

Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей: опыт собственных исследований

Г.А. Раскин¹, А.К. Иванова², Р.В. Орлова^{2,3}

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

³медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контакты: Григорий Александрович Раскин rasking@list.ru

В настоящее время существует ряд проблем в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей, а также отсутствует общий регистр по данным заболеваниям. В статье освещены основные подходы и проблемы иммуногистохимической диагностики нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, индекс пролиферации Ki-67, скинтиграфия с октреотидом, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-1-35-39

Clinical and morphological characteristics of neuroendocrine tumors: clinical experience

G.A. Raskin¹, A.K. Ivanova², R.V. Orlova^{2,3}

¹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary; 3/5 2nd Berezovaya Alleya, Saint-Petersburg 197022, Russia;

³Medical Faculty, Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya St., Saint-Petersburg 199034, Russia

Currently, treatment and diagnostics of neuroendocrine tumors are associated with a number of problems, including absence of a registry for these diseases. The article considers the main approaches and problems of immunohistochemical diagnostics of neuroendocrine tumors.

Key words: neuroendocrine tumor, Ki-67 proliferation index, scintigraphy with octreotide, positron emission tomography

Эпидемиология нейроэндокринных опухолей

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, которые могут развиваться в любых органах из клеток диффузной нейроэндокринной системы и состоят из клеток, экспрессирующих основные нейроэндокринные маркеры (синаптофизин и хромогранин А).

Ранее считалось, что НЭО крайне редко встречаются, так как диагностика этой патологии развивалась в условиях отсутствия единой классификации и несоответствия реестра опухолей в различных регионах мира. Наиболее крупные эпидемиологические исследования были проведены в США (программа SEER) и Норвегии (Норвежский реестр рака) с 1973 по 2002 г. Из общего числа проанализированных опухолей (3 122 042 случая) НЭО составили 2,20 %, опухоли дыхательной системы – 65,59 % от всех зарегистрированных НЭО, опухоли пищеварительной системы – 17,18 %. По данным SEER и Норвежского реестра рака на 2008 г., заболеваемость НЭО стремительно растет и увеличилась за последние 30 лет в 5 раз. Точные причины такого роста неизвестны, но могут включать

в себя совершенствование диагностических методов, повышенную онкологическую настороженность (проведение более частых скрининговых обследований), изменение факторов окружающей среды [1].

В настоящее время проблема диагностики и лечения НЭО в России заключается в отсутствии статистических данных о заболеваемости и смертности от этой патологии, недостаточной осведомленности врачей всех специальностей (онколога, хирурга, эндокринолога, гастроэнтеролога) об особенностях диагностики, клинического течения, принципах противоопухолевого лечения и отсутствии возможности или малодоступности иммуногистохимического подтверждения.

С 2012 г. в Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга начата регистрация НЭО по выполненным иммуногистохимическим исследованиям. Так, в 2012 г. по результатам 934 иммуногистохимических исследований выявлено 13 случаев НЭО (7 случаев НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и 6 случаев НЭО легкого), в 2013 г. из 1078 исследований – 53 случая НЭО (36 случаев НЭО ЖКТ и 17 НЭО легкого), в 2014 г. из 1055 исследований –



Рис. 1. Выявляемость нейроэндокринных опухолей

49 случаев НЭО (30 случаев НЭО ЖКТ, 18 случаев НЭО легкого и 1 случай карциномы Меркеля) (рис. 1).

Анализируя полученные данные, можно судить о более частой выявляемости НЭО в 2013–2014 гг. по сравнению с 2012 г., что, вероятно, связано с улучшением морфологической диагностики данной опухоли и настороженностью врачей-онкологов.

С апреля 2016 г. в рамках Медицинского общества лечения НЭО на базе Городского клинического онкологического диспансера ведется общий регистр пациентов с НЭО по г. Санкт-Петербургу. В настоящее время наблюдаются 60 больных, из которых 15 (25,00 %) пациентов с НЭО легких, 13 (21,66 %) пациентов с НЭО поджелудочной железы, 10 (16,66 %) пациентов с НЭО без выявленного первичного очага, 8 (13,33 %) пациентов с НЭО желудка, 4 (6,66 %) пациента с НЭО тонкой кишки, 3 (5,00 %) пациента с НЭО предстательной железы, 2 (3,33 %) пациента с НЭО брюшинного пространства, 1 (1,66 %) пациент с НЭО желчного пузыря, 1 (1,66 %) пациент с НЭО аппендикса, 1 (1,66 %) пациент с НЭО ободочной кишки, 1 (1,66 %) пациент с НЭО прямой кишки, 1 (1,66 %) пациент с НЭО яичников (рис. 2).

Основным клиническим признаком у 35 % пациентов является карциноидный синдром, который характеризуется приливами (90 %), диареей (70 %), болями в животе (40 %), поражением сердечных клапанов (40–45 %), телеангиэктазиями (25 %), одышкой (15 %), пеллагрой (5 %). Неспецифичность клинических симптомов часто приводит к поздней диагностике НЭО, средний срок от 1-го обращения пациента за помощью до постановки окончательного диагноза составляет 5–7 лет [2].

Для диагностики НЭО используют следующие специфические методы исследования: скинтиграфию с октреотидом (октреоскан), позитронно-эмиссионную



Рис. 2. Распределение по локализациям случаев нейроэндокринных опухолей, выявленных у пациентов в г. Санкт-Петербурге

томографию с ^{68}Ga -DOTATOC-ПЕТ/ПЕТСТ, определение уровня хромогранина А и серотонина в плазме крови, определение 5-ОИУК (5-оксииндолуксусной кислоты) в моче. Однако в силу дороговизны данных исследований они малодоступны в широкой практике и используются в диагностике НЭО только у ограниченного числа пациентов.

Морфологическая диагностика нейроэндокринных опухолей

В настоящее время выделяют 2 основных подхода в морфологической диагностике НЭО: 1) с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей ЖКТ [3]; 2) с использованием критериев ВОЗ для опухолей легкого [4].

НЭО ЖКТ. В 1-м подходе классификации НЭО ЖКТ основным фактором для определения степени злокачественности (Grade, G) считается пролиферативный индекс, измеренный по степени экспрессии Ki-67 ($\text{Ki-67} \leq 2 - G_1$, $\text{Ki-67} 3-20 \% - G_2$, $\text{Ki-67} > 20 \% - G_3$). Преимущество данного метода состоит в простоте оценки степени злокачественности с использованием 1 параметра. Однако исследование NORDIC NEC продемонстрировало, что НЭО G_3 представляют собой гетерогенную группу, в которой НЭО с индексом Ki-67 $> 55 \%$ показывают высокий ответ (42 %) на платиносодержащую химиотерапию, в то время как НЭО с индексом Ki-67 $< 55 \%$ значительно реже (14 % случаев) отвечают на химиотерапию [5]. Также имеются противоречия при оценке порога Ki-67 для разделения G_1/G_2 . Ряд исследований показал, что порог в 5 % лучше позволяет выделять прогностически благоприятную группу низкой степени злокачественности [6, 7]. Одной из главных проблем в определении степени злокачественности на основании индекса Ki-67 считается значительная гетерогенность его экспрессии в отдельных случаях (рис. 3). По рекомендациям ВОЗ оценка индекса Ki-67 должна производиться в местах с наивысшей его экспрессией («горячих» точках) [3]. Это приводит к проблеме

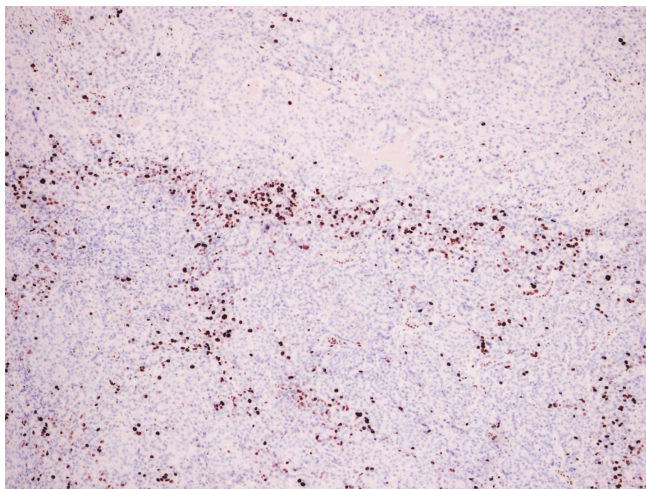


Рис. 3. Значительная гетерогенность экспрессии Ki-67 в нейроэндокринной опухоли ($\times 100$)

оценки индекса Ki-67 на биопсийном материале, так как мы можем получить фрагмент опухоли из зоны с низким индексом.

Несмотря на то что ряд исследований говорит о конкордантности оценки индекса Ki-67 биопсийного и операционного материала [8, 9], мы сталкивались с изменением степени злокачественности в операционном материале по сравнению с биопсийным (в 3 случаях G_2 была изменена на G_3). Если данным пациентам было проведено неoadьювантное лечение, можно столкнуться с неразрешимой проблемой оценки степени злокачественности, так как пролиферативный индекс может меняться под воздействием терапии.

Основанием для постановки диагноза смешанной адено-НЭО ЖКТ является наличие 30 % клеток, экспрессирующих нейроэндокринные маркеры [3]. Однако в различных исследованиях описана экспрессия нейроэндокринных маркеров в 4,5 % клеток аденокарциномы толстой кишки [10], в 15–70 % клеток аденокарциномы желудка [11]. Прогноз у данных пациентов считается хуже, несмотря на то что предиктивное значение нейроэндокринной дифференцировки в аденокарциномах ЖКТ остается неясным.

НЭО легкого. В отличие от НЭО ЖКТ, в определении степени злокачественности нейроэндокринных новообразований легкого Ki-67 хотя и используется в качестве одного из дифференциально-диагностических факторов, но не является основным [2]. Более того, если при типичном карциноиде индекс Ki-67 не должен превышать 5 %, при атипичном карциноиде — 20 %, то нейроэндокринный рак начинается от пролиферативного индекса 40 % [4]. Таким образом, согласно классификации опухолей легкого ВОЗ 2015 г. остается неясным, признаком какой степени злокачественности считается Ki-67 20–40 %. Кроме этого, при НЭО легких необходимо также учитывать митотический индекс и наличие/отсутствие некротических полей. Данная система оценки показывает

низкую воспроизводимость даже среди опытных патологов (каппа Коэна: 0,32) [12].

Как в опухолях ЖКТ, так и в новообразованиях легкого авторы допускают наличие нейроэндокринной дифференцировки в опухолях, не относящихся к НЭО, причем, по данным W. Travis и соавт., в опухолях легкого клиническое значение экспрессии нейроэндокринных маркеров неясно, авторы не рекомендуют выполнять их иммуногистохимическое исследование, если гистологическая картина опухоли не имеет признаков нейроэндокринной морфологии [4]. Особую сложность в ряде случаев представляет дифференциальная диагностика между крупноклеточным нейроэндокринным раком легкого и солидной аденокарциномой с нейроэндокринной дифференцировкой. Это может представлять проблему при оценке экспрессии ALK (anaplastic lymphoma kinase, киназа анапластической лимфомы), так как НЭО часто показывают достаточно интенсивную реакцию на данный белок. Но экспрессия ALK в НЭО происходит не вследствие транслокации или мутации гена, а за счет синтеза нормального белка. Данная нормальная ALK не может выступать мишенью для кризотиниба, и терапия данным препаратом будет неэффективна [13]. Поскольку в России в настоящее время при тестировании на ALK не всегда проводится FISH-исследование, пациенты, у которых вместо НЭО будет ошибочно диагностирован немелкоклеточный рак легкого, могут получить ненужное дорогостоящее лечение.

Нейроэндокринные опухоли редких локализаций на примере молочной железы

Более сложная ситуация в диагностике НЭО так называемых редких локализаций. Так, в последней классификации ВОЗ опухолей молочной железы в наименовании общей группы мы видим карциномы с нейроэндокринными свойствами, а в качестве нозологии имеется инвазивный рак молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой [14]. Причем авторы признают, что до 30 % случаев инвазивного рака неспециального типа и некоторых специальных вариантов имеют экспрессию данных маркеров. В наших исследованиях мы также сталкиваемся с экспрессией нейроэндокринных маркеров при раке молочной железы, иногда достаточно интенсивной (рис. 4). Сложность в установлении нозологии данной опухоли заключалась в том, что, с одной стороны, опухоль интенсивно экспрессировала нейроэндокринные маркеры, а с другой — была негативна по экспрессии E-кадгерина. По данным одного из исследований 19 случаев нейроэндокринного рака молочной железы, опухолевые клетки в нем всегда экспрессировали E-кадгерин [15].

В предыдущей классификации опухолей молочной железы в определении нейроэндокринного рака присутствовал критерий экспрессии нейроэндокринных маркеров более чем в 50 % клеток [16], который отсутствовал в последней классификации [14]. Таким

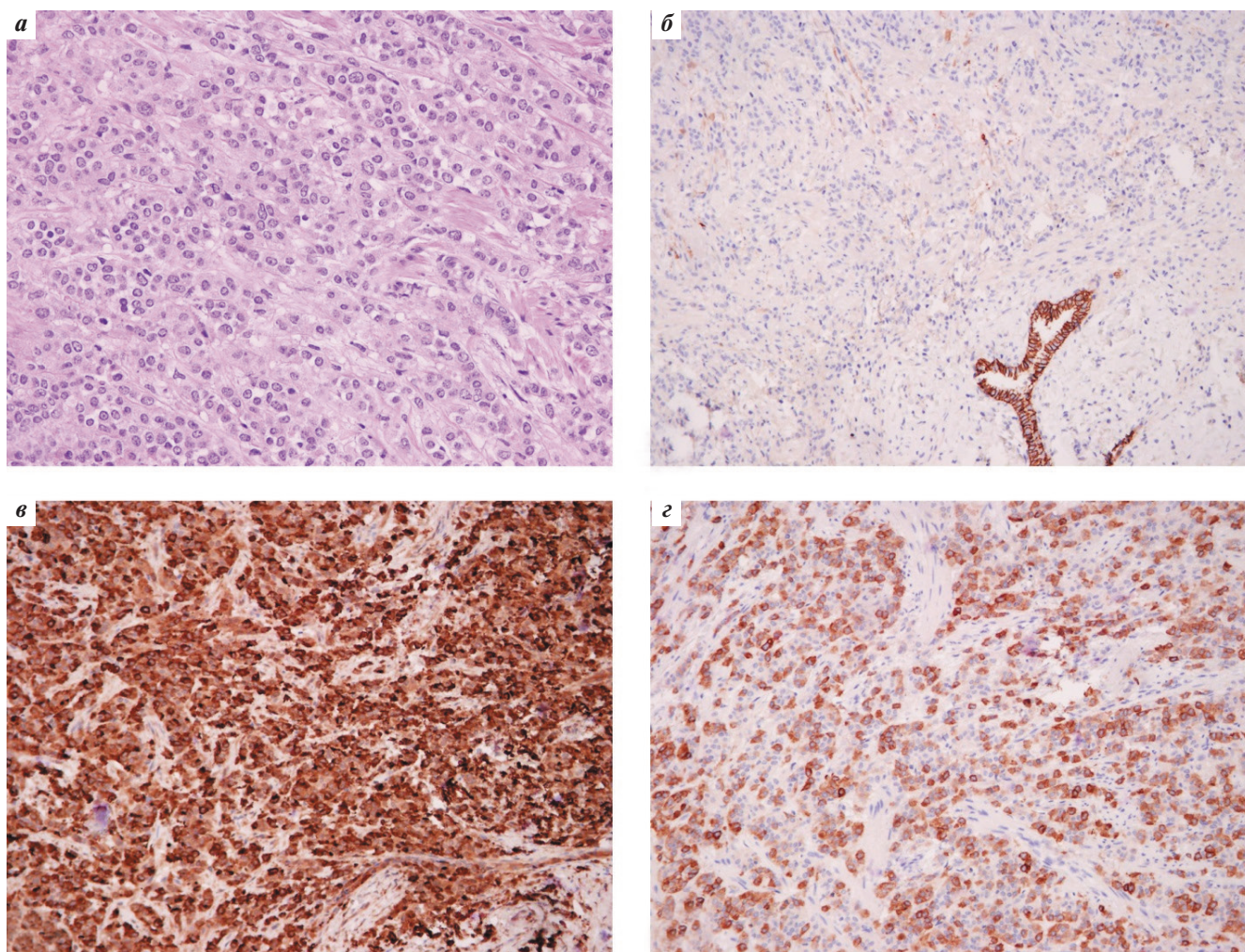


Рис. 4. Метастаз дольчатого рака молочной железы с экспрессией нейроэндокринных маркеров в яичник: а – гематоксилин и эозин ($\times 400$); б – E-кадгерин ($\times 200$); в – маммаглобин ($\times 200$); г – синаптофизин ($\times 200$)

образом, заключение в данном клиническом наблюдении должно звучать как дольчатый рак с нейроэндокринной дифференцировкой. По данным ряда исследований, нейроэндокринная дифференцировка может встречаться в 10–30 % случаев аденокарциномы молочной железы [14, 17]. Наиболее частые формы – муцинозный и папиллярный рак молочной железы, которые примерно в 25 % случаев имеют экспрессию нейроэндокринных маркеров [18]. Прогностическое значение нейроэндокринной дифференцировки при

раке молочной железы неоднозначно, с противоречивыми данными в различных исследованиях [19–21].

Заключение

Таким образом, проблема выявления НЭО сохраняет свою актуальность в России. Нерешенными вопросами остаются определение степени злокачественности НЭО на ограниченном материале, наличие гетерогенности НЭО G₂ и G₃, выявление НЭО редких локализаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс, 2015. 456 с. [Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnostics and treatment. Moscow: Kodeks, 2015. 456 p. (In Russ.)].
2. Симоненко В.Б., Дудин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 237 с. [Simonenko V.B., Dudin P.A., Makanin M.A. Neuroendocrine tumors. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 237 p. (In Russ.)].
3. WHO classification of tumors the digestive system. Ed. by F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise. Lyon: IARC Press, 2010.
4. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Ed. by W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke et al. Lyon: IARC Press, 2015.
5. Sorbye H., Welin S., Langer S.W. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC

- NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1): 152–60.
6. Khan S., Luong T.V., Watkins J. et al. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer* 2013;108(9):1838–45.
 7. Scarpa A., Mantovani W., Capelli P. et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23(6):824–33.
 8. Arco D.D., Pérez D., Medina O. et al. Reliability of Ki-67 determination in FNA samples for grading pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2016;27(4):276–83.
 9. Farrell J.M., Pang J.C., Kim G.E., Tabatabai Z.L. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol* 2014;122(10): 770–8.
 10. Kleist B., Poetsch M. Neuroendocrine differentiation: The mysterious fellow of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11740–7.
 11. Sentani K., Oue N., Noguchi T. et al. Immunostaining of gastric cancer with neuroendocrine differentiation: Reg IV-positive neuroendocrine cells are associated with gastrin, serotonin, pancreatic polypeptide and somatostatin. *Pathol Int* 2010;60(4):291–7.
 12. Swarts D.R., van Suylen R.J., den Bakker M.A. et al. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2014;38(10):1429–36.
 13. Takeuchi K., Togashi Y., Kamihara Y. et al. Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). *Ann Oncol* 2016;27(1):185–92.
 14. WHO classification of tumours of the breast. Ed. by S.R. Lakhani, I.O. Ellis, S.J. Schnitt et al. Lyon: IARC Press, 2012.
 15. Gao L.X., Liu G., Li L. et al. Neuroendocrine carcinoma of breast: a study of tumor morphology and subtyping. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011;40(9):604–9.
 16. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Ed. by F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon: IARC Press, 2003.
 17. Miremadi A., Pinder S.E., Lee A.H. et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology* 2002;40(3):215–22.
 18. Inno A., Bogina G., Turazza M. et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. *Oncologist* 2016;21(1):28–32.
 19. Wei B., Ding T., Xing Y. et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010;116(19):4463–73.
 20. Tian Z., Wei B., Tang F. et al. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 2011;42(8):1169–77.
 21. Kwon S.Y., Bae Y.K., Gu M.J. et al. Neuroendocrine differentiation correlates with hormone receptor expression and decreased survival in patients with invasive breast carcinoma. *Histopathology* 2014;64(5):647–59.