

Национальный институт рака, Киев

ОСНОВЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ



А. Н. Грабовой

Адрес:
Грабовой Александр Николаевич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: agrabovoy@yandex.ru

Выявление нейроэндокринных опухолей в развитых странах за последние 30 лет увеличилось в 5 раз, что в сочетании с адекватным лечением, привело к увеличению медианы выживаемости больных более чем в 3 раза. Сегодня в Украине возникновение нейроэндокринных опухолей часто остается нераспознанным. Причинами этого являются, помимо малозаметной симптоматики, недостаточная информированность и настороженность врачей, ограниченное использование специальных исследований для верификации нейроэндокринных опухолей.

Среди многих разновидностей опухолевых поражений у человека, кроме первичных опухолей эндокринных органов, существует группа новообразований разной локализации, происходящих из клеток, которым присуща способность поглощать предшественники биогенных аминов и их декарбоксиллировать (amine precursor uptake and decarboxylation), а также продуцировать биогенные амины и/или полипептидные гормоны. Пептидные гормоны, продуцируемые этими клетками, обнаруживаются в ряде нейронов и выступают в качестве медиаторов и/или комедиаторов. В свою очередь биогенные амины, являющиеся медиаторами нервной системы, продуцируются многими клетками диффузной эндокринной системы наряду с пептидами. В связи с тем что новообразования из этих клеток в большей или меньшей степени сохраняют свойства исходных, сегодня они чаще всего определяются как нейроэндокринные опухоли (НЭО) [13].

Количество выявляемых нейроэндокринных новообразований за последние 30 лет увеличилось в 5 раз [26]. Вместе с тем мировой опыт показывает, что проведение специальных диагностических и лечебных мероприятий приводит к увеличению более чем в 3 раза медианы выживаемости больных с НЭО [15].

Сегодня в Украине возникновение НЭО часто остается нераспознанным. Это происходит по ряду причин: симптомы НЭО часто проявляются в малозаметной неспецифической форме и болезнь обычно диагностируется на поздних этапах; в силу недостаточной информированности и настороженности врачей; из-за ограниченного применения специальных исследований с целью верификации НЭО.

НЭО могут возникать в органах, которые состоят или включают в себя диффузно-расположенные нейроэндокринные клетки: эпифиз (пинеалоциты), аденогипофиз, щитовидную железу (С-клетки), парашитовидные железы, тимус, грудные железы, симпатические ганглии и параганглии, слизистые оболочки пищеваритель-

ной трубки и воздухопроводящих путей (одиночные гормонопродуцирующие клетки), легкие, островки поджелудочной железы, почки, мозговое вещество надпочечников, предстательная железа, яички (клетки Лейдига), яичники, слизистая оболочка мочевыводящих путей, кожа [1, 16].

Ряд клинических и патологических проявлений НЭО, с одной стороны, специфичны для органа происхождения, а с другой — имеют ряд общих черт для новообразований этого типа независимо от их анатомической принадлежности. В целом, исследования НЭО были сосредоточены на опухолях конкретной органной принадлежности, таких как легкое, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт и так далее. В связи с этим гистологические классификации опухолей ВОЗ включают НЭО как самостоятельные типы. Вместе с тем предлагаются различные уточнения и модификации относительно классификации и номенклатуры НЭО разных локализаций [2, 3, 6, 17, 18, 25 и др.]. Изучение предложенных классификаций показывает наличие в них многих общих черт, лежащих в их основе, а такие признаки, как пролиферативная активность и степень местного распространения являются общими для НЭО практически всех локализаций [12].

Исходя из общепринятых принципов патоморфологического исследования опухолей, при диагностике НЭО должны устанавливаться ее гистологический тип, степень злокачественности и распространенность.

Приступая к исследованию операционного материала или биоптатов, необходимо ознакомиться с клиническими данными и обратить внимание на наличие эндокринных нарушений (карциноидного синдрома, гипер- или гипогликемии, синдрома Золлингера — Эллисона, синдрома Кушинга (в том числе эктопического) и другое). Учитывая зачастую медленное развитие НЭО, симптомы могут нарастать и прослеживаться на протяжении нескольких лет [24]. Важное значение в определении направления исследования имеют данные

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, морфологическая диагностика.

об увеличении содержания полипептидных гормонов и биогенных аминов в крови, продуцируемых нейроэндокринными клетками. Так, у более чем 90% пациентов с НЭО обнаруживается повышенное содержание хромогранина А в крови [4].

Макроскопическая оценка опухоли должна включать обычные в таких случаях параметры: внешние изменения органа, локализацию, одиночная или множественная, размеры, состояние лимфатических узлов, расстояние до краев резекции (для неперитонизированных опухолей (коло-ректальных, пищевода и тому подобное), внешний хирургический край резекции представляет собой соединительную ткань, не покрытую серозной оболочкой); наличие перфорации опухоли (микроскопически видимый сквозной дефект опухоли, когда просвет кишки соединяется с внешней поверхностью резецированного образца; перфорация непосредственно кишки, как следствие сдавления опухолью, не считается перфорацией опухоли). Для ректальных опухолей и опухолей пищевода необходимо указывать их отношение к границе брюшины (полностью выше, полностью ниже и поверх этого ориентира). Для ректальных опухолей важно оценить расстояние до зубчатой линии (параметр необходим только для низко расположенных опухолей при брюшно-промежностном удалении прямой кишки, чтобы иметь представление о месте расположения опухоли относительно внутреннего сфинктера).

Вырезание кусочков для гистологического исследования должно обеспечить возможность не только типирования опухоли, но и дать оценку ее распространенности. Забранные кусочки должны отражать глубину проникновения через стенку органа, инвазию кровеносных сосудов (при подозрении), прорастание в соседние органы, расстояние до краев резекции, поражения серозной оболочки (отмечается, является ли это местным распространением опухоли или метастазом). Вовлечение серозной оболочки лучше всего выявляется в кусочках, взятых из темных, фиброзированных участков или из участков с кровоизлияниями, особенно в местах отхождения брюшины под острым углом от поверхности кишки (на брыжейке, в глубоких складках или между жировыми дольками). В обязательном порядке исследуются все обнаруженные лимфатические узлы.

НЭО может быть случайной находкой, например, обнаруженной в аппендиксе. В этом случае вырезку необходимо повторить для оценки присутствия опухоли в краях резекции и распространения на серозную оболочку, а также должны быть исследованы все обнаруженные лимфатические узлы.

Микроскопическая оценка НЭО начинается с постановки предварительного диагноза. Опытный патологоанатом, знакомый с НЭО, достаточно часто будет в состоянии при микроскопии диагно-

стировать опухоль и оценить степень ее злокачественности в большинстве операционных образцов. Значительно сложнее верифицировать НЭО в биоптатах при ограниченном количестве материала. При подозрении на НЭО на светооптическом уровне следует провести первичную иммуногистохимическую (ИГХ) диагностику и оценить степень ее злокачественности. В случаях злокачественных НЭО для определения дальнейшей тактики лечения пациента целесообразно определение статуса рецепторов к соматостатину на их клетках.

В соответствии с морфофункциональной классификацией ВОЗ [11] определяются следующие общие гистологические типы НЭО:

- высокодифференцированные НЭО (доброкачественные);
- высокодифференцированные НЭО (неопределенная степень злокачественности);
- высокодифференцированные эндокринные карциномы (низкая степень злокачественности);
- низкодифференцированные (мелкоклеточные) эндокринные карциномы (высокая степень злокачественности);
- бокаловидноклеточные карциномы и смешанные эндокринные аденокарциномы;
- некоторые более редкие типы.

Высокодифференцированные НЭО характеризуются низким пролиферативным потенциалом, способностью секретировать биологически активные вещества и низкой чувствительностью к химиотерапии. К этой группе могут быть отнесены: карциномы разного происхождения, опухоли из хромофинных клеток (феохромоцитомы), медулярная карцинома щитовидной железы.

Эндокринные карциномы представлены высококачественными опухолями с высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к химио- и лучевой терапии. К этой группе может быть отнесен мелкоклеточный рак легкого.

К группе эндокринных аденокарцином с экзо- и эндокринной секреторной функцией относят различные опухоли поджелудочной железы, исключение составляют карциномы. Чувствительность к химиотерапии опухолей этого типа умеренная [11].

Для ИГХ диагностики НЭО рекомендуется небольшая панель [25], включающая антитела к 3 маркерам: синаптофизину (маркер мелких везикул), хромогранину (продукт нейросекреторных гранул) и CD56 (молекула нейрональной адгезии, N-CAM, мембраносвязывающий антиген). Применение в диагностической панели цитоплазматических маркеров, таких как протеиновый генный продукт (PGP) 9,5 и нейрон-специфическая энолаза, нецелесообразно, поскольку их специфичность неоднозначна.

Несмотря на существование ряда со-общений, что идентификация специфи-

ческих гормонов в НЭО поджелудочной железы может дать прогностическую информацию, в настоящее время еще не доказана ее достоверная значимость для Grade-стадирования и типирования опухоли. В связи с существующими сложностями в ИГХ определении полипептидных гормонов и значительной его стоимости большая панель антител, плохо поддающаяся качественному контролю, не часто используется в рутинном выявлении специфических гормонов как прогностического фактора. Однако эти исследования должны выполняться при клинической необходимости в интересах пациента. Для НЭО желудка это имеет определенное прогностическое значение [25] и может иметь отчетливую связь между клиническими и патологоанатомическими данными. ИГХ выявление специфических гормонов для дуоденальных и панкреатических НЭО целесообразно, если клинически распознаны соответствующие эндокринные нарушения [12]. Доказано, что позитивная реакция на определенные маркеры, такие как цитокератин 19, связана с негативным прогнозом при НЭО поджелудочной железы [7], однако этот показатель недостаточно стабилен для его использования как специфического.

Для дуоденальных НЭО, гастриномы или соматостатиномы, возникающих спорадически или на фоне множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН1), правильно взятый кусочек опухоли имеет важную прогностическую информацию [25]. Соматостатинома может иметь железистое строение, в связи с чем необходимо проводить исследование предельно внимательно, чтобы не интерпретировать ее как аденокарциному. Наличие псамомных телец может указывать на эндокринную природу опухоли. При подозрении, что дуоденальная аденокарцинома, возможно, является НЭО, в обязательном порядке нужно применять ИГХ-исследование [25].

При выявлении элементов опухоли в неперитонизованном или брыжеечном краях резекции эта информация должна быть выдвинута на первый план заключения, поскольку может свидетельствовать о неполном удалении опухоли. Распространение опухоли на серозную оболочку, с учетом того, что она не является краем резекции, необходимо особо отмечать в заключении, поскольку оно может быть причиной транс-целомических метастазов, например при НЭО подвздошной кишки или аппендикса [19].

Неблагоприятными признаками при оценке НЭО являются наличие инвазии микрососудов, а также перинеуральная инвазия. Важнейшей характеристикой распространенности опухолевого процесса выступает гистологическое подтверждение наличия элементов опухоли в лимфатических узлах, а также отдаленных метастазов [23].

К важким характеристикам опухолового процесу, які повинні вказуватися в відповідності з вимогами ВОЗ, відносяться також фонові та супутні зміни [23]: синхронний рак(и) — кожен з яких потребує окремої верифікації, гастрит, атрофія слизової оболонки, метаплазія епітелію, дисплазія ЕСЛ- або G-кліток в прилеглих до пухли частках органу, мікроаденоматоз панкреатического островка, хронічний панкреатит, наявність інших ендокринних пухолей. К додатковим даним, що характеризують патологічний процес, відносяться наявність амілоїда, псамомних телець, експресія цитокератина 19 в НЭО піджелудочної залози.

В поточний час ведуться європейськими патологами [20, 21] в відповідності з консенсусом, досягнутим на ENETS, було запропоновано ділити НЭО шлунково-кишкового тракту на 3 групи, в залежності від потенціалу їх злоякісності. Останній визначається по митотическому та проліферативній активності пухолових кліток (таблиця):

Таблиця. Оцінка потенціалу злоякісності нейроендокринних пухолей

Потенціал злоякісності (Grade)	Митотический індекс (10 полів зреші)*	Ki-67 індекс (%)**
G1	<2	<2
G2	2–20	>2–20
G3	>20	>20

*10 полів зреші = в цілому 2 мм² (10x0,2 мм²), при збільшенні 40x в частках з найбільшою густиною митозів.

**Рекомендується клон Ki-67 MIB1; % мечених от 2000 кліток опухли в частках з найбільшою густиною мечених ядер.

В практических умовах опухолі G1 і G2 в цілому високодиференціровані і демонструють розсіяну і інтенсивну експресію двох маркерів — хромограніна А і синаптофізіну. Наявність будь-якого частку некрозу є ознакою більш агресивної пухли, вказуючи на статус G2, який повинен бути підтверджений індексами митотическої активності і Ki-67. G3 відповідає низкодиференцірованому нейроендокринному раку. Він має високий митотический/Ki-67 індекс, часто виявляються частки некрозу, знижена експресія хромограніна А, зберігається отчетлива

експресія синаптофізіну. G3 також характеризується великими розмірами, розповсюдженою інвазією прилеглих тканин, інвазією судин і нервов, вираженим ядерним поліморфізмом, наявністю багаточисельних регіональних і віддалених метастазів. Перевага при оцінці злоякісності віддається первинній пухолі, але можуть бути оцінені і метастази, якщо первинна пухоль недоступна.

Для визначення митотического індексу необхідно визначити площу поля зреші мікроскопа при збільшенні об'єктива 40x, використовуючи об'єкт-мікрометр. Сучасні мікроскопи з широкою поліовою оптикою можуть мати поле зреші площею значно більше, ніж 0,2 мм², що потребує виконання перерахунку. Наприклад, якщо площа зреші становить 0,22 мм², то єсть на 10% більше, результат підрахунку необхідно помножити на 100/110.

Митотический/Ki-67 індекс повністю виправдовує себе і при оцінці злоякісності пухолей, не відносяться до шлунково-кишкового тракту. Однак конкретні значення цих показників для НЭО різних органних систем можуть відрізнятися [5, 8, 9, 10]. По цій причині рекомендується вказувати в патогістологіческому висновку фактический рівень проліферативної активності в доповнення до ступеня злоякісності (G).

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Р.К., Быкова В.Л., Одицова И.А. (ред.) (2001) Руководство по гистологии Частная гистология органов и систем, СПб, СпецЛит, 2: 735.
2. Abraham S.C., Carney J.A., Ooi A. et al. (2005) Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder, Am. J. Surg. Pathol. 29: 969–975.
3. Arnold R. (2005) Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 19: 491–505.
4. Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilsenrath A.J. et al. (1998) Carcinoid tumour. Lancet. 352: 799–805.
5. Cho C.S., Labow D.M., Tang L. et al. (2008) Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. Cancer. 113: 126–134.
6. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. (2004) World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon. IARC Press. 320 p.
7. Deshpande V., Fernandez-del C.C., Muzikansky A. et al. (2004) Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. Am. J. Surg. Pathol., 28: 1145–1153.

8. Fahy B.N., Tang L.H., Klimstra D. et al. (2007) Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. Ann. Surg. Oncol., 14: 396–404.
9. Ferrone C.R., Tang L.H., Tomlinson J., et al. (2007) Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? J. Clin. Oncol., 25: 5609–5615.
10. Hochwald S.N., Zee S., Conlon K.C. et al. (2002) Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. J. Clin. Oncol., 20: 2633–2642.
11. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. (2004) The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. Endocrin. Rev. 25 (3): 458–511.
12. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. (2010) Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. Am. J. Surg. Pathol., 34: 300–313.
13. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. (2010) The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. Pancreas., 39: (Issue 6) 707–712.
14. Kloppel G., Perren A., Heitz P.U. (2004) The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann. N.Y.Acad. Sci., 1014: 13–27.
15. Modlin I.M., Moss S.F., Chung D.C. et al. (2008) Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J. Natl. Cancer Inst., 100: (18) 1282–1289.
16. Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. et al. (2007) Siegfried Oberdorfer and the evolution of carcinoid disease. Arch. Surg., 142: 187–197.
17. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol., 9: 61–72.
18. Moran C.A., Suster S., Coppola D. et al. (2009) Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. Am. J. Clin. Pathol., 31: 206–221.
19. Plockinger U., Couvelard A., Falconi M. et al. (2008) Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. Neuroendocrinology, 87: 20–30.
20. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Archiv., 449: 395–401.
21. Rindi G., Kloppel G., Couvelard A. et al. (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Archiv., 451: 757–762.
22. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. (2000) World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer.
23. Stephenson T.J., Williams G.T. (2009) Standards and datasets for reporting cancers Dataset for endocrine tumours of the gastrointestinal tract including pancreas January 2009 (amended March 2009). The Royal College of Pathologists., Web: www.rcpath.org.
24. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R.P. et al. (2010) NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. Pancreas., 39: (Issue 6.) 713–734.
25. Williams G.T. (2007) Endocrine tumours of the gastrointestinal tract — selected topics. Histopathology., 50: 30–41.
26. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. (2008) One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J. Clin. Oncol., 26: (18) 3063–3072.

Основи морфологічної діагностики нейроендокринних пухлин

О.М. Грабовай

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Виявлення нейроендокринних пухлин у розвинутих країнах за останні 30 років зросло у 5 разів, що у поєднанні з адекватним лікуванням призвело до зростання медіани виживаності хворих більш ніж у 3 рази. Сьогодні в Україні виникнення нейроендокринних пухлин часто залишається нерозпізнаним. Причинами цього є, крім малопомітної симптоматики, недостатня інформованість і настороженість лікарів, обмежене використання спеціальних досліджень для верифікації нейроендокринних пухлин.

Ключові слова: нейроендокринні пухлини, морфологічна діагностика.

Basis of morphological diagnostic of neuroendocrine tumours

A.N. Grabovoy

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Detection of neuroendocrine tumours in the developed countries for last 30 years was enlarged in 5 times, that with combination to adequate treatment led to more than in 3 times of a patients survival median. Today in Ukraine neuroendocrine tumours beginnings often remains undetected. The causes of it, besides hardly noticeable symptoms, insufficient knowledge and clinical suspicion of doctors, limited use of special researches for neuroendocrine tumours verification.

Key words: neuroendocrine tumours, morphological diagnostics.