

Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы

В.В. Делекторская

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

Контакты: Вера Владимировна Делекторская delektorskaya@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли образуют разнородную группу злокачественных эпителиальных новообразований, диагностика которых основывается на особенностях гистологической структуры и иммуногистохимического профиля. В классификации Всемирной организации здравоохранения (2010) для нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы были определены основные категории, номенклатура, критерии градации и стадирования. При этом накопленные данные демонстрируют ряд важных патоморфологических противоречий в подходе к классификации. В данном обзоре мы остановимся на некоторых общих особенностях нейроэндокринных новообразований, их классификации, морфологических и биологических различиях основных категорий, наиболее важных иммуногистохимических маркерах.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, морфология, иммуногистохимические маркеры, степень злокачественности, стадия

DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-56–66

Morphological classification of digestive neuroendocrine neoplasms: the current concepts and controversies

V.V. Delektorskaya

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Neuroendocrine tumors comprise the heterogeneous group of malignant epithelial neoplasms, the diagnosis of which is based on their histopathologic features and immunohistochemical profile. For neuroendocrine tumors of the digestive system in the World Health Organization (2010) classification were introduced main categories, the nomenclature, criteria for grading and staging. However, accumulating evidence demonstrates actual controversies in the histopathology of neuroendocrine neoplasms and unresolved problems in their classification. In this review we focus on some of the common features of neuroendocrine neoplasms, their classification, and differences in pathology, biology of the main categories, and the most important immunohistochemical markers.

Key words: neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, pancreas, pathology, immunohistochemical markers, grade, stage

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу относительно редких эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, расположенных в различных органах и обладающих общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны. НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) образуют наиболее распространенную группу опухолей данного типа и составляют более 60 % нейроэндокринных новообразований (НЭН) всех анатомических локализаций, при этом частота их развития и распространенность значительно увеличиваются в последние десятилетия во всем мире [1–4].

Несмотря на сходную биологию и морфологические особенности, НЭН пищеварительной системы — крайне разнородная группа в отношении клинических

проявлений, что требует разработки четких критериев для их классификации [5–8].

Номенклатура и гистологическая классификация

Термин «карциноид» предложен Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) в 1980 г. для описания всех гастроинтестинальных НЭО, демонстрирующих, как предполагалось, доброкачественное поведение, и в течение нескольких десятилетий использовался для их диагностики без учета разнородности новообразований. Исключение составляли островково-клеточные опухоли ПЖ и мелко-клеточный рак.

В классификацию НЭО, разработанную WHO в 2000 г., впервые были введены термины «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак» для стратификации устаревшего термина «карциноид» на различные прогностические группы [9]. Главная концепция данной

классификации заключается в выделении доброкачественных НЭО, НЭО с неопределенным биологическим поведением и злокачественных нейроэндокринных карцином. Оценка злокачественности была основана на морфологических параметрах (ангиоинвазии) и наличии метастазов. Однако практическое использование этой системы было ограничено необходимостью комбинировать критерии стадирования и градации при диагностике НЭО с неопределенным биологическим поведением [10–12].

Важные изменения в классификацию НЭО ЖКТ и ПЖ были внесены WHO в 2010 г. Была введена концепция последовательного определения типа, степени злокачественности (Grade, G), а затем стадии опухоли по аналогии с другими злокачественными новообразованиями [13, 14]. Длительные клинические наблюдения показали, что НЭО являются злокачественной категорией, при этом показатели гистологической градации и стадия достоверно и независимо друг от друга коррелируют с выживаемостью больных. Данная концепция позволила выделить группы риска в рамках злокачественного заболевания и провести их классификацию с учетом прогноза заболевания [15–17].

Важным является то, что определение степени злокачественности и стадии независимо от номенклатуры дало возможность морфологу даже при анализе материала биопсий установить диагноз НЭО и определить категорию новообразования.

В классификации WHO (2010) также было введено более четкое разграничение между высокодифференцированными НЭО (G_1 и G_2) и низкодифференцированным нейроэндокринным раком (НЭР) (G_3). Такое разделение подчеркивает фундаментально различные биологические особенности, механизмы канцерогенеза и подходы к лечению этих 2 семейств НЭН. В частности, последние исследования показывают, что высокодифференцированные НЭО имеют специфические для конкретного органа генетические нарушения, например мутации генов *MEN1*, *DAXX*, *ATRX*, *TSC*, *NF1* в НЭО ПЖ [18], при этом низкодифференцированный НЭР демонстрирует мутации, общие с неэндокринными карциномами того же органа, в сочетании с характерными для любой локализации мутациями гена *TP53* или *RB* [19].

Термин «карциноид», который был ранее отменен (WHO, 2000) и употреблялся только в контексте карциноидного синдрома, в классификации WHO (2010) применяется в отношении всех высокодифференцированных НЭО ЖКТ, имеющих низкую степень злокачественности (НЭО, G_1). Для обозначения всей группы опухолей независимо от степени дифференцировки и злокачественности предложен термин «нейроэндокринные неоплазии/новообразования». Комбинированные опухоли обозначают как смешанный адено-НЭР.

В табл. 1 представлены основные категории НЭН ЖКТ и ПЖ с учетом дифференцировки и степени злокачественности.

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (WHO, 2010)

Дифференцировка	Степень злокачественности (G)	Категория
Высокодифференцированные	Низкая (G_1)	НЭО, G_1 (карциноид)
	Промежуточная (G_2)	НЭО, G_2
Низкодифференцированные	Высокая (G_3)	НЭР, G_3 Мелкоклеточный тип Крупноклеточный тип
Комбинированные	Высокая (G_3)	Смешанный адено-НЭР (аденокарцинома и мелкоклеточный рак)
		Смешанный адено-НЭР (аденокарцинома и крупноклеточный НЭР)

Примечание. НЭО – нейроэндокринные опухоли; НЭР – нейроэндокринный рак.

Отдельные специфичные по локализациям классификации НЭО пищеварительной системы (WHO, 2010) отражают анатомические и функциональные особенности конкретного органа (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки, червеобразного отростка, толстой кишки, ПЖ). Важно помнить, что место развития определяет целый ряд биологических особенностей НЭО, при этом одни и те же типы новообразований могут иметь разный прогноз течения заболевания в зависимости от их конкретной первичной анатомической локализации [20].

Хотя большинство НЭО ЖКТ и ПЖ является клинически нефункционирующими, некоторые новообразования демонстрируют избыточную продукцию одного или нескольких биологически активных гормонов, что вызывает определенные паранеопластические синдромы, такие как карциноидный синдром, синдром Кушинга, синдром Золлингера–Эллисона [21]. Среди функционирующих опухолей преобладают НЭО ПЖ, при этом чаще встречаются такие типы, как инсулинома и гастринома. К редким разновидностям относятся VIPома, глюкагонома, соматостатинома, опухоль из PP-клеток. Отдельные типы функционирующих опухолей имеют характерный прогноз, например низкий злокачественный потенциал характерен для большинства панкреатических инсулином [22]. Хотя важно дать морфологическую характеристику функционирующей НЭО, включая демонстрацию иммуногистохимической (ИГХ) продукции гормонов, определение ее конкретного типа требует наличия соответствующего клинического синдрома. Нефункционирующие опухоли ПЖ обычно обнаруживают на более поздних стадиях. Несмотря на отсутствие клинических симптомов гормональной гиперсекреции, эти опухоли иногда демонстрируют ИГХ-экспрессию различных гормонов.

Высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ также могут быть одним из проявлений наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN-1), синдрома фон Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоза 1-го типа (NF-1) и туберозного склероза [23].

Морфологические особенности нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Основой морфологической диагностики НЭН являются оценка особенностей гистологической структуры опухоли и ИГХ-демонстрация нейроэндокринного фенотипа опухолевых клеток.

Важно отметить, что морфологическую диагностику следует проводить с учетом клинической информации (возраст, пол пациента, анамнез, особенности клинического течения, данные лабораторных и инструментальных методов исследования).

Морфологическая диагностика позволяет в первую очередь разделить НЭН на высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированный НЭР на основе гистологических особенностей и выраженности клеточной пролиферации [24].

Высокодифференцированные НЭО (G_1 и G_2) состоят из небольших мономорфных опухолевых клеток и представляют собой типичную хорошо организованную гистологическую структуру: органоидную модель строения с тонкой фиброваскулярной стромой, разграничивающей гнезда опухолевых клеток, которые иногда формируют цепочки, структуры типа периферических «палисадов» и «розеток» (рис. 1а). Характерной чертой является вид ядер с незаметными ядрышками и особой конфигурацией хроматина, представленного смесью крупно- и мелкогранулярного компонентов, которые часто обозначают как «соль и перец» (salt & pepper).

В то время как цитологические и ядерные характеристики высокодифференцированных НЭО одно-

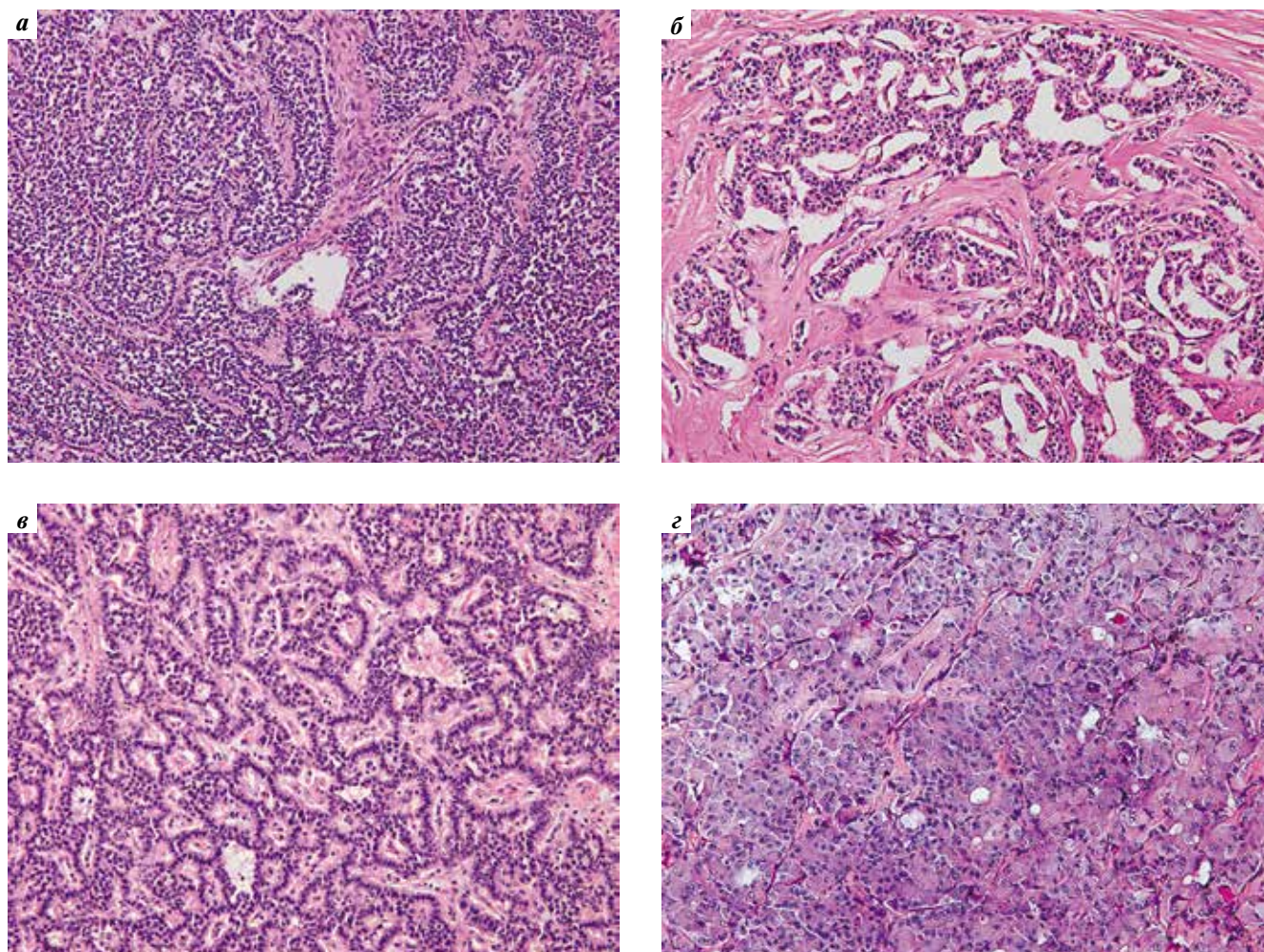


Рис. 1. Гистологические особенности высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): а — подвздошной кишки G_1 (гнездная структура из мелких клеток, формирующих периферические «палисады»); б — поджелудочной железы G_2 (альвеолярная и псевдогландулярная модель строения); в — поджелудочной железы G_1 (трабекулярное строение из однотипных клеток, формирующих анастомозирующие цепочки); г — поджелудочной железы G_2 (демонстрирует онкоцитарную морфологию и состоит из крупных клеток с широкой розовой зернистой цитоплазмой)

типны и постоянны, модели их роста демонстрируют значительное морфологическое разнообразие. Помимо типичных инсулярной, ацинарной или трабекулярной форм роста (рис. 1б, в) могут встречаться веретенклеточный, папиллярный, онкоцитарный, светлоклеточный, плеоморфный, рабдоидный, муцин-секретирующий, пигментный (меланин-секретирующий), с образованием в строме хряща, кости, гиалина, амилоида и другие варианты морфологии (рис. 1г).

Категория *низкодифференцированного НЭР (G₃)* объединяет высокозлокачественные новообразования, которые демонстрируют нейроэндокринную дифференцировку, но отличаются от высокодифференцированных аналогов морфологией, клиническим поведением и генетическими нарушениями [25, 26]. Эти новообразования подразделяются на мелко- и крупноклеточные типы, которые различают в соответствии с размером клеток и специфической ядерной морфологией. Порогом для разграничения по размеру клеток

является диаметр 3 лимфоцитов, хотя в повседневной практике эти различия могут быть условными.

Мелкоклеточный рак состоит из однотипных клеток небольшого размера, округлой или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами (рис. 2а). Ключевой диагностический признак — вид ядер, содержащих характерный «нежный», часто зернистый (salt & pepper) хроматин и незаметные ядрышки. Слабое развитие цитоплазмы (в виде узкого ободка) создает вид опухоли из «голых» ядер, которые лежат в тесном соседстве друг с другом, часто повторяя форму прилегающих поверхностей (nuclear moulding). Преобладающая модель роста — сливающиеся солидные пласты опухолевых клеток, нередко ориентированные в одном направлении. Зоны диффузного роста опухоли иногда могут сочетаться с типичными карциноидными структурами и наличием «розеток». Для опухоли характерны некрозы отдельных клеток в сочетании с обширными географическими некро-

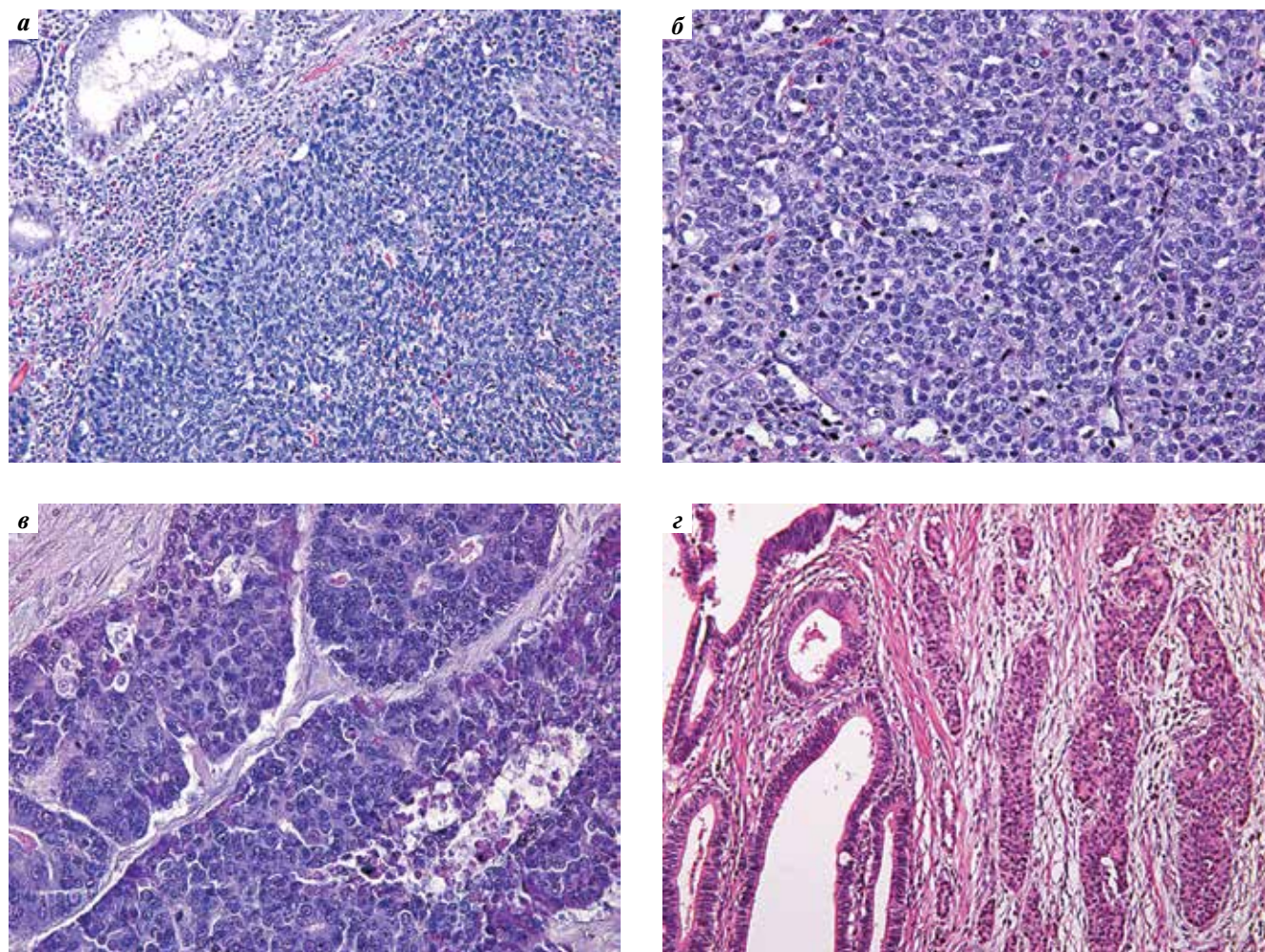


Рис. 2. Гистологические особенности низкодифференцированного нейроэндокринного рака (окраска гематоксилином и эозином): а — нейроэндокринный рак желудка, мелкоклеточный тип (×200); б — мелкоклеточный рак желудка (округлые клетки с гиперхромными ядрами и высокой митотической активностью, ×400); в — нейроэндокринный рак поджелудочной железы, крупноклеточный тип (клетки опухоли содержат полиморфные ядра с ядрышками, видны участки некроза, ×400); г — смешанный аденонейроэндокринный рак желудка (опухоль представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой кишечного типа (левая часть) и крупноклеточным нейроэндокринным раком (правая часть), ×200)

зами. С учетом высокой пролиферативной активности клеток опухоли легко обнаруживаются митозы, которые часто смешаны с апоптотическими тельцами (рис. 2б). Морфологический диагноз базируется преимущественно на оценке гистологических особенностей опухоли, выявляемых на светооптическом уровне при анализе срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Крупноклеточный НЭР состоит из клеток крупного/промежуточного размера с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, значительной ядерной атипией, большим числом митозов (рис. 2в). Ядра часто содержат просветленный, везикулярный или «комковатый» хроматин, не имеющий «salt & pepper»-подобного вида. Могут определяться четкие ядрышки. Опухоль часто сохраняет нейроэндокринную морфологию. Характер роста преимущественно солидный, с образованием неровных гнездовых структур с участками больших центральных некрозов и периферическими палисадами. Опухолевые клетки содержат более выраженный ободок цитоплазмы по сравнению с мелкоклеточным раком, при этом клетки очень плеоморфны и гиперхромны, что делает дифференциальный диагноз с недифференцированным раком (или с низкодифференцированным раком экзокринного типа) трудным или невозможным без ИГХ-исследования. Для подтверждения диагноза крупноклеточного НЭР необходимо продемонстрировать положительную экспрессию как минимум 1 нейроэндокринного маркера.

В смешанных адено-НЭН нейроэндокринный компонент может быть представлен как крупноклеточным, так и мелкоклеточным раком (рис. 2г).

Иммуногистохимические особенности

ИГХ-анализ позволяет подтвердить нейроэндокринную природу опухоли, различить отдельные подтипы НЭО, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [27].

Для подтверждения диагноза НЭО необходимы 2 основных общих нейроэндокринных маркера: хромогранин А — один из наиболее специфичных маркеров, который окрашивает компоненты нейросекреторных гранул (рис. 3а, б), и синаптофизин — наиболее чувствительный маркер, выявляющий мелкие синаптические везикулы (рис. 3в, г). Экспрессия хромогранина А может быть снижена или совсем отсутствовать в низкодифференцированных НЭН, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза. С другой стороны, следует с осторожностью оценивать исключительно синаптофизин-положительные случаи, так как опухоли, морфологически схожие с НЭО, такие как ацинарно-клеточный рак и солидная псевдопапиллярная опухоль ПЖ, могут быть фокально положительны к синаптофизину.

Мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56, а также маркеры цитоплазматических протеинов NSE

и PGP9.5 обладают высокой чувствительностью, но должны применяться с осторожностью из-за их низкой специфичности.

Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют ИГХ-выявление кератинов, которое особенно важно в сложных диагностических случаях для верификации диагноза низкодифференцированных НЭН. Большинство НЭО при ИГХ-исследовании демонстрирует положительную экспрессию панцитокератина (AE1/AE3) и низкомолекулярных цитокератинов (CK8, CK18, CAM 5.2) (рис. 3д). Для низкодифференцированных опухолей, особенно мелкоклеточного рака, типичным является слабое точечное («dot-like») окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей высокодифференцированные НЭО.

При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага в диагностических целях используют транскрипционные факторы CDX-2 (caudal type homeobox transcription factor 2) и TTF-1 (thyroid transcription factor 1) [28, 29]. С помощью этих белков можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, к которым относятся органы ЖКТ, ПЖ и легкое. Следует помнить, что при низкодифференцированных НЭН экспрессия транскрипционных факторов наблюдается независимо от первичной локализации опухоли.

Среди диагностических маркеров, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли органов ЖКТ и ПЖ, наиболее активно изучают PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox factor 1), ISL-1 (Islet 1) и PAX-8 (paired boxes-8), хотя специфичность данных факторов требует уточнения [30–34]. ИГХ-верификация отдельных пептидных гормонов, характеризующих специфический тип секреции клеток, также может оказаться полезной для определения первоисточника опухоли. Новые специфичные для конкретных локализаций ИГХ-маркеры (NRX6-1, CD24) постоянно дополняют диагностическую панель НЭО [35, 36].

Антиген Ki-67 (клон MIB-1), который обнаруживается в ядрах опухолевых клеток при ИГХ-исследовании (рис. 3е), является ключевым фактором, утвержденным классификацией WHO (2010), для определения пролиферативной активности и степени злокачественности НЭО ЖКТ и ПЖ [37].

Таким образом, оптимальная панель ИГХ-окрасок для практической диагностики НЭН ЖКТ и ПЖ включает хромогранин А, синаптофизин, низкомолекулярные кератины и Ki-67 (клон MIB-1).

Предметом многочисленных работ, направленных на расширение диагностических возможностей ИГХ-исследования НЭО, является поиск молекулярных маркеров, ассоциированных с прогнозом течения и эффективностью лечения данного типа опухолей. Ранее было показано, что положительная ИГХ-экспрессия KIT и CK19 и отрицательная экспрессия рецепторов прогестерона и PTEN ассоциированы с плохим прог-

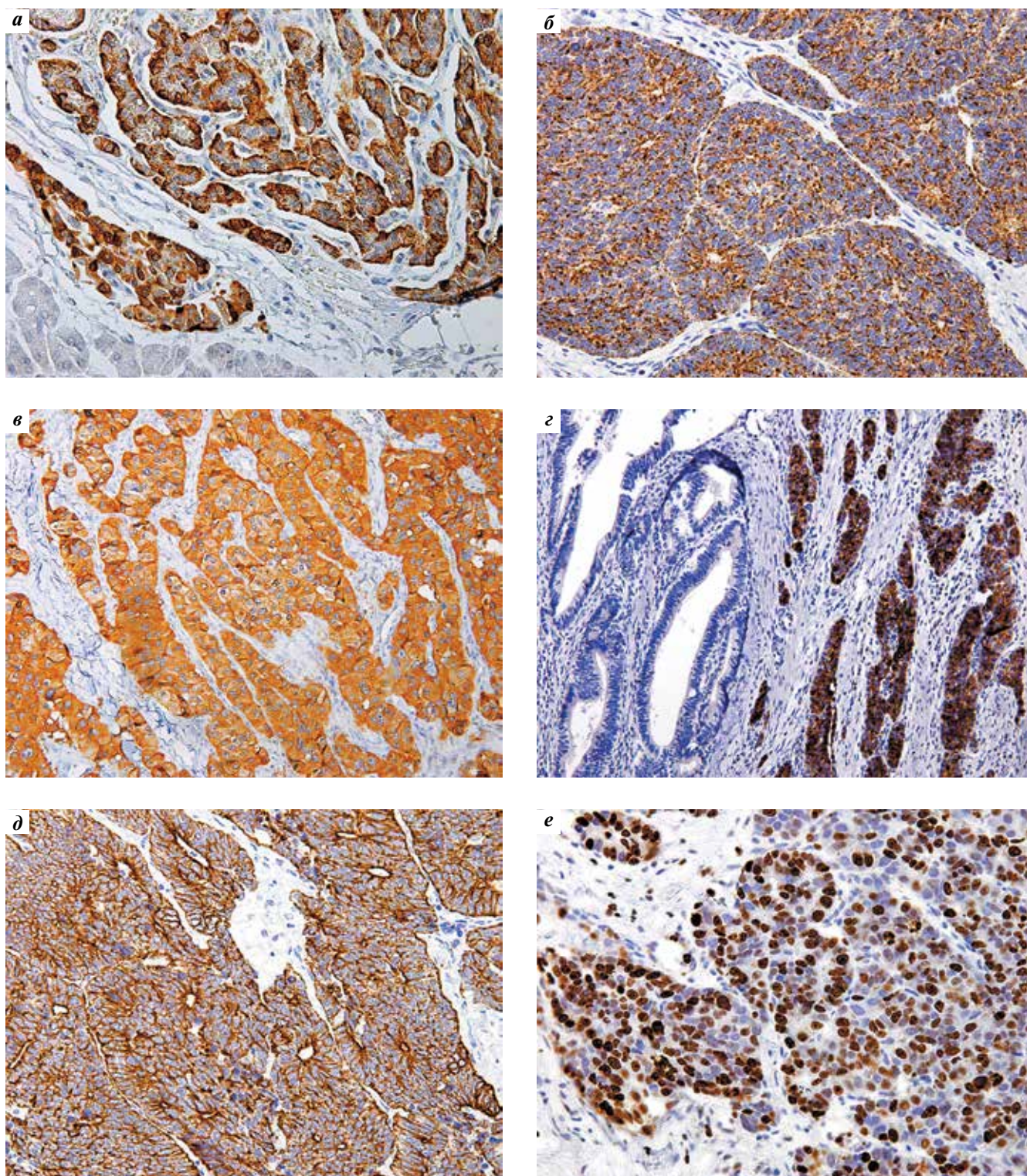


Рис. 3. Иммуногистохимические особенности нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы ($\times 400$): а — диффузная экспрессия хромогранина А в нейроэндокринной опухоли G_1 поджелудочной железы; б — точечная (dot-like) экспрессия хромогранина А в метастазе крупноклеточного нейроэндокринного рака желудка в лимфатическом узле; в — экспрессия синаптофизина в нейроэндокринной опухоли G_2 поджелудочной железы; г — экспрессия синаптофизина в нейроэндокринном компоненте смешанного аденонейроэндокринного рака желудка (правая часть); д — экспрессия цитокератина 18 в крупноклеточном нейроэндокринном раке желудка; е — экспрессия Ki-67 в ядрах клеток нейроэндокринного рака толстой кишки (индекс Ki-67 составляет 60 %; ядра клеток докрашены гематоксилином Майера)

нозом НЭО ПЖ, однако эти данные остаются противоречивыми. К перспективным маркерам, характеризующим прогноз и чувствительность НЭО к специфическому

лечению, относятся рецепторы соматостатина (SSTR), 06-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), молекулы путей сигнальной трансдукции PI3K/pAkt/mTOR

[38–41]. Последние научные работы демонстрируют, что потеря белковой экспрессии DAXX (death-domain associated protein) и ATRX (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) связана с плохой выживаемостью больных НЭО ПЖ [42].

Таким образом, тщательный выбор панели маркеров в зависимости от морфологии опухоли обеспечивает правильную диагностику НЭН пищеварительной системы, одним из важных аспектов которой является определение степени злокачественности опухоли.

Степень злокачественности нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Градация НЭН пищеварительной системы обеспечивает важную информацию для прогностической стратификации и правильного ведения пациента. Современная система определения степени злокачественности (G_1 , G_2 , G_3) включена в классификацию WHO (2010) и основана на оценке гистологии и пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) (табл. 2).

Ключевыми моментами считаются подсчет числа митозов в 50 полях зрения при большом ($\times 400$) увеличении микроскопа (high power fields, HPF) и определение индекса Ki-67 (клон MIB-1) как процента окрашенных ядер опухолевых клеток. Результат выражается как среднее число митозов в 10 HPF и средний процент окрашенных ядер при учете 500–2000 опухолевых клеток [43].

Таблица 2. Система определения степени злокачественности (WHO, 2010)

Степень злокачественности опухоли (G)	Количество митозов $\times 10$ HPF (2 мм ²)	Индекс Ki-67, %
Низкая (G_1)	< 2	≤ 2
Промежуточная (G_2)	2–20	3–20
Высокая (G_3)	> 20	> 20

Примечание. Здесь и в табл. 3: HPF (high power fields) – поле зрения при большом ($\times 400$) увеличении микроскопа.

Точный подсчет числа митозов важен, но не всегда возможен, так как часто трудно отличить истинный митоз от похожих изменений ядер, включающих пикноз, кариорексис и апоптотические тельца. В последнее время для подсчета числа митозов в НЭО применяют новый митоз-специфический маркер – фосфогистон H3 (phosphohistone H3, PHH3). Было показано, что число митозов при подсчете в препаратах, окрашенных с помощью PHH3, а также гематоксилином и эозином, в основном совпадает, однако результаты требуют дальнейшего подтверждения [44].

Определение пролиферативной активности опухолевых клеток с помощью подсчета индекса Ki-67 – необходимое условие современной морфологической диагностики и база для дальнейшей клинической оценки

агрессивности течения заболевания и обоснованного назначения соответствующих режимов лекарственного лечения [45]. Следует подчеркнуть, что оценку индекса Ki-67 необходимо выполнять во всех случаях в зонах наивысшей пролиферативной активности (“hot spots”). В связи с внутриопухолевой гетерогенностью данного параметра и возможным несовпадением митотического индекса и индекса Ki-67 важно оценивать заболевание с учетом наиболее высокого показателя пролиферативной активности опухолевых клеток. Последние исследования показали, что индекс Ki-67 является непостоянным параметром, который может значительно меняться в процессе опухолевой прогрессии, поэтому его определение рекомендуется проводить не только в первичной опухоли, но и в биопсиях метастазов [46–48].

К методам оценки индекса Ki-67 относятся быстрый визуальный подсчет числа окрашенных ядер при микроскопическом исследовании (“eyeball”-оценка), ручной подсчет числа окрашенных и неокрашенных ядер в «горячих точках» на напечатанном изображении и автоматизированный цифровой анализ [49]. Кроме этого, необходимо осуществлять контроль качества оценки данного параметра, чтобы избежать субъективизма и существующие межлабораторные расхождения [50].

В табл. 3 представлены основные характеристики гистологической структуры опухоли и пролиферативной активности клеток, которые позволяют дифференцировать высоко- и низкодифференцированные НЭН.

Прогнозирование течения НЭО в перспективе будет улучшаться на основе совершенствования современной системы градации, разработки более точных пороговых уровней для различных локализаций НЭО и интеграции информации о других прогностических маркерах.

Таким образом, на сегодняшний день использование пороговых уровней Ki-67, составляющих 2 % (G_1 – G_2) и 20 % (G_2 – G_3), дает возможность стратифицировать исход заболевания, причем такое разделение достоверно коррелирует с выживаемостью больных НЭН и не зависит от стадии заболевания.

Стадия нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Европейское общество по изучению НЭО (European neuroendocrine tumor society, ENETS) разработало первую систему стадирования, которая базируется на большом объеме достоверных данных и междисциплинарных экспертных оценках [51]. Предложения ENETS легли в основу 7-й редакции Руководства по определению стадий злокачественных опухолей Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Commission on Cancer, AJCC) [52], в которую НЭО были включены впервые. Некоторые НЭН в соответствии с этой системой стадируют с использованием параметров, разработанных для экзокринных аналогов тех же органов (НЭН ПЖ). Для других НЭН созданы

Таблица 3. Морфологические признаки высоко- и низкодифференцированных нейроэндокринных новообразований

Признак	Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	Низкодифференцированный нейроэндокринный рак	
		Мелкоклеточный тип	Крупноклеточный тип
Модель роста	Инсулярная Трабекулярная Ацинарная	Диффузная	Диффузная/ораноидная
Размер клеток	Средний	Мелкий/средний	Крупный
Цитоплазма	Средняя Эозинофильная Гранулярная	Узкая	Широкая Эозинофильная
Ядра	Круглые Хроматин гранулярный	Круглые или овальные Гиперхромные	Круглые Хроматин везикулярный
Ядрышки	Мелкие/незаметные	Незаметные	Отчетливые
Некрозы	Отсутствуют/фокальные	Обширные	Обширные
Число митозов ($\times 10$ HPF)	0–20	> 20	> 20
Индекс Ki-67, %	< 20	> 20	> 20

особые специфичные только для них критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса).

Системы стадирования TNM (tumor, nodus и metastasis) ENETS и AJCC используют общепринятые показатели и совпадают для большинства отделов ЖКТ, но имеют существенные отличия для НЭО ПЖ и аппендикса. Исследования, посвященные сравнительному анализу данных систем, дают противоречивые результаты [53, 54]. Важно помнить о существовании 2 систем стадирования, так как клинические рекомендации ENETS основаны на критериях только одной из этих классификаций [55].

К дополнительным параметрам оценки прогноза относятся данные о наличии инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, нейроинвазии, участков некроза, мультицентричности поражения. Морфологическое заключение должно содержать детальную информацию, необходимую для оценки критериев TNM-классификации.

Таким образом, в соответствии с критериями классификации WHO (2010) и системы TNM-стадирования алгоритм диагностики НЭН ЖКТ и ПЖ включает последовательное определение типа опухоли (с учетом особенностей морфологии и клеточного иммунофенотипа), степени злокачественности (на основе оценки пролиферативной активности клеток) и стадии (распространенности) новообразования (рис. 4). Все 3 этапа являются обязательными и дополняют друг друга, позволяя провести стратификацию риска прогрессирования заболевания и планирование терапии.

Противоречия и перспективы пересмотра классификации

Классификация WHO для НЭО пищеварительной системы, созданная в 2000 г. и модифицированная в 2010 г., постоянно пересматривается и дополняется

новыми данными. Новая классификация WHO, как ожидается, будет доступна в 2016/2017 г. и внесет ясность в целый ряд вопросов, к наиболее важным из которых относятся высокодифференцированные НЭО G_3 и смешанный адено-НЭР.

Высокодифференцированные НЭО G_3 представляют еще одну категорию НЭН пищеварительной системы, которая должна дополнить современную классификацию WHO (2010). Показано, что категория НЭН G_3 может включать как высоко-, так и низкодифференцированные новообразования [56]. НЭО G_3 — небольшая подгруппа опухолей в категории G_3 , которые наиболее часто выявляются в ПЖ и демонстрируют морфологию высокодифференцированных НЭО, но пролиферативную активность, соответствующую начальной категории G_3 (близкую к пороговому уровню G_2). Высокодифференцированные НЭО G_3 , как правило, имеют индекс Ki-67, варьирующий между 20 и 55 %, в то время как низкодифференцированный НЭР (крупно- и мелкоклеточный) обычно демонстрирует индекс Ki-67 > 55 %. Такое разделение клинически значимо, так как НЭО G_3 биологически и клинически менее агрессивны, чем низкодифференцированные карциномы, и в основном не отвечают на платиносодержащую химиотерапию [57, 58]. Критерии для диагностики НЭО G_3 будут уточняться с учетом более детальной морфологической оценки или анализа молекулярных маркеров. Оптимальные подходы к лечению данного типа НЭН продолжают изучаться в проспективных рандомизированных исследованиях, и ряд показаний уже включен в последние рекомендации ENETS 2016 г. [59].

Смешанный аденонейроэндокринный рак (MANEC) — сложный и противоречивый тип комбинированных новообразований, диагностика которого основывается на искусственном 30 % пороговом уровне, составляющем нейроэндокринную или ненейроэндокринную

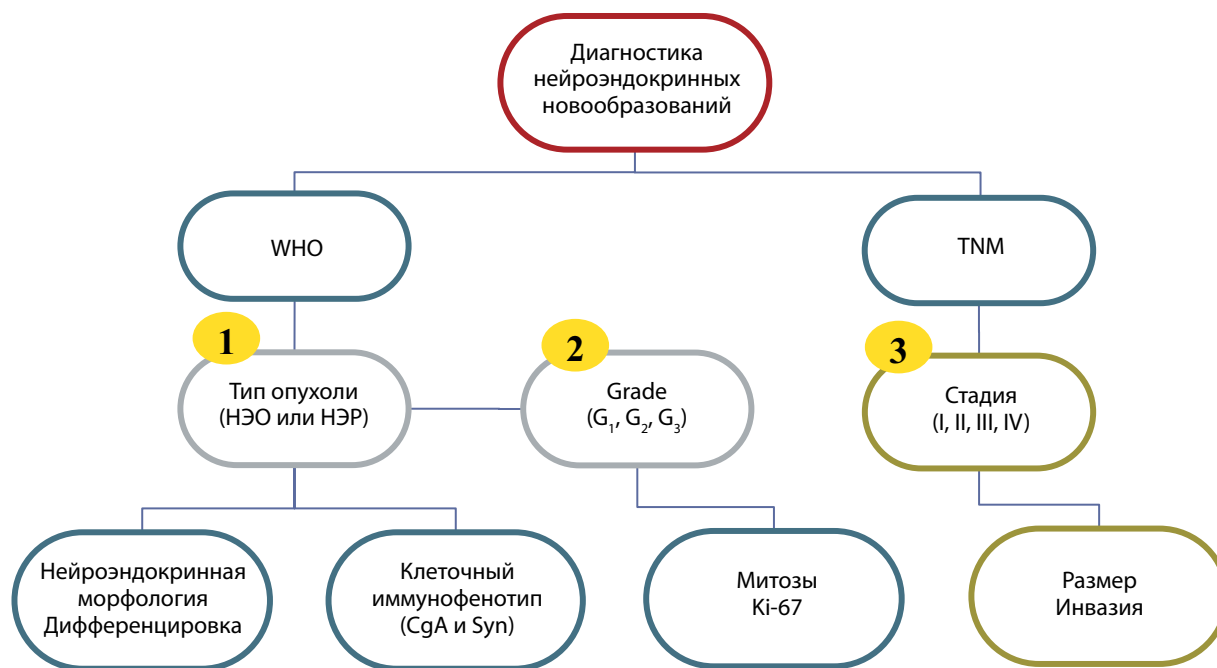


Рис. 4. Алгоритм морфологической диагностики нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. НЭО – нейроэндокринная опухоль; НЭР – нейроэндокринный рак; TNM (tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований

популяции опухолевых клеток [60]. Нет достаточных доказательств того, что опухоли с меньшим объемом нейроэндокринного компонента имеют другое клиническое течение, поэтому диагноз аденокарциномы с нейроэндокринной дифференцировкой вызывает много вопросов. Термин «адено» также вводит в заблуждение, так как ненейроэндокринный компонент в опухолях некоторых локализаций может быть представлен плоскоклеточным раком. В легких опухолях, имеющие идентичный фенотип, обозначают как комбинированный мелкоклеточный или крупноклеточный НЭР независимо от выраженности ненейроэндокринного компонента. Точные диагностические признаки и критерии оценки биологического поведения этих опухолей остаются неясными и требуют дополнительного исследования.

Ключевые моменты для практической диагностики

- Морфология и клеточный иммунофенотип НЭН различных отделов пищеварительной системы имеют общие базовые характеристики, определяющие диагноз.
- Конкретная анатомическая локализация определяет целый ряд важных биологических и функциональных особенностей новообразования.
- Следует использовать утвержденные системы определения типа, степени злокачественности и стадии опухоли (WHO/ENETS/AJCC).
- Гистологическая дифференцировка опухоли отражает структурное сходство с нормальными аналогами и позволяет различить 2 фундаментально

отличных семейства НЭН: высокодифференцированные НЭО и прогностически неблагоприятный низкодифференцированный НЭР мелко- и крупноклеточного типов.

- Степень злокачественности НЭН ЖКТ и ПЖ определяется на основе оценки гистологии и клеточной пролиферации (количество митозов и индекс Ki-67) и связана с биологической агрессивностью опухоли.
- НЭН ЖКТ и ПЖ подразделяются с учетом количества митозов и индекса Ki-67 на G_1 (< 2 митозов в 10 HPF, индекс Ki-67 ≤ 2 %), G_2 (2–20 митозов в 10 HPF, индекс Ki-67 3–20 %) и G_3 (> 20 митозов в 10 HPF, индекс Ki-67 > 20 %).
- Действующие в настоящее время пороговые уровни являются значимыми и должны использоваться в практической диагностике при исследовании первичной и метастатических опухолей.
- Стадия позволяет оценить степень распространенности опухоли на основе оценки размера, глубины инвазии, вовлечения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов.

Заключение

Морфологический спектр НЭН ЖКТ и ПЖ объединяет разнородную группу опухолей, которые развиваются в различных отделах пищеварительной системы. Эти опухоли имеют сходные морфологические особенности и признаки нейроэндокринной дифференцировки, но при этом значительно отличаются в зависимости от места возникновения, функционального статуса и уровня агрессивности. Системы опреде-

ления типа, степени злокачественности и стадии новообразований, предложенные WHO, ENETS и AJCC, позволяют стратифицировать НЭН ЖКТ и ПЖ с учетом прогноза заболевания и проводить обоснованное лечение.

Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования современной номенклатуры и классификации НЭН пищеварительной системы, а также для разработки более специфичных прогностических маркеров и мишеней противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. *Horm Metab Res* 2011;43(12):825–31. DOI: 10.1055/s-0031–1291307.
- Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- Sandvik O.M., Søreide K., Gudlaugsson E. et al. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *Br J Surg* 2016;103(3):226–32. DOI: 10.1002/bjs.10034.
- Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):153–63. DOI: 10.1530/ERC-13–0125.
- Öberg K. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors – from eminence based to evidence-based medicine – A Scandinavian view. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(6):727–39. DOI: 10.3109/00365521.2015.1033001.
- Verbeek W.H., Korse C.M., Tesselaar M.E. GEP-NETs update: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2016;174(1):1–7. DOI: 10.1530/EJE-14–0971.
- Wälenskamp A., Crespo G., Fierro Maya F. et al. Hallmarks of gastrointestinal neuroendocrine tumours: implications for treatment. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(6):445–60. DOI: 10.1530/ERC-14–0106.
- Meeker A., Heaphy C. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2014;386(1–2):101–20. DOI: 10.1016/j.mce.2013.07.015.
- Solcia E., Klöppel G., Sobin L. et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edn. World Health Organization. Berlin: Springer, 2000.
- Klöppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
- Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(Suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11–0013.
- Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):15–31. DOI: 10.1016/j.beem.2007.01.004.
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. Lyon, France: IARC Press, 2010.
- Schmitt A.M., Blank A., Marinoni I. et al. Histopathology of NET: Current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):33–43. DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.002.
- Strosberg J., Nasir A., Coppola D. et al. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40(9):1262–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.010.
- Kidd M., Modlin I., Öberg K. Towards a new classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Nat Rev Clin Oncol* 2016. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.85.
- Grillo F., Albertelli M., Annunziata F. et al. Twenty years of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: is reclassification worthwhile and feasible? *Endocrine* 2016;53(1):58–62. DOI: 10.1007/s12020-015-0734-3.
- Jiao Y., Shi C., Edil B.H. et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331(6021):1199–203. DOI: 10.1126/science.120060.
- Yachida S., Vakiani E., White C.M. et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):173–84. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182417d36.
- Kim J.Y., Hong S.M. Recent Updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(5):437–48. DOI: 10.5858/arpa.2015–0314-RA.
- Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V.A. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer* 2003;98(9):1967–76. DOI: 10.1002/cncr.11739.
- Kim J.Y., Kim M.S., Kim K.S. et al. Clinicopathologic and prognostic significance of multiple hormone expression in pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):592–601. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000383.
- Minnetti M., Grossman A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):115–27. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.007.
- Uccella S., Sessa F., La Rosa S. Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(1)(Suppl 1):113–27. DOI: 10.5146/tjpath.2015.01319.
- Sorbye H., Strosberg J., Baudin E. et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120(18):2814–23. DOI: 10.1002/cncr.28721.
- Basturk O., Tang L., Hruban R.H. et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):437–47. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000169.
- DeLellis R.A., Shin S.J., Treaba O.D. Immunohistology of endocrine tumors. Ed. by D.J. Dabbs. In book: *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 3rd edn. Elsevier Inc, 2010. Pp. 291–329.
- Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–13. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447.
- Saqi A., Alexis D., Remotti F., Bhagat G. Usefulness of CDX-2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123(3):394–404. DOI: 10.1309/ukn6-pvrk-xhg4-22da.
- Schmitt A.M., Riniker F., Anlauf M. et al. Islet 1 (Isl-1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):420–5. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318158a397.
- Srivastava A., Hornick J.L. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish

- gastrointestinalcarcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):626–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818d7d8b.
32. Chan E.S., Alexander J., Swanson P.E. et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):737–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824aba59.
33. Long K.B., Srivastava A., Hirsch M.S., Hornick J.L. PAX-8 Expression in well-differentiated pancreatic endocrine tumors: correlation with clinicopathologic features and comparison with gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;34(5):723–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181da0a20.
34. Sangoi A.R., Ohgami R.S., Pai R.K. et al. PAX-8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(3):412–24. DOI: 10.1038/modpathol.2010.176.
35. Tseng I.C., Yeh M.M., Yang C.Y., Jeng Y.M. NKX6-1 is a novel immunohistochemical marker for pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2015;39(6):850–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000435.
36. Salaria S., Means A., Revetta F. et al. Expression of CD24, a stem cell marker, in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 2015;144(4):642–8. DOI: 10.1309/AJCPMZYSP9TWNJJV.
37. Jamali M., Chetty R. Predicting prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008;19(4):282–8. DOI: 10.1007/s12022-008-9044-0.
38. Körner M., Waser B., Reubi J.C. Does somatostatin or gastric inhibitory peptide receptor expression correlate with tumor grade and stage in gut neuroendocrine tumors? *Neuroendocrinology* 2015;101(1):45–57. DOI: 10.1159/000371804.
39. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(1):52–60. [Delektorskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the digestive system: pathologic and molecular characteristics. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2015;2(1):52–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805x.2015.2.1.52–60.
40. Qian Z.R., Ter-Minassian M., Chan J.A. et al. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3418–25. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.6946.
41. Schmitt A.M., Pavel M., Rudolph T. et al. Prognostic and predictive roles of MGMT protein expression and promoter methylation in sporadic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2014;100(1):35–44. DOI: 10.1159/000365514.
42. Marinoni I., Kurrer A.S., Vassella E. et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2014;146(2):453–60. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.020.
43. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401. DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1.
44. Voss S.M., Riley M.P., Lokhandwala P.M. et al. Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(1):13–24. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000341.
45. Dhall D., Mertens R., Bresce C. et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012;43(4):489–95. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.06.011.
46. Делекторская В.В., Козлов Н.А., Чемерис Г.Ю. Клинико-морфологический анализ новообразований гастроэнтеропанкреатической системы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013;(10):48–50; 10–3. [Delektorskaya V.V., Kozlov N.A., Chemeris G.Yu. Clinico-morphological analysis of the neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2013;(10):48–50, 10–3. (In Russ.)].
47. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67). *Вестник РАМН* 2013;(5):28–37. [Delektorskaya V.V., Kushliskiy N.E. Neuroendocrine tumors of digestive system: morphologic spectrum and cell proliferation (Ki-67 index). *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2013;(5):28–37. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v68i5.660.
48. Grillo F., Albertelli M., Brisigotti M.P. et al. Grade increases in gastro-entropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. *Neuroendocrinology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1159/000439434>.
49. Kroneman T.N., Voss J.S., Lohse C.M. et al. Comparison of three Ki-67 index quantification methods and clinical significance in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2015;26(3):255–62. DOI: 10.1007/s12022-015-9379-2.
50. Blank A., Wehweck L., Marinoni I. et al. Interlaboratory variability of MIB-1 staining in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2015;467(5):543–50. DOI: 10.1007/s00428-015-1843-3.
51. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al. The ENETS and ACC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456(6):595–7. DOI: 10.1007/s00428-010-0924-6.
52. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th edn. American joint commission on cancer. New York: Springer, 2010.
53. Rindi G., Falconi M., Klersy C. et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(10):764–77. DOI: 10.1093/jnci/djs208.
54. Qadan M., Ma Y., Visser B.C. et al. Reassessment of the current American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):188–95. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.001.
55. Delle Fave G., O'Toole D., Sundin A. et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):119–24. DOI: 10.1159/000443168.
56. Tang L.H., Basturk O., Sue J.J., Klimstra D.S. A practical approach to the classification of WHO Grade 3 (G₃) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(9):1192–202. DOI: 10.1097/pas.0000000000000662.
57. Tang L.H., Untch B.R., Reidy D.L. et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):1011–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0548.
58. Milione M., Maisonneuve P., Spada F. et al. The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology* 2016. DOI: 10.1159/000445165.
59. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E. et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):186–94. DOI: 10.1159/000443172.
60. La Rosa S., Sessa F., Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol* 2016. DOI: 10.1007/s12022-016-9432-9.