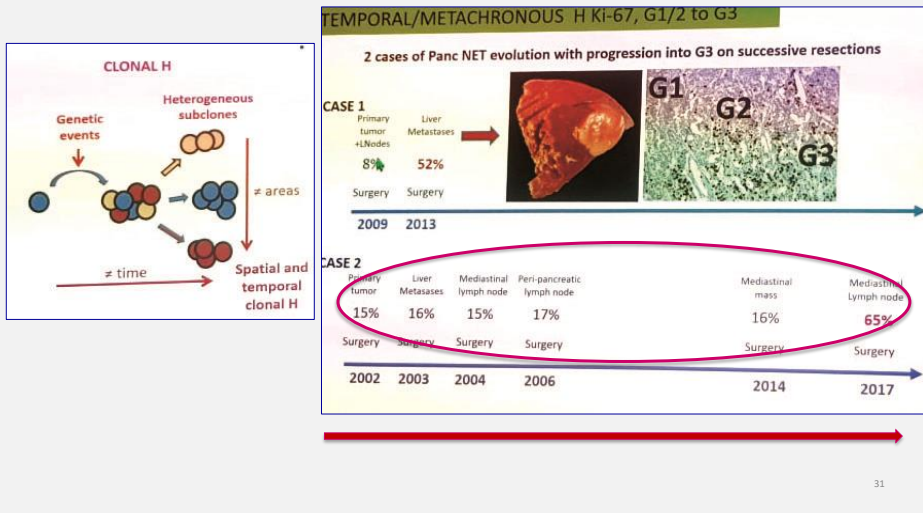
28



Tumor heterogeneity and progression in NENs.

Anne Couvelard, France (31st European Congress of Pathology, 7-11 September 2019, Nice, France).

В индивидуальных НЭО может наблюдаться прогрессия Grade в как в первичной опухоли, так и на разных стадиях прогрессирования заболевания (первичная опухоль по сравнению с метастазами).

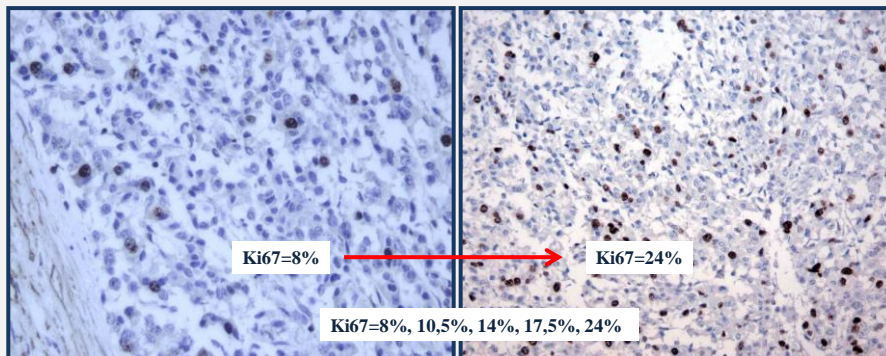


Изменение пролиферативной активности высокодифференцированных НЭО ПЖ при прогрессировании и под воздействием терапии

Пациентка С. Опухоль ПЖ удалена в 2006 г. Индекс Ki67=8%.

Метастазы в печень удалены через 2, 3, 5 и 6 лет;

при этом индекс Ki67 в метастазах постепенно увеличивался: 8%-10,5%-14%-17,5%-24%, соответственно: G2 → G3



Modern Pathology (2018) 31:1770–1786
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>



ARTICLE



A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal

Guido Rindi¹ · David S. Klimstra² · Behnoush Abedi-Ardekani³ · Sylvia L. Asa⁴ · Frederik T. Bosman⁵ · Elisabeth Brambilla⁶ · Klaus J. Busam² · Ronald R. de Krijger⁷ · Manfred Dietel⁸ · Adel K. El-Naggar⁹ · Lynnette Fernandez-Cuesta² · Günter Klöppel¹⁰ · W. Glenn McCluggage¹¹ · Holger Moch¹² · Hiroko Ohgaki³ · Emad A. Rakha¹³ · Nicholas S. Reed¹⁴ · Brian A. Rous¹⁵ · Hironobu Sasano¹⁶ · Aldo Scarpa¹⁷ · Jean-Yves Scoazec¹⁸ · William D. Travis² · Giovanni Tallini¹⁹ · Jacqueline Trouillas²⁰ · J. Han van Krieken²¹ · Ian A. Cree³

Received: 22 May 2018 / Revised: 14 June 2018 / Accepted: 14 June 2018 / Published online: 23 August 2018
 © The Author(s) 2018. This article is published with open access

Abstract

The classification of neuroendocrine neoplasms (NENs) differs between organ systems and currently causes considerable confusion. A uniform classification framework for NENs at any anatomical location may reduce inconsistencies and contradictions among the various systems currently in use. The classification suggested here is intended to allow pathologists and clinicians to manage their patients with NENs consistently, while acknowledging organ-specific differences in classification criteria, tumor biology, and prognostic factors. The classification suggested is based on a consensus conference held at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in November 2017 and subsequent discussion with

Действующие в настоящее время морфологические классификации нейроэндокринных новообразований различных систем органов используют ряд специфических для разных локализации терминологий и критериев.

Единый принцип классификации для НЭО любой анатомической локализации позволил бы унифицировать ее, ликвидировать путаницу; облегчит патологам и клиницистам ведение своих пациентов с подобными опухолями и позволит правильно оценивать и сравнивать результаты лечения, независимо от их локализации.

Эксперты предложили делить все нейроэндокринные опухоли на 3 основные семейства:

1. Высоко дифференцированные эпителиальные нейроэндокринные опухоли и использовать для них термин «нейроэндокринная опухоль (НЭО)»;
2. Низко дифференцированные эпителиальные нейроэндокринные опухоли и использовать для них термин «нейроэндокринная карцинома (НЭК)».
3. Не эпителиальные нейроэндокринные опухоли: «параганглиомы/феохромоцитомы»

Ключевые принципы будущей унифицированной классификации НЭО:

1. Морфология является фундаментальной основой для этой классификации, которая для некоторых локализаций обусловлена базовыми изменениями в геноме.
2. Новый подход может сформировать основу для следующего поколения классификаций НЭО и позволит установить генетические особенности возникновения опухолей различной локализации и разработки индивидуализированной терапии.
3. Между НЭО различной локализации имеются специфические различия, которые имеют решающее значение и для правильной диагностики, и для клинического ведения пациентов.

- ❖ НЭО легких в настоящее время классифицируют на типичные и атипичные карциноиды и опухоли высокой степени злокачественности – КК НЭК и МК НЭК.

Типичный карциноид и атипичный карциноиды - это высоко дифференцированные опухоли, что соответствует НЭО G1 и 2, в классификации НЭО ЖКТ и ПЖ.

В настоящее время идет работа по выделению из НЭО легких НЭО G3, сейчас они условно называются «супер-карциноиды».

- ❖ Существуют органы, в которых **почти все опухоли являются ВД НЭО**: тонкая кишка, яичник, околощитовидная железа, гипофиз;
- ❖ в других органах **преобладают НЭК**: легкие, толстая кишка, кожа.

Гипофиз. Предложено классифицировать все нейроэндокринные опухоли гипофиза как **НЭО** (PitNET), а не аденомы или карциномы. Низко дифференцированные НЭК в гипофизе практически не встречаются.

НЭО щитовидной железы. Подавляющее большинство НЭО щитовидной железы составляет медулярный рак из С-клеток.

НЭО паращитовидной железы. Современная классификация включает высокодифференцированные аденомы, атипичные аденомы или карциномы (НЭО и НЭК); при этом низко дифференцированные и агрессивные НЭК этой локализации чрезвычайно редки и их диагностика очень трудна.

НЭО надпочечников и параганглиев

Когда НЭО находятся в мозговом веществе надпочечников, это феохромоцитомы, а при всех других локализациях их называют параганглиомами.


В соответствии с предлагаемой структурой классификации, все эти новообразования считаются высоко дифференцированными НЭО; при этом низко дифференцированные НЭО в надпочечниках или в параганглиях не встречаются.

По своему эмбриогенезу эти новообразования отличаются от других НЭО:

- 1) они не являются эпителиальными и, следовательно, **не экспрессируют цитokerатины;**
- 2) они экспрессируют фактор транскрипции **GATA-3;**
- 3) для них характерна экспрессия белка **S100** - в популяции sustentacularных (поддерживающих) клеток, окружающих гнезда опухолевых клеток.

По современным данным все феохромоцитомы и параганглиомы следует считать потенциально злокачественными опухолями!!!

Благодарю за внимание!



Проект: Поддержка диагностики нейроэндокринных опухолей в РФ

*АНО «Центр инноваций в здравоохранении «Развитие»
Ул. Крымский Вал, 3с2, Москва, Россия, 119049
тел.: +7 (495) 640 02 14/15, сайт: <http://raz-vit.com/>*

*Наталья Муева, руководитель отдела лабораторной диагностики,
тел.: +7 (968) 505-0165, e-mail: n.mueva@aston-health.com*

*Наталья Редька, руководитель направления,
тел.: +7 (985) 167-1038, e-mail: n.redka@aston-health.com*

*Виктория Карбушева, менеджер проектов,
тел.: +7 (964) 760-5470, e-mail: v.karbusheva@aston-health.com*