

Нэйроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017)

В.В. Делекторская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Владимировна Делекторская delektorskaya@yandex.ru

Четвертое издание классификации эндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованное в 2017 г., содержит существенные новые данные в разделе, посвященном панкреатическим нейроэндокринным новообразованиям (ПанНЭН). В данной редакции основные изменения базируются, главным образом, на новых молекулярных данных, а также на особенностях клинического поведения опухолей, выявленных за период, прошедший с момента выхода в 2010 г. классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы. В соответствии с новой классификационной схемой, представленной в разделе опухолей нейроэндокринной части панкреас, ПанНЭН включают злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН), которые называются панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО), и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин «панкреатический нейроэндокринный рак» (ПанНЭР). ПанНЭО далее разделяют с учетом пролиферативной активности на опухоли трех степеней злокачественности (Grade, G): G1 (<2 митозов на 10 HPF (high-power field, поле зрения при большом увеличении) и индекс Ki-67 <3 %), G2 (2–20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 3–20 %) и G3 (>20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 >20 %). Новая категория высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3 в данной редакции классификации ВОЗ введена впервые. ПанНЭР классифицируют как новообразования G3 и далее подразделяют на мелко-клеточный и крупноклеточный рак. В настоящем обзоре мы остановимся на новых характеристиках ПанНЭН и рекомендованных изменениях, касающихся их терминологии и классификации.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринный рак, новообразование, опухоль, рак, морфология, классификация, степень злокачественности, стадия

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-104-108

Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017)

V.V. Delektorskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The fourth edition of the World Health Organization (WHO) classification of endocrine tumors published in 2017 contains substantial new findings in the topics of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs). In this edition, major modifications are mainly based on new molecular knowledge as well as the clinical behaviour of these tumors accommodated since the previous 2010 classification of digestive tumors was published. According to the new classification scheme PanNENs include malignant well-differentiated neuroendocrine neoplasms (NENs), which are called pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs), and poorly differentiated NENs, which are called pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs). PanNENs further divided into three Grade (G) on the base of cell proliferation: G1 (<2 mitoses on 10 HPF (high-power field) and Ki-67 Index <3 %), G2 (2–20 mitoses on 10 HPF or Ki-67 Index 3–20 %), G3 (>20 mitoses on 10 HPF or Ki-67 Index >20 %). The new category NET G3 was first introduced in this edition of the WHO classification. PanNECs is classified as G3 neoplasms (>20 mitoses on 10 HPF or Ki-67 Index >20 %) and additionally divided into small cell NEC and large cell NEC. In this review we focus on some of the new features of PanNETs and recommended changes of their terminology and classification.

Key words: pancreas, neuroendocrine cancer, neoplasm, tumor, carcinoma, pathology, classification, grade, stage

Введение

Четвертая редакция классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эндокринных опухолей, опубликованная в 2017 г., содержит ряд дополнений в подходах к диагностике нейроэндокринных новообразований (НЭН) поджелудочной

железы [1]. Основные изменения базируются, главным образом, на новых молекулярных данных, а также на особенностях клинического поведения опухолей, выявленных за период, прошедший с момента выхода в 2010 г. классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы, которая включала кри-

терии для диагностики НЭН поджелудочной железы [2].

Панкреатические НЭН (ПанНЭН) представляют собой гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы (островков Лангерганса) [3, 4]. На их долю приходится примерно 2–5 % от числа опухолей поджелудочной железы, а частота развития составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения в год. При этом распространенность данной группы опухолей поджелудочной железы значительно увеличивается в последние 4 десятилетия, наиболее вероятно, благодаря постоянному расширению диагностических возможностей. Опухоли не демонстрируют различий в частоте развития в зависимости от пола пациентов и наблюдаются в разном возрасте с пиком выявляемости в 30–60 лет.

ПанНЭН имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями гистологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина, а также в большинстве случаев хромогранина А. Данная группа опухолей включает злокачественные высокодифференцированные НЭН, которые называются панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО) и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин «панкреатический нейроэндокринный рак» (карцинома) (ПанНЭР).

ПанНЭО являются в основном медленно растущими новообразованиями с показателями общей 5-, 10- и 20-летней выживаемости 33, 17 и 10 % соответственно. Хирургическая резекция опухоли значительно улучшает эти показатели. Напротив, при агрессивном и быстро растущем ПанНЭР продолжительность жизни пациентов редко превышает 1 год. ПанНЭО подразделяются на функционирующие и нефункционирующие новообразования. Опухоли, ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов, рассматривают как функционирующие (синдромальные) ПанНЭО. К ним относятся инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, VIPомы и другие более редкие новообразования. Нефункционирующие (несиндромальные) ПанНЭО не ассоциированы с клиническими синдромами гормональной гиперпродукции, но могут секретировать пептидные гормоны или биогенные амины в количестве, недостаточном для того, чтобы вызвать соответствующие симптомы и паранеопластические синдромы. Опухоли, имеющие диаметр <5 мм, обычно являются нефункционирующими и обозначаются как нейроэндокринные микроаденомы. По последним данным, нефункционирующие ПанНЭО составляют >60 % от числа всех ПанНЭН.

В 10–20 % случаев высокодифференцированные ПанНЭО могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия

1-го типа (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1), синдром фон Гиппеля–Линдау (von Hippel–Lindau, VHL), нейрофиброматоз 1-го типа (neurofibromatosis type 1, NF-1), туберозный склероз, глюкагон-клеточная дисплазия и неоплазия.

Для ПанНЭО характерны специфические генетические нарушения, такие как мутации генов *MEN1*, *DAXX* и *ATRX*, а также генов сигнального пути mTOR *TSC2*, *PTEN* и *PIK3CA*. Генетические нарушения в ПанНЭР значительно отличаются от тех, которые наблюдаются в ПанНЭО, и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RBI* и *CDKN2A (p16)*.

В классификацию ВОЗ (2017) включена новая информация в отношении основных категорий ПанНЭН, системы градации, а также стадирования этих опухолей.

Новые аспекты классификации нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы (Всемирная организация здравоохранения, 2017)

Классификация ВОЗ (2010) опухолей пищеварительной системы разделяет НЭН желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы на 2 группы на основании морфологии и уровня пролиферации: панкреатические (1) высокодифференцированные НЭН, обозначаемые как нейроэндокринные опухоли (НЭО) и (2) низкодифференцированные НЭН, обозначаемые как нейроэндокринный рак (карцинома) (НЭР). ПанНЭО далее разделяли с учетом пролиферативной активности на НЭО Grade 1 (G1) (<2 митозов на 10 HPF (high-power field, поле зрения при большом увеличении) и индекс Ki-67 ≤2 %), либо НЭО Grade 2 (G2) (2–20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 3–20 %). ПанНЭР классифицировали как новообразования Grade 3 (G3) (>20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 >20 %) и далее подразделяли на мелкоклеточный или крупноклеточный рак.

Классификация ВОЗ (2010) являлась функциональной и эффективно стратифицировала выживаемость ПанНЭН, но за время, прошедшее с момента ее публикации, было обнаружено, что некоторые ПанНЭН, имеющие гистологические характеристики ПанНЭО, демонстрируют индекс пролиферативной активности Ki-67 >20 %. Наиболее часто это наблюдается в метастазах в печени, которые развиваются в процессе опухолевой прогрессии. В соответствии с критериями классификации ВОЗ (2010) подобные опухолевые очаги должны быть диагностированы как ПанНЭР. Однако, несмотря на то что прогноз этих опухолей, как оказалось, хуже, чем у НЭО G2, их биологическое поведение тем не менее является менее агрессивным по сравнению с ПанНЭР. Кроме того, эти новообразования демонстрируют признаки, ассоциированные с ПанНЭО (например, экспрессию гормонов и гормональные синдромы), и не имеют генетических аномалий, характерных для ПанНЭР (например, изменений

экспрессии и мутаций генов *TP53* и *RBI*). Более того, результаты исследований, посвященных изучению течения заболевания у пациентов с диагнозом ПанНЭР согласно критериям классификации ВОЗ (2010), показали, что при 1-й линии платиносодержащей химиотерапии, которая используется для лечения низкодифференцированных ПанНЭР, пациенты, имеющие новообразования с индексом Ki-67 <55 %, хуже отвечают на терапию, но имеют лучшую выживаемость, чем больные с индексом Ki-67 ≥55 %.

На основании представленных данных классификация ВОЗ (2017) опухолей эндокринных органов в главе, посвященной НЭН поджелудочной железы, представляет новую категорию опухолей — ПанНЭО G3.

Новое в подходах к оценке основных категорий и уровня пролиферативной активности ПанНЭН. Новая категория ПанНЭН — ПанНЭО G3 — это опухоли, которые сохраняют высокодифференцированную гистологическую модель строения, не демонстрируют выраженную иммуногистохимическую экспрессию p53 и потерю RB, но имеют индекс Ki-67 >20 %. Верхнего порогового уровня митотического индекса или индекса пролиферации Ki-67 для НЭО G3 не установлено, но значения этих показателей обычно составляют ≤20 митозов на 10 HPF и ≤55 % соответственно. ПанНЭО G3 могут содержать компонент низкой степени злокачественности или быть обнаружены как метастазы у пациентов, которые ранее имели ПанНЭО G1 или G2. ПанНЭР G3 сохраняет показатель нижнего порогового уровня индекса Ki-67, равный 20 %, но демонстрирует низкодифференцированное гистологическое строение (мелкоклеточного или крупноклеточного типа), а также часто экспрессирует p53 и теряет RB, кроме того, для него характерно отсутствие экспрессии ISL1 и сохранение экспрессии DAXX и ATRX.

В таблице представлены основные категории НЭН поджелудочной железы с учетом дифференцировки и степени злокачественности в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2017).

Результаты исследований, проведенных на больших выборках пациентов, показали, что больные с диагнозом НЭО G1 и G2 имеют значительно более высокий риск прогрессирования заболевания, если в качестве порогового уровня индекса пролиферации Ki-67 используется показатель 5 % вместо 2 %. Однако пока не накопилось достаточно доказательств того, что данный более высокий пороговый уровень дает основание для изменения подходов к клиническому ведению пациентов, что не позволяет в настоящее время утвердить его новое значение.

Категория гиперпластических и пренеопластических поражений, включенная в классификацию ВОЗ (2010), была упразднена в новой, так как не были четко идентифицированы изменения, предшествующие ПанНЭН и ассоциированные со спорадическими новообразованиями. Эти изменения были четко описаны только в случаях MEN-1, синдрома VHL и глюкагон-клеточной дисплазии и неоплазии (ранее называемой глюкагон-клеточный аденоматоз).

Определение категории «панкреатическая нейроэндокринная опухоль (ПанНЭО)». Категория ПанНЭО — это высокодифференцированные НЭН низкой, промежуточной или высокой степени злокачественности, посторожденные клетками с минимальной или умеренной атипией. Опухоли демонстрируют органоидную модель строения, отсутствие некрозов и экспрессируют общие маркеры нейроэндокринной дифференцировки (диффузно и интенсивно синаптофизин, а также обычно хромогранин A) и панкреатические или эктопические гормоны (обычно интенсивно, но

Классификация Всемирной организации здравоохранения (2017) и градация панкреатических нейроэндокринных новообразований (ПанНЭН) поджелудочной железы

Классификация/Grade	Индекс пролиферации Ki-67, %	Митотический индекс
Высоккодифференцированные ПанНЭН: панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО)		
ПанНЭО G1	<3	<2
ПанНЭО G2	3–20	2–20
ПанНЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР)		
ПанНЭР G3	>20	>20
Мелкоклеточный тип		
Крупноклеточный тип		
Смешанные нейроэндокринные и ненейроэндокринные новообразования		

Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке ≥500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hotspots). Митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (high-power fields, HPF; 0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 мм²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

не всегда диффузно). На основании их пролиферативной активности ПанНЭО разграничивают по степени злокачественности как G1 (<2 митозов на 10 HPF и индекс Ki-67 <3 %), G2 (2–20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 3–20 %) и G3 (>20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 >20 %) (см. таблицу). В случаях наличия ассоциированного клинического гормонального синдрома ПанНЭО могут быть далее классифицированы как инсулинома, глюкагонома, соматостатинома, гастринома, VIPома, серотонинпродуцирующая опухоль (с карциноидным синдромом или без него), опухоль, продуцирующая адренокортикотропный гормон, и т. д.

Определение категории «панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР)». Категория ПанНЭР – это низкодифференцированные НЭН высокой степени злокачественности, построенные из атипичных мелких клеток или клеток промежуточного и крупного размера, которые экспрессируют общие маркеры нейроэндокринной дифференцировки (диффузно или слабо синаптофизин и слабо или фокально хромогранин А) и редко гормоны, но не демонстрируют экспрессию маркеров экзокринных гормонов (например, трипсина, химотрипсина и др.). С учетом уровня пролиферативной активности (>20 митозов на 10 HPF или индекс Ki-67 >20 %) их рассматривают как опухоли высокой степени злокачественности (G3), которые подразделяют на мелкоклеточный или крупноклеточный рак (см. таблицу).

Новое в терминологии смешанных новообразований. Другое изменение в 4-й редакции классификации ВОЗ (2017) относится к терминологии, которая используется для обозначения смешанных новообразований. Поскольку эти опухоли иногда бывают высокодифференцированными и могут содержать иной, чем аденокарцинома, ненейроэндокринный компонент, был введен термин «смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование», который заменил используемый ранее термин «смешанный аденонейроэндокринный рак».

Определение категории «смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование». К данной категории относятся смешанные новообразования с нейроэндокринным компонентом, комбинированным с ненейроэндокринным компонентом (часто с протоковой аденокарциномой или ацинарно-клеточной карциномой). Обычно оба компонента имеют высокую степень злокачественности (G3), однако иногда один или оба компонента могут иметь низкую степень злокачественности (G1 или G2). Поэтому, когда в составе опухоли выявляются разные морфологические компоненты, для каждого должна быть определена степень злокачественности с использованием соответствующей системы градации. Для того чтобы классифицировать опухоль как смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование, каждый компонент должен составлять ≥30 % общей популяции опухолевых клеток. Нейроэндокринный рак

с отдельными разрозненными нейроэндокринными клетками, выявляемыми при иммуногистохимическом исследовании, не соответствует этому критерию. Присутствие фокальной нейроэндокринной дифференцировки (<30 %) может быть отмечено, но не должно влиять на выбор диагностической категории. Смешанные новообразования являются, скорее, абстрактной категорией, чем отдельной нозологической единицей и требуют определения индивидуальных диагнозов, обозначающих конкретные клеточные компоненты (например, смешанный ацинарный нейроэндокринный рак, смешанный протоковый нейроэндокринный рак, смешанный ацинарный протоковый нейроэндокринный рак).

Новое в стадировании ПанНЭН. Система TNM-стадирования ПанНЭО, представленная в классификации ВОЗ (2017), соответствует 8-й редакции руководства по определению стадий злокачественных опухолей Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Commission on Cancer, AJCC)/Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control, UICC) и согласуется с классификацией TNM, разработанной Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [5, 6]. TNM-классификация ПанНЭР соответствует критериям для стадирования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [7].

Риск опухолевой прогрессии. Критерии, определяющие риск прогрессии ПанНЭН, включены в классификацию TNM и систему градации опухолей, которые представлены в новой редакции. Эти критерии имеют высокую надежность и статистическую значимость (особенно индекс пролиферации Ki-67) в плане предсказания прогноза течения конкретной опухоли. Однако для того чтобы определить исход заболевания, нередко требуется длительное клиническое наблюдение, особенно для ПанНЭО, так как метастазы могут появиться спустя много лет после резекции первичной опухоли. Прогностические иммуногистохимические маркеры, кроме Ki-67, представлены в научной литературе (например, CK19, KIT, CD99, CD44, RP, p27), однако их достоверность должна быть доказана в исследованиях, проведенных на больших выборках пациентов. Прогностические молекулярные маркеры для большинства ПанНЭН пока недоступны или находятся в процессе изучения.

Новые моменты морфологической классификации ВОЗ (2017):

- уточнена система градации ПанНЭО;
- введена новая категория НЭО G3;
- уточнены критерии для категорий НЭО/НЭР;
- введена категория «смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование» и уточнены ее диагностические критерии;

- обновлена классификация TNM (в соответствии с AJCC/UICC (2017) и ENETS).

Ключевые положения морфологического заключения (ВОЗ, 2017):

- диагноз ПанНЭН должен быть классифицирован как НЭО или НЭР на основании морфологического заключения и далее уточнен по степени злокачественности как G1, G2 или G3 в зависимости от уровня клеточной пролиферации;
- для резецированных образцов следует определять стадию TNM (по макроскопической оценке локализации, размеру опухоли и наличию метастазов);
- рекомендуется включать в заключение комментарии о возможном клиническом поведении опухоли;
- оценка эндокринной функциональной активности опухоли должна проводиться по специальному клиническому запросу.

Заключение

Таким образом, в обновленной классификации ВОЗ (2017) представлены и обсуждены характерные особенности различных категорий ПанНЭН, их пролиферативной активности и степени злокачественности, возможности использования биомаркеров, а также новые генетические нарушения и их потенциальная значимость для опухолей данного типа. Изменения в новой редакции включают: 1) новый подход к классификации ПанНЭН на основе системы градации; 2) изменение гистологической градации ПанНЭН с введением новой категории НЭО G3; 3) обновленную систему TNM-стадирования ПанНЭО; 4) новую терминологию и уточненные критерии для диагностики смешанных опухолей.

Представленные данные являются фундаментальным источником информации для патоморфологической классификации НЭН поджелудочной железы, а их практическое использование должно оставаться важным и необходимым условием правильного определения и построения морфологического диагноза.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2017.
2. Bosman F. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
3. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):143.
4. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol* 2014;25(1): 65–79.
5. Rindi G., Falconi M., Klersy C. et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *Natl Cancer Inst* 2012;16(104): 764–77.
6. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumours: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
7. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th edn. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer, 2017. Pp. 407–419.