

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИКО – МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Стилиди И.С., Перегородиев И.Н.

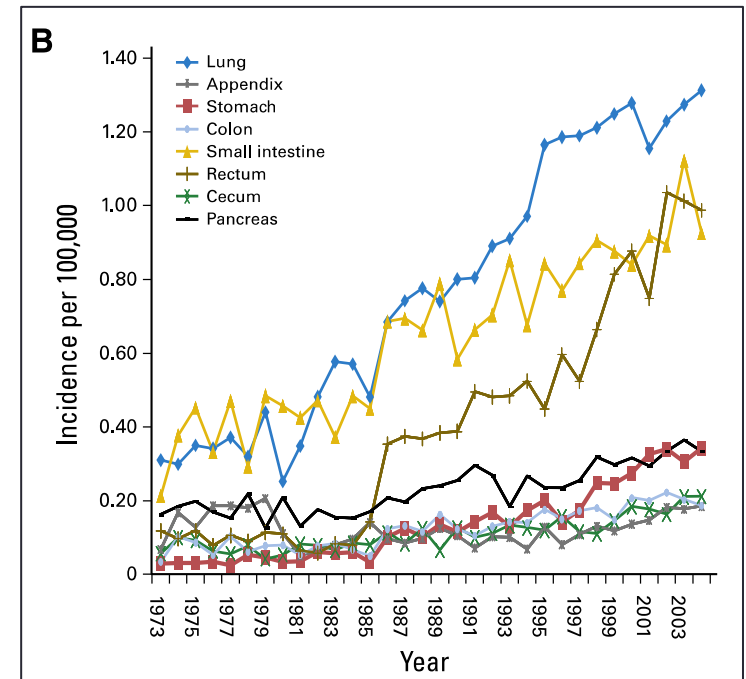
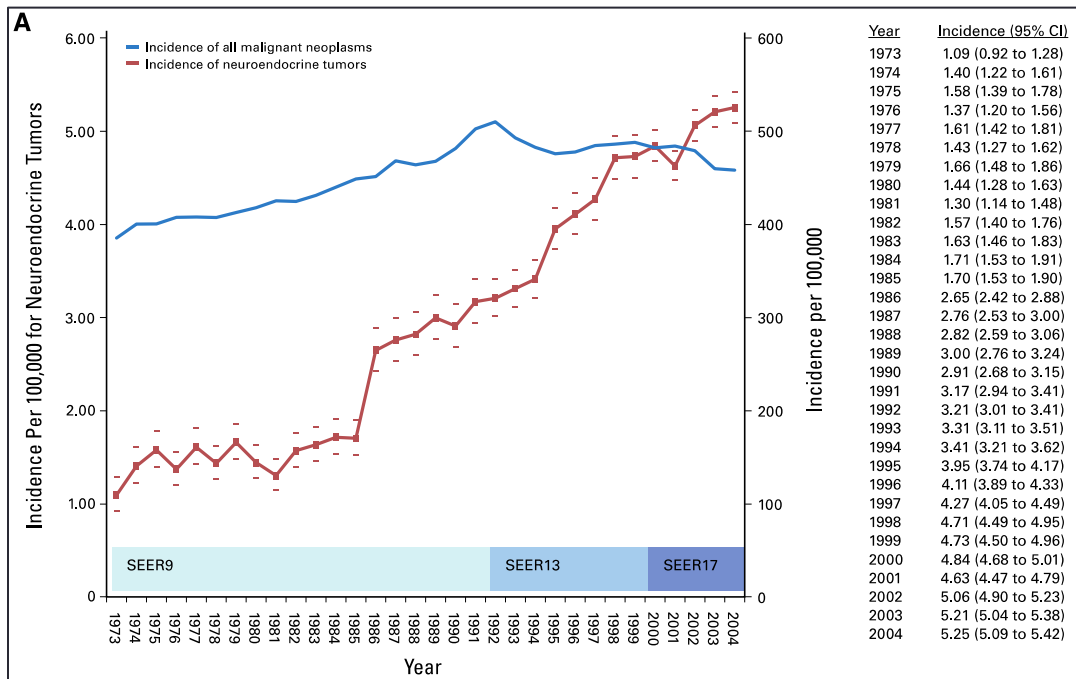
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Содержание

- ❖ Эпидемиология
- ❖ Классификация
- ❖ Диагностика
- ❖ Лечение
- ❖ Хирургическое лечение и клинико-морфологическая характеристика НЭН желудка (данные «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»)

Эпидемиология

- Нейроэндокринные неоплазии желудка (НЭН) – редкая группа эпителиальных новообразований желудка
- 1% в структуре новообразований желудка
- 6.9 % (5.6% - 8.7%) в структуре НЭН пищеварительной системы



Классификация

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
%	70-80%	5-6%	14-25%
Характер поражения	Множественные	Множественные	Солитарные
Фон	Атрофический гастрит	МЭН-1 / Гастронома	Нет
Уровень гастрина	↑	↑	Норма
pH	↑↑	↓↓	Норма
Мтс, %	2-5	10-30	50-100
Grade	Grade 1	Grade 1/2	Grade 2/3

Delle Fave G, ENETS Consensus Guidelines, Neuroendocrinology 2016

Тип 4 (?)

Классификация ВОЗ 2010

ВОЗ 2010	Grade	Ki-67 (%)	Митотический индекс
Высокодифференцированные НЭО	НЭО G1	≤ 2	< 2
	НЭО G2	3 – 20	2 – 20
Низкодифференцированные НЭР (мелко-/крупноклеточный)	НЭР G3	> 20	> 20
MANEC (смешенная адено-нейроэндокринная карцинома)			
Гиперпластические и пренеопластические изменения			

UICC TNM Классификация 8^е издание

Высокодифференцированные НЭО желудка

T₀ – Первичная опухоль не определяется

T₁ – Опухоль инфильтрирует собственную оболочку слизистой или подслизистый слой и её размеры ≤1 см

T₂ – Опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или субсерозный слой и её размеры >1 см

T₃ – Опухоль прорастает субсерозный слой

T₄ – Опухоль прорастает в серозную оболочку или распространяется на соседние структуры

N₀ – Нет признаков поражения лимфатических узлов

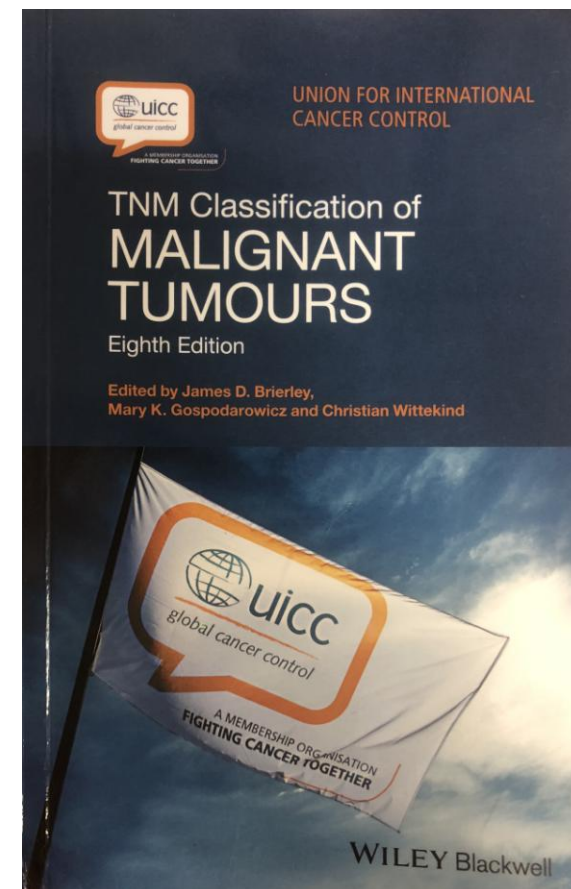
N₁ – Регионарные лимфатические узлы поражены

M₀ – Отдалённых метастазов нет

M_{1a} – только метастатическое поражение печени

M_{1b} – только внепеченочные метастазы

M_{1c} – метастатическое поражение печени и метастазы других локализаций



Диагностика

Инструментальная и лабораторная диагностика

- Гастроскопия + Биопсия + Эндосонография
- КТ/МРТ
- Маркеры (гастрин, хромогранин А)
- Сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов/ПЭТ-КТ с Ga⁶⁸

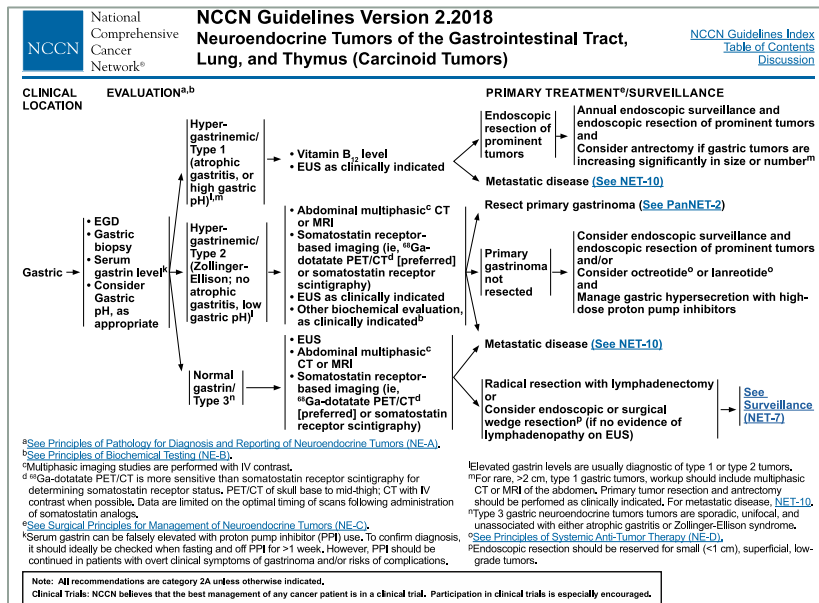
Морфологическая диагностика

- Гистологическое исследование (Grade, Митотический индекс)
- Иммуногистохимическое исследование (Хромогранин, Синаптофизин, CD56)

Лечение

Тип	Вид лечения
1 клинико-морфологический тип	ЭРС (значимых очагов)
	Антрумэктомия
2 клинико-морфологический тип	Хирургия/ЭРС (значимых очагов)
	Аналоги соматостатина
	ИПП
3 клинико-морфологический тип	Хирургия + Лимфодиссекция
НЭР	ХТ (редко – хирургия)

Рекомендации: NCCN/ESMO/ENETS/RUSSCO



clinical practice guidelines

Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vi124–vi130, 2012
doi:10.1093/annonc/mds295

Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

K. Öberg¹, U. Knigge², D. Kwekkeboom³ & A. Perren⁴ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group^{*}

¹Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ²Department of Surgery, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ³Department of Nuclear Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁴Institute of Pathology, University of Bern, Bern, Switzerland

ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms

G. Delle Fave^a, D. O'Toole^b, A. Sundin^c, B. Taal^d, P. Ferolla^e, J.K. Ramage^f,
D. Ferone^g, T. Ito^h, W. Weberⁱ, Z. Zheng-Pei^j, W.W. De Herder^k, A. Pascher^l,
P. Ruszniewski^m all other Vienna Consensus Conference participants

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Координаторы авторов: Орел Н.Ф., Горбунов В.А., Дворниченко В.В., Емельянова Г.С., Кузминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова Р.В., Трифанов В.С.

Дизайн исследования



- Оценка характера и результатов хирургического лечения
- Клинико-морфологическая характеристика
- Оценка ИГХ-экспрессии рецепторов соматостатина и компонентов сигнального пути mTOR

Клинико-морфологическая характеристика НЭН желудка

Показатели	НЭО	НЭР	p
Возраст (медиана, диапазон)	55 (19-69)	63 (54-87)	0,030
Пол (Мужчины/Женщины)	6/11	14/5	0,0176
Клиническая картина (имеется/отсутствует)	10/7	15/4	0,1464
Средняя продолжительность времени до постановки диагноза (мес.)	16	5	0,4785
Клинико-морфологический тип: НЭО (1/2/3), НЭР (КК/МК)	12/0/5	12/7	-
Количество узлов (единичные/множественные)	10/7	19/0	0,0029
Grade (I/II/III)	8/9/0	19	-
Средний размер (медиана)	1,5 (1)	6 (5,25)	0,0007

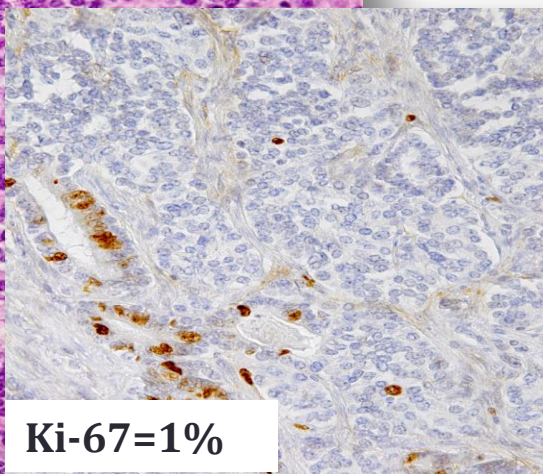
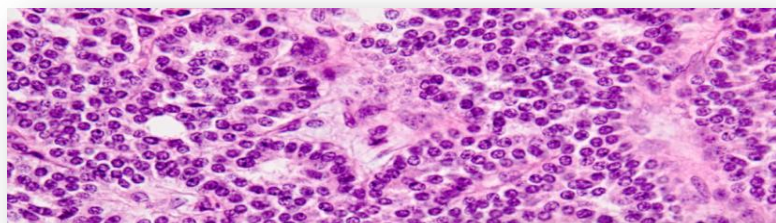
Морфологические и иммуногистохимические особенности НЭО желудка

НЭО	G I	G II	G III	T	N +	M +	Ki-67%	Анг. инв.	Лим. инв.	Перин. инв.
1 тип	8	4	-	≤2	3	-	< 4	3	1	-
3 тип	-	5	-	≤4a	3	-	8 – 18	-	1	-

Тип 1

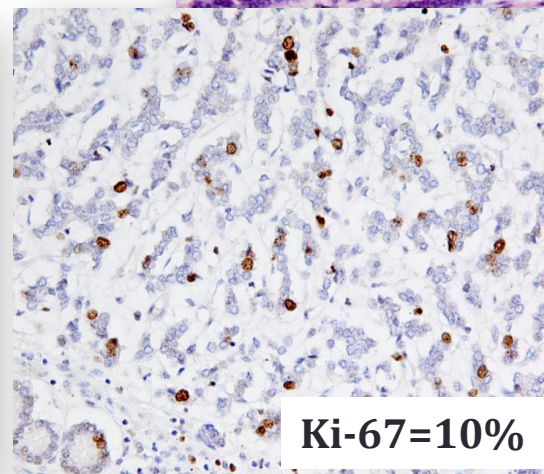
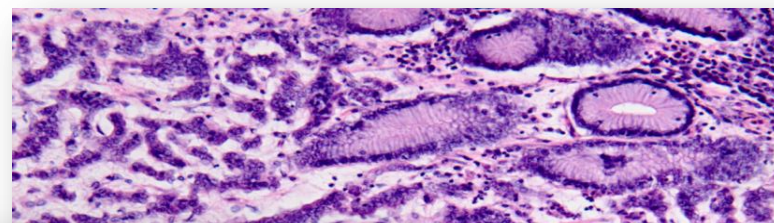
Морфология высокодифференцированных опухолей

Тип 3



Ki-67=1%

H&E



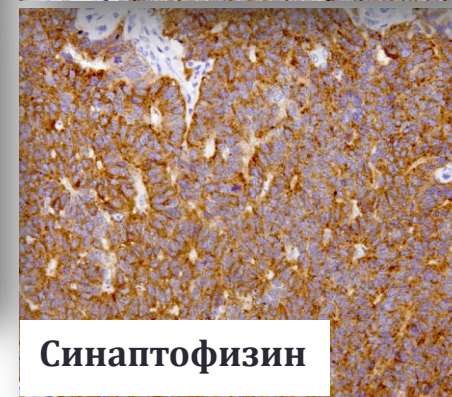
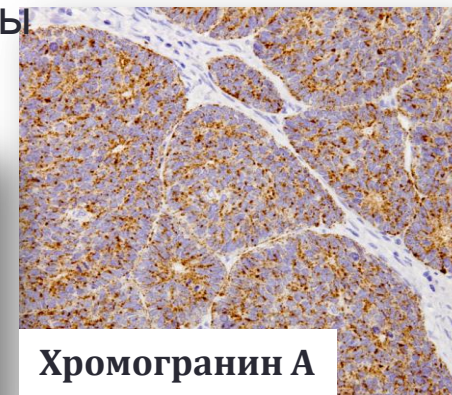
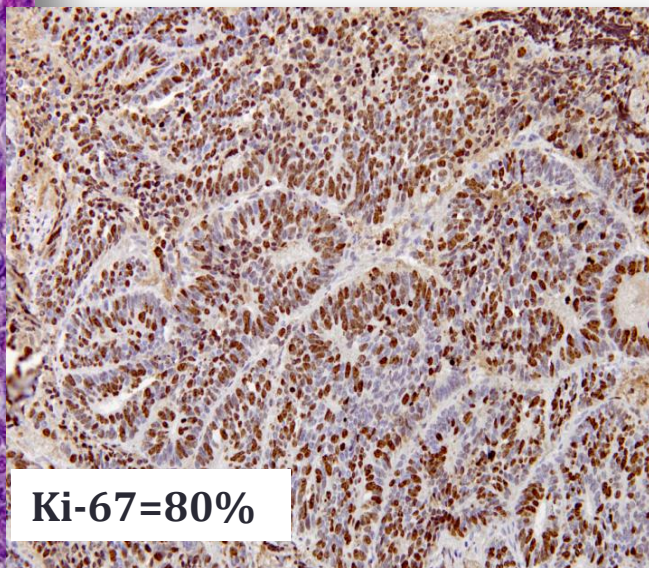
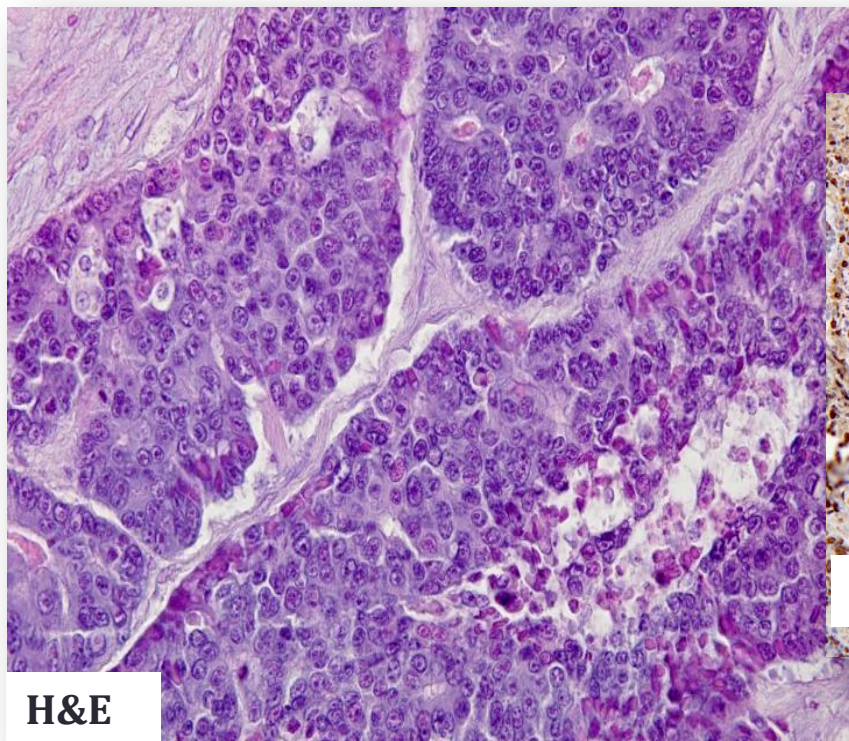
Ki-67=10%

H&E

Морфологические и иммуногистохимические особенности НЭР желудка

НЭР	G III	T	N +	M +	Ki-67%	Анг. инв.	Лим. инв.	Перин. инв.
КК	12	≤4b	10	2	30-80	2	2	1
МК	7	≤4a	4	1	60-90	1	-	1

КК НЭР. Низкодифференцированная морфология. Некрозы, митозы



Показания к хирургическому лечению

НЭО

- выполнение ЭРС нецелесообразно ввиду большого количества опухолевых очагов
- развитие рецидива или метакронной опухоли после перенесённой ранее ЭРС (невозможность выполнения ЭРС)
- размеры опухолевого узла превышающие 2 см
- высокий индекс пролиферативной активности (Ki-67 > 5%)
- глубокая инвазия опухоли в стенку желудка (мышечная оболочка и глубже)
- метастатическое поражение лимфатических узлов

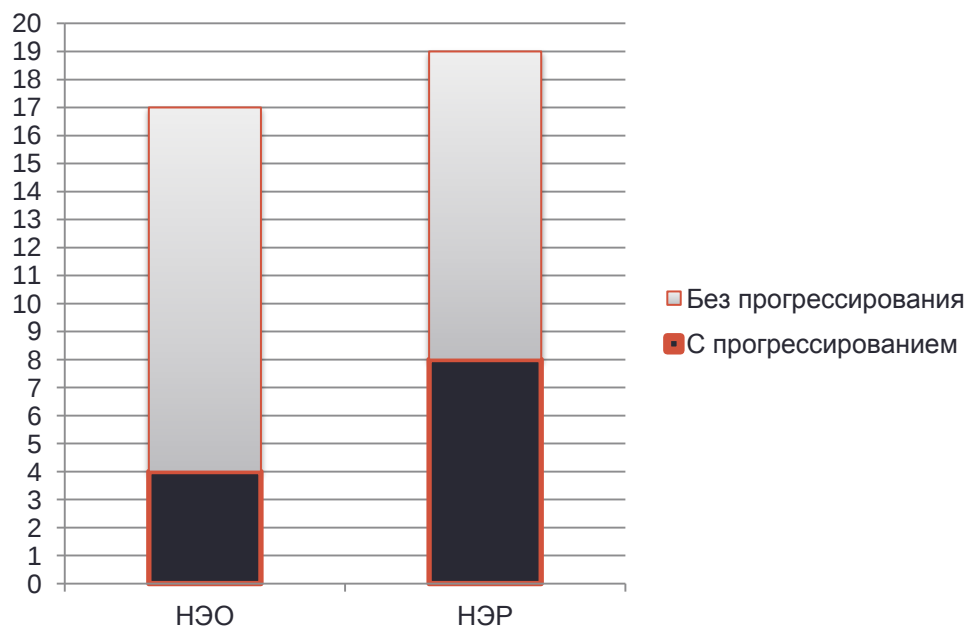
НЭР

- возможность выполнения радикальной операции
- осложнённое течения заболевания, в том числе при распространенных формах

Объём оперативных вмешательств у пациентов с НЭН желудка

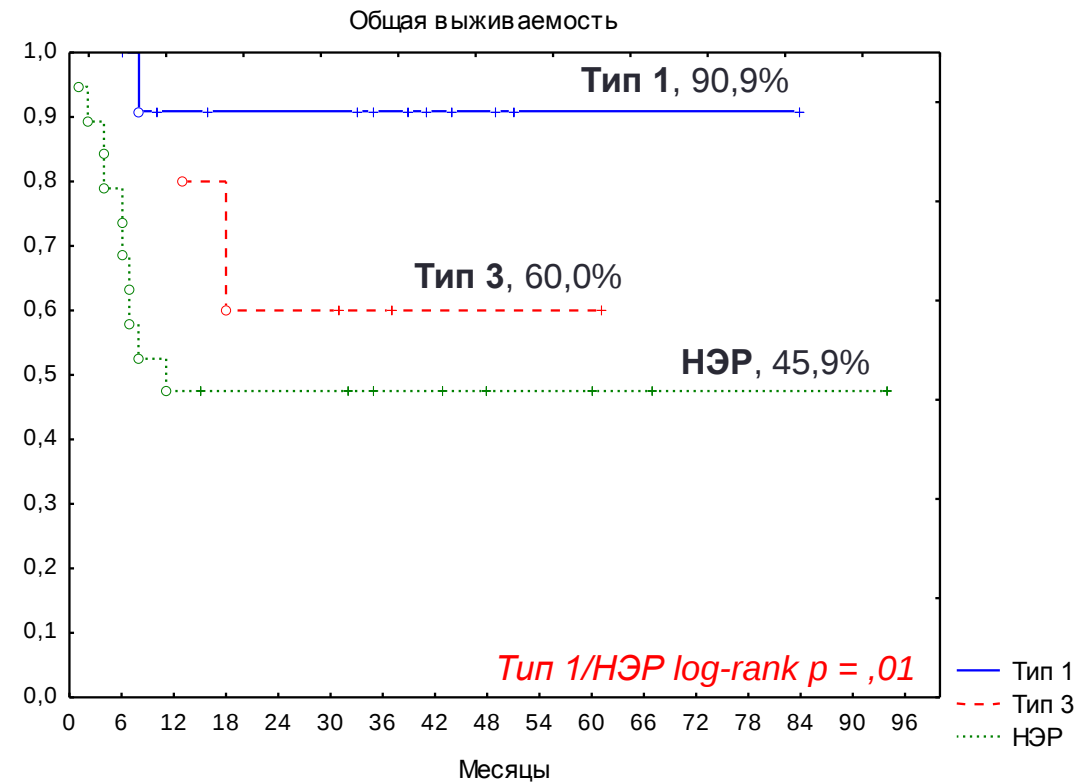
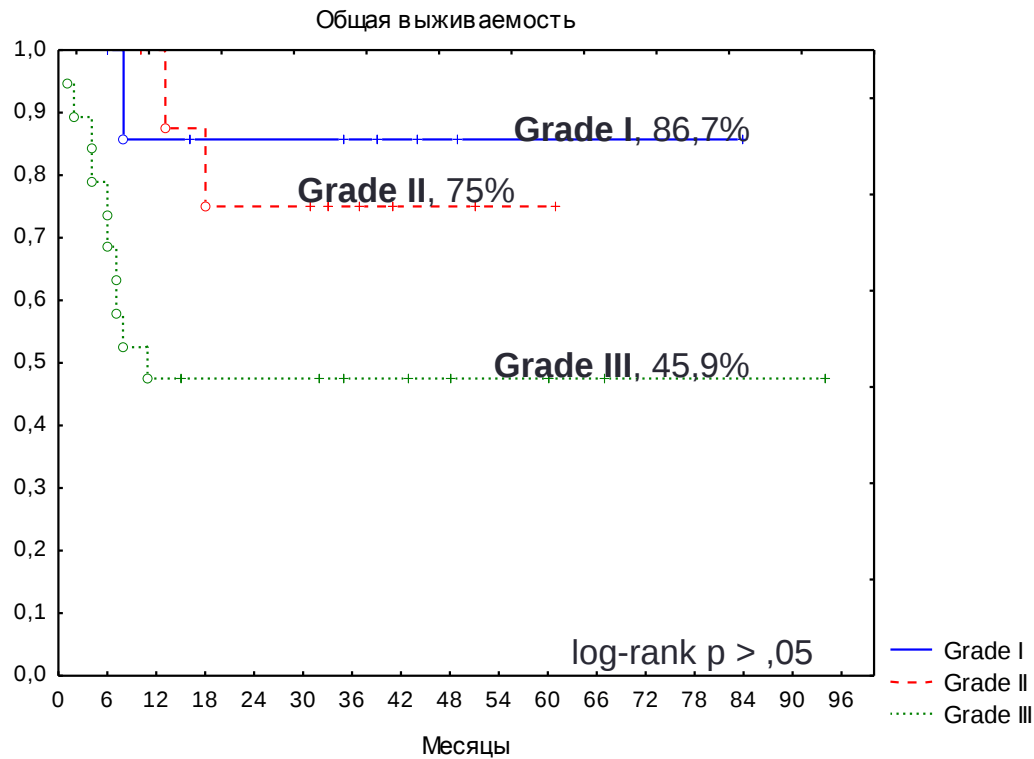
Тип опухоли	Grade	Форма роста	n	Объём оперативного вмешательства						
				ГЭ	ДР	ПР	АР	Д2+	Спленэкт.	Комбин.
1 тип	I	Мультиц.	5	4	1	-	-	3	1	-
		Единич.	3	-	1	2	-	1	1	-
	II	Мультиц.	1	-	-	-	1	-	-	-
		Единич.	3	2	-	-	1	2	1	-
3 тип	II	Единич.	5	4	1	-	-	5	4	4
НЭР	III	Инфилт.	19	9	3	5	2	15	10	8

Соотношение пациентов с прогрессированием заболевания и без в группе НЭО и НЭР

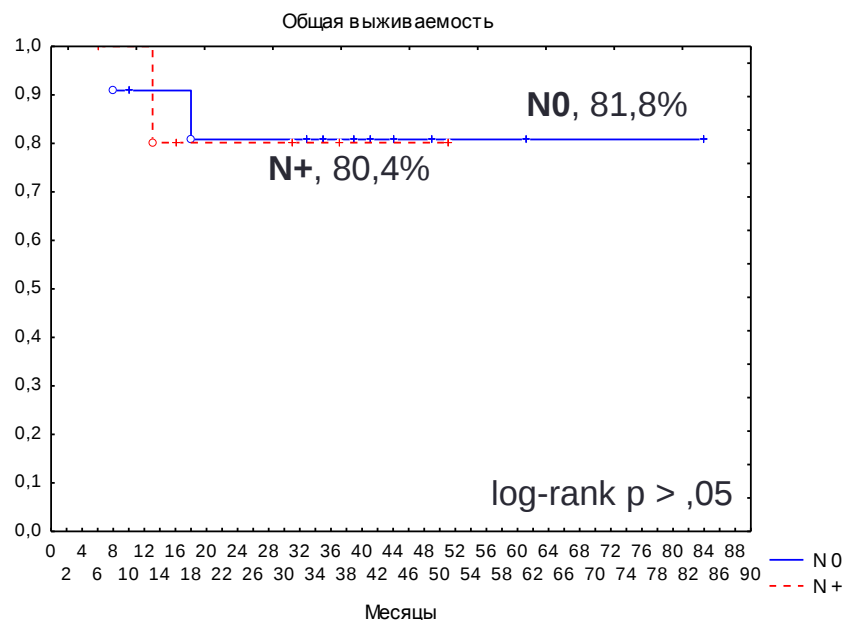
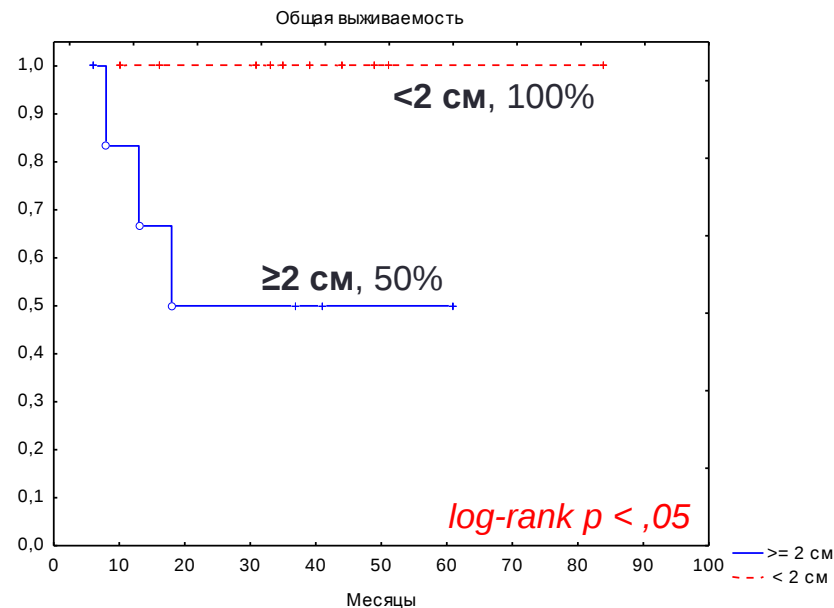
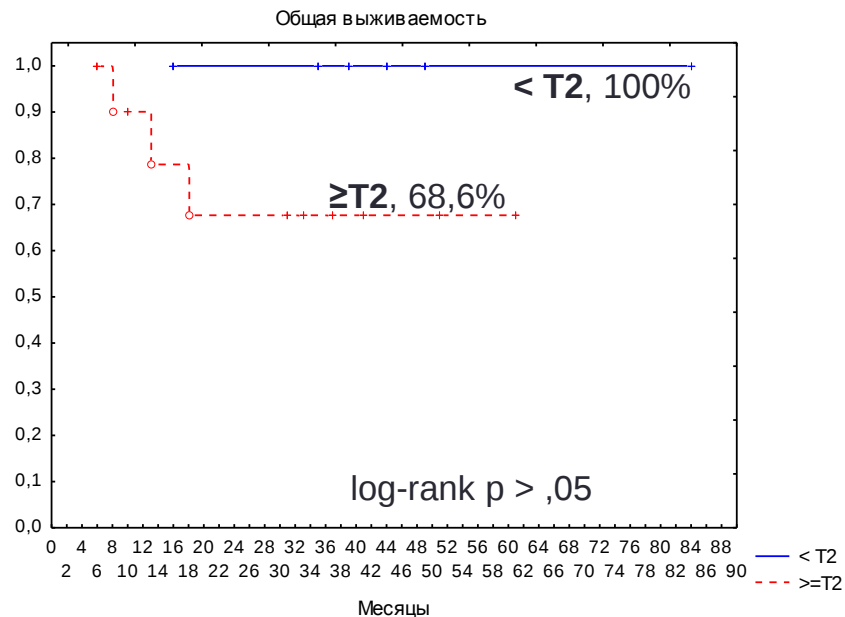


НЭН (n)		Среднее время до прогресс. (мес.)	Характер прогресс.	Время от прогресс. до смерти (мес.)
НЭО (4, 24%)		8,25	Печень	4,5
НЭР (8, 42%)	КК (3, 16%)	10,3	Печень	3,1
	МК (5, 26%)	2,4	печень, л/узлы, кости	1,8

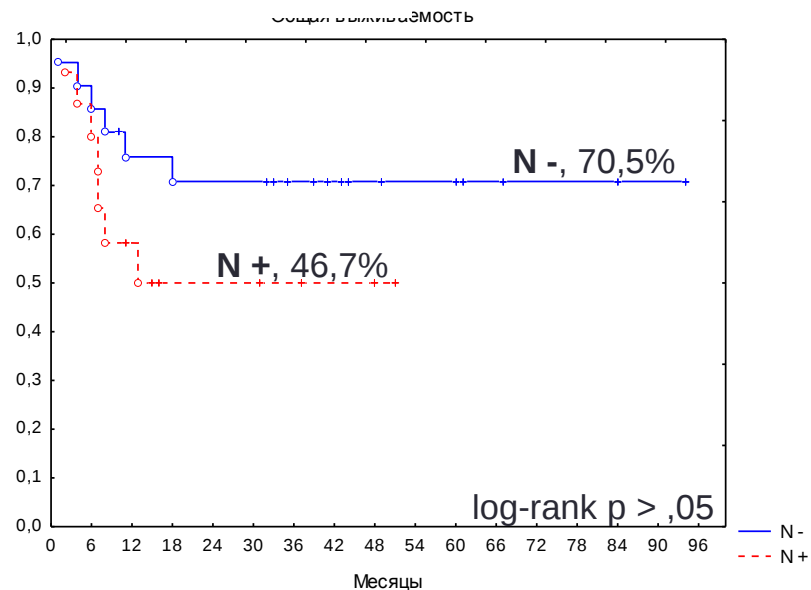
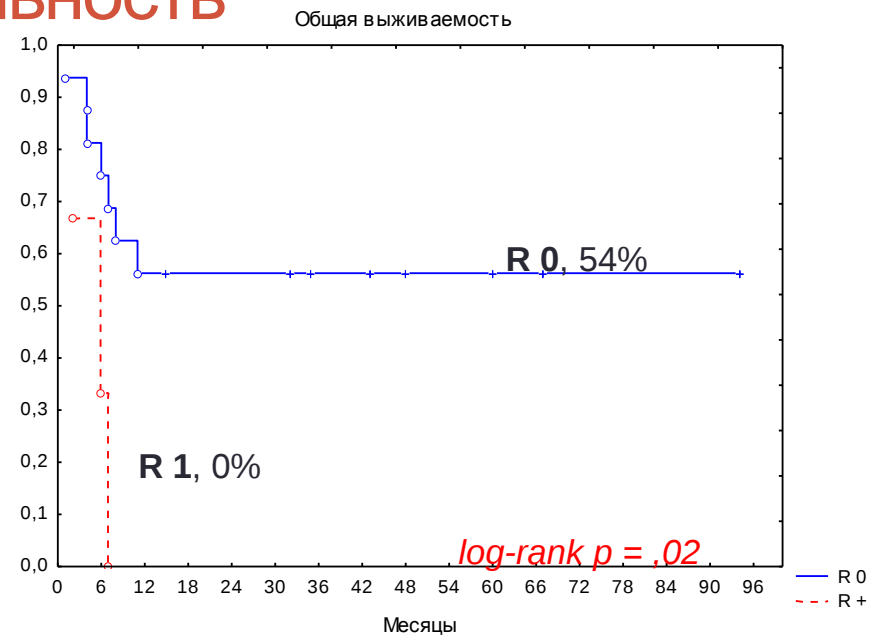
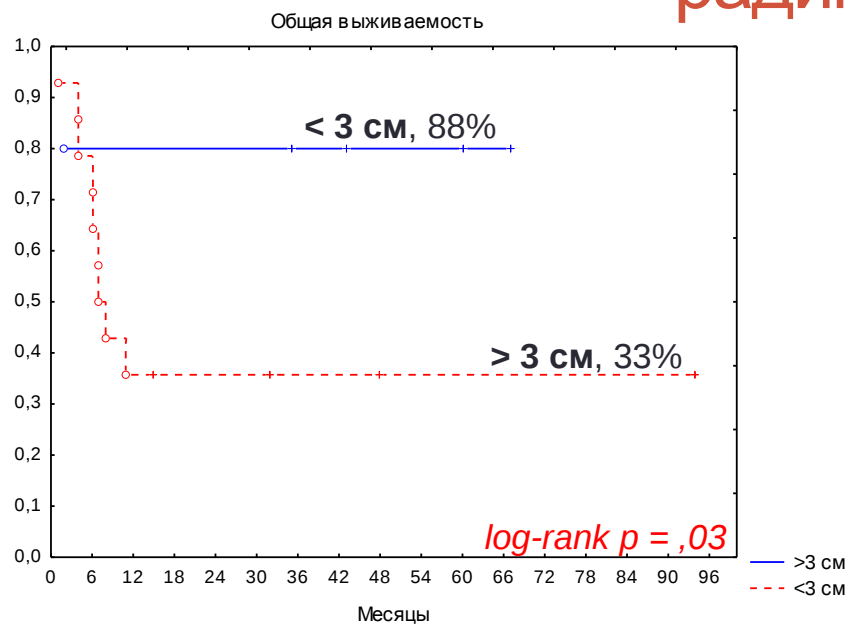
Общая пятилетняя выживаемость при НЭН: степень дифференцировки, тип опухоли



Общая пятилетняя выживаемость при НЭО: размер, Т, N



Общая 5-летняя выживаемость при НЭР: размер, N, радикальность



Корреляция индекс Ki-67 с клинико-морфологическими факторами

НЭН

- Размер
- Глубина инвазии

НЭО

- Размер
- Глубина инвазии
- Стадия заболевания

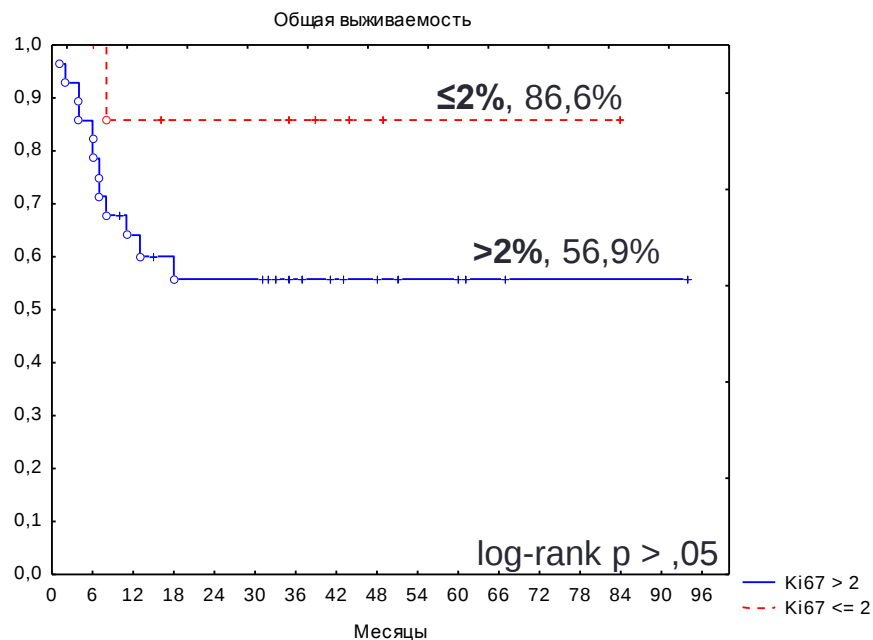
НЭР

- Корреляция не выявлена ($p > 0,05$)

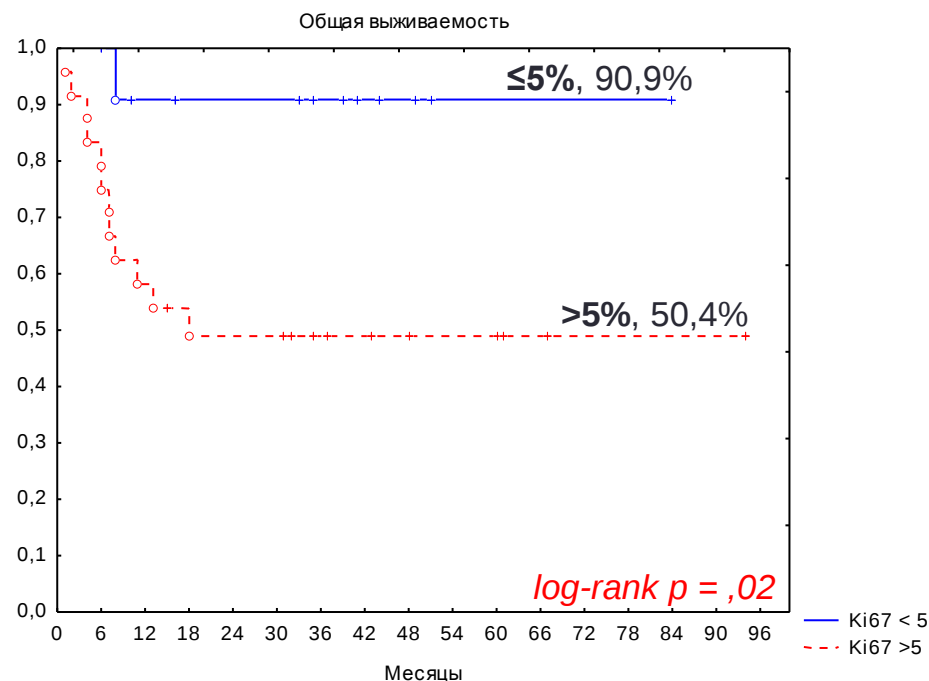
Сильная, прямая, статистически значимая корреляция ($p < 0,05$)

Связь Ki-67 с прогнозом заболевания у больных НЭО желудка

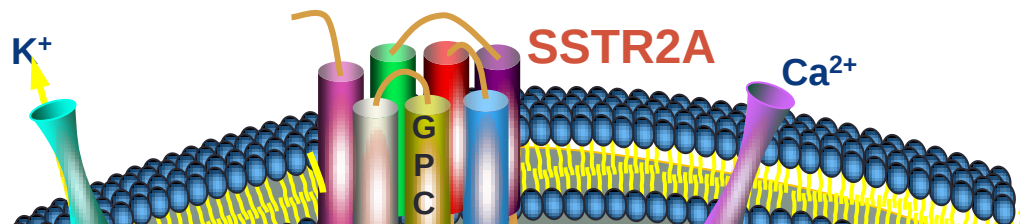
Ki-67 2% Grade I vs Grade II



Ki-67 5%

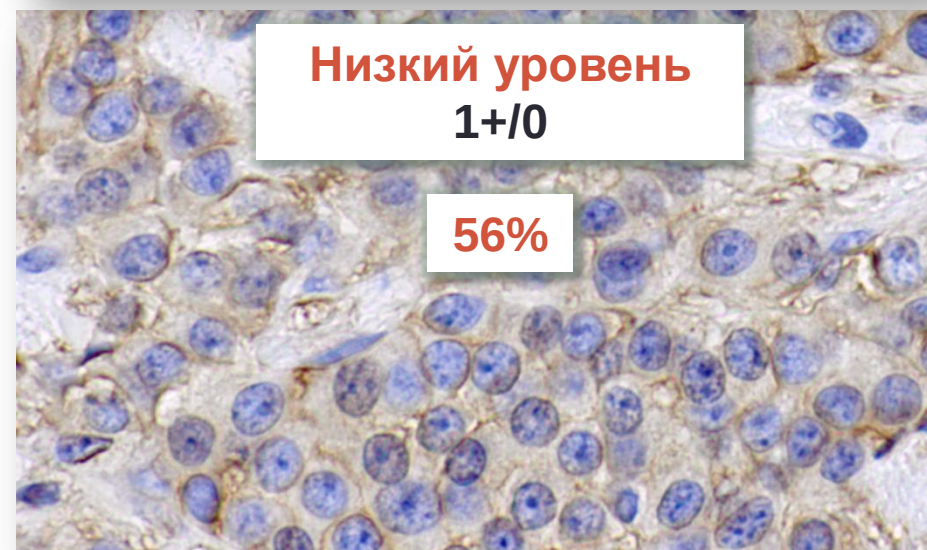
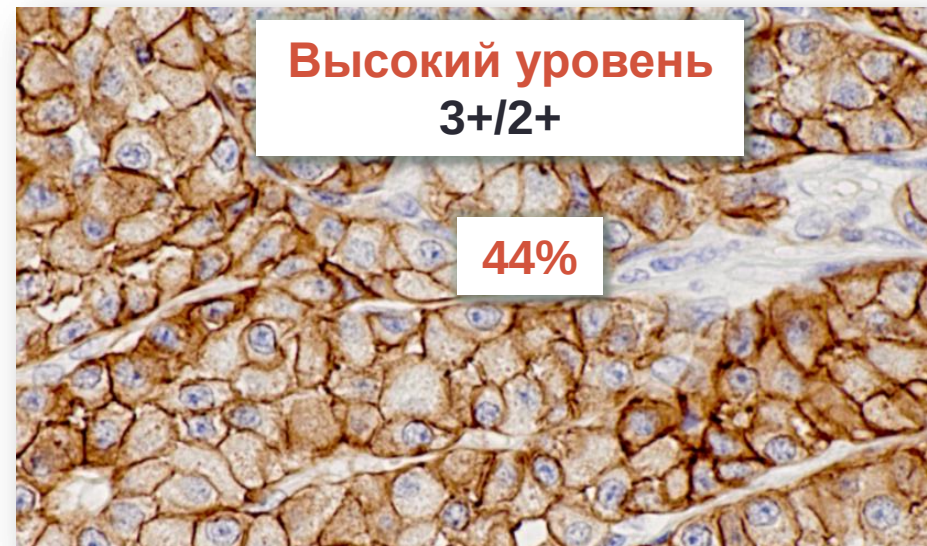


Рецепторы соматостатина 2A и 5 типов в НЭН желудка



- **SSTR** — являются ключевыми молекулами в регуляции роста и развития НЭО и мишенью для молекулярно-направленной терапии с помощью аналогов соматостатина
- При НЭО желудка аналоги соматостатина ингибируют как выработку гастрина, так и гиперплазию/неоплазию ECL-клеток
- **SSTR-2A** вовлечены в передачу антипролиферативных сигналов, что представляет интерес при изучении низкодифференцированных НЭН

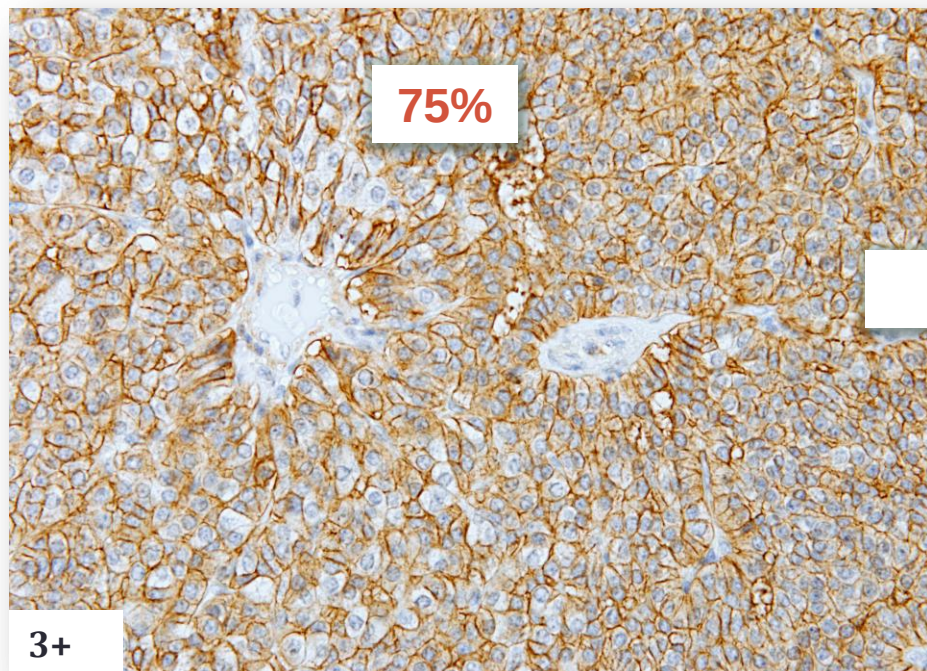
SSTR-2A



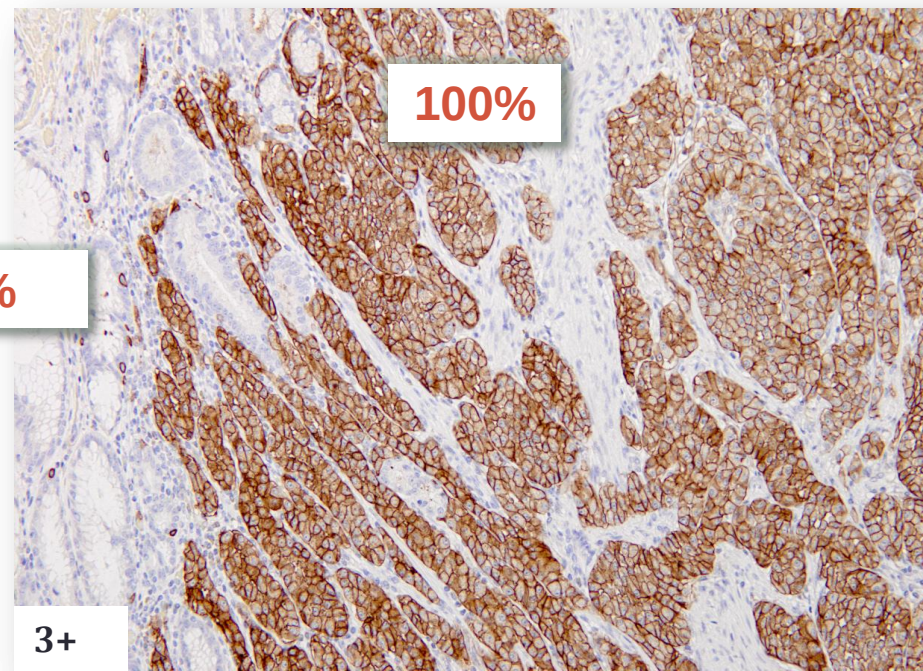
Экспрессия SSTR-2A в НЭО желудка, Тип 1

1 тип (n)	N+	Ангио инв.	Ki-67 (%)	Высокий уровень		Низкий уровень	
				3+	2+	1+	0
Grade I (8)	2	2	1-2	5 (62,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Grade II (4)	1	1	3-4	4 (100%)	0	0	0

Тип 1, Grade 1 (Ki-67=1%)



Тип 1, Grade 2 (Ki-67=4%)



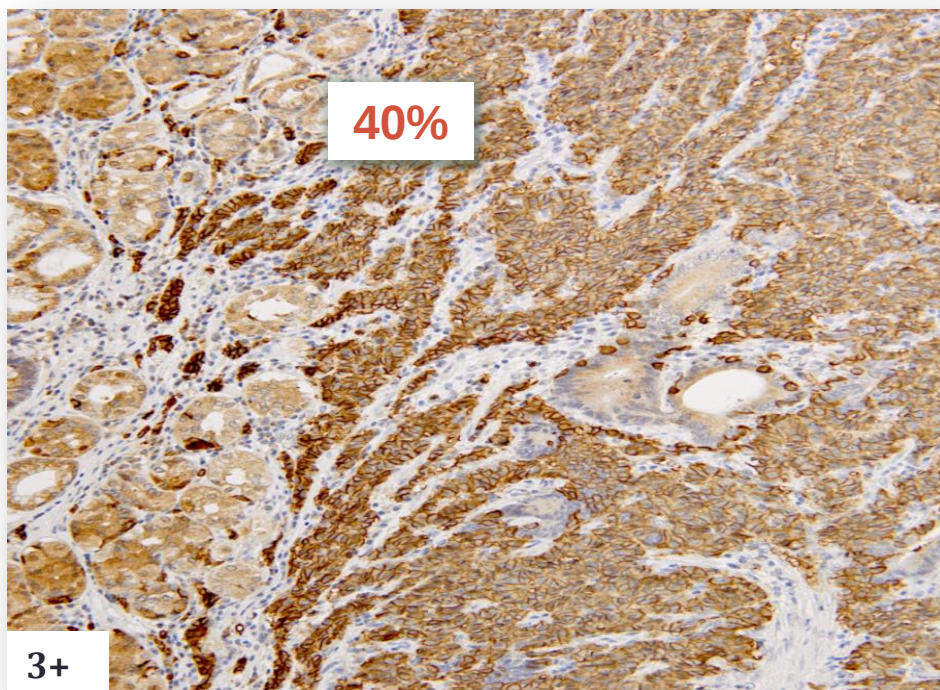
&

83%

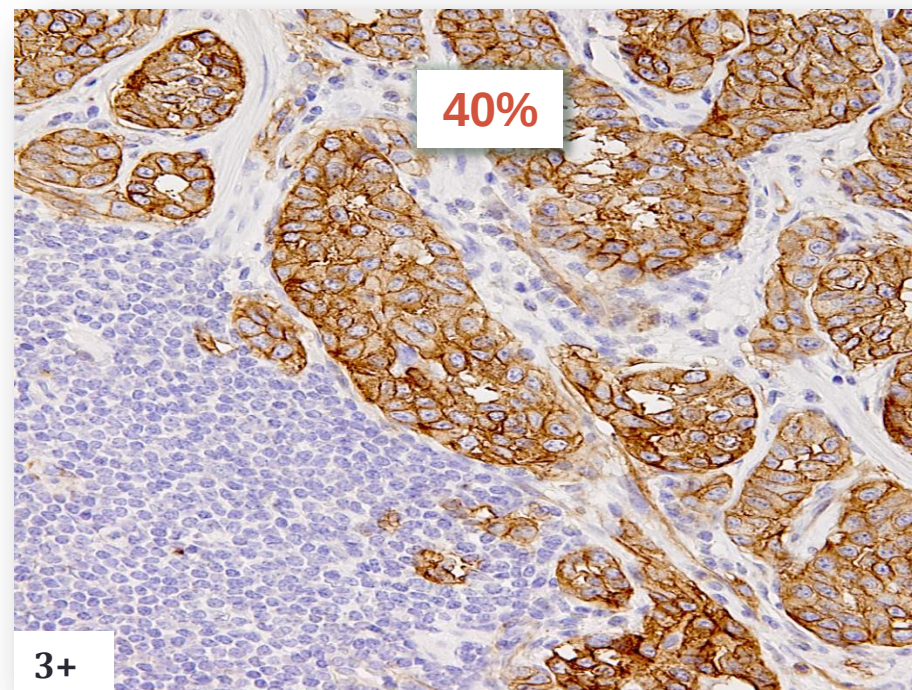
Экспрессия SSTR-2A в НЭО желудка, Тип 3

3 тип (n)	N+	Ki-67 (%)	Высокий уровень		Низкий уровень	
			3+	2+	1+	0
Grade II (5)	3	8-18	0	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)

Тип 3, Grade 2 (Ki-67=10%)



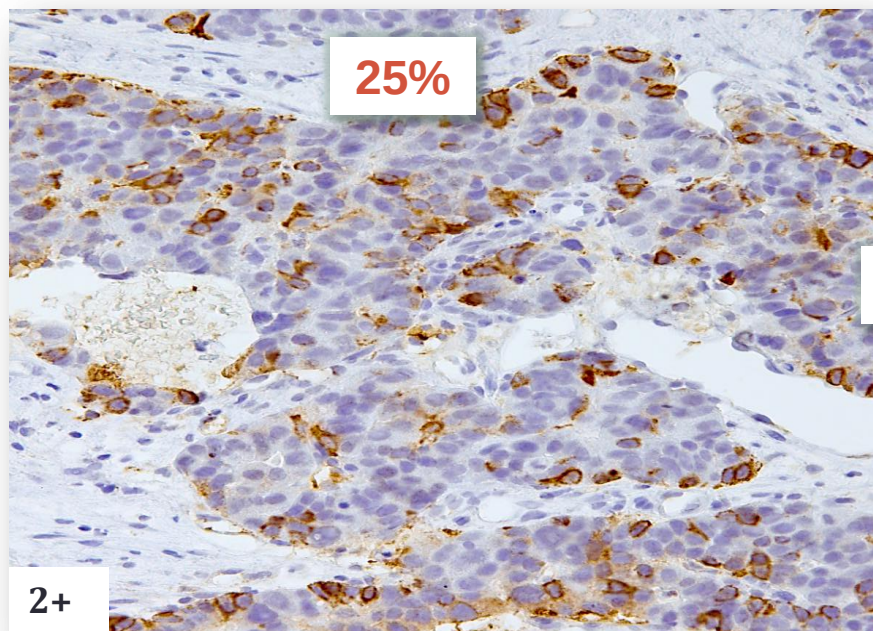
Метастаз в лимфатическом узле



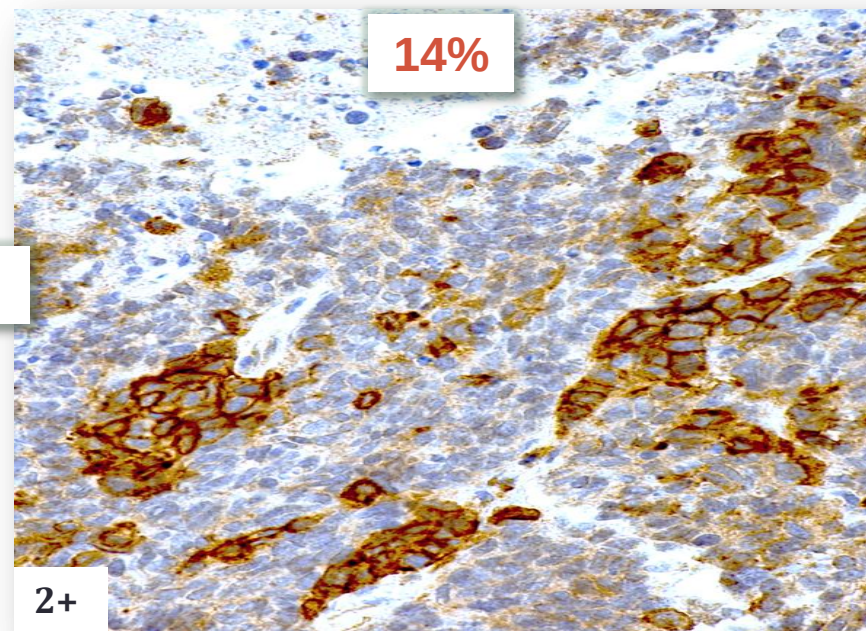
Экспрессия SSTR2A в НЭР желудка

НЭР (n)	N+	M+	Ki-67 (%)	Высокий уровень		Низкий уровень	
				3+	2+	1+	0
КК (12)	5	2	30-80	0	3 (25%)	2 (16,6%)	7 (58,4%)
МК (7)	4	1	60-90	0	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (71,5%)

НЭР, крупноклеточный тип (Ki-67=60%)



НЭР, мелкоклеточный тип (Ki-67=85%)



&

21%

Связь экспрессии SSTR2A с прогнозом заболевания и клинико-морфологическими признаками

Клинико-морфологические признаки

Сильная,
обратная
корреляция
($p < ,05$)

- Диаметр
- Grade
- Ki-67

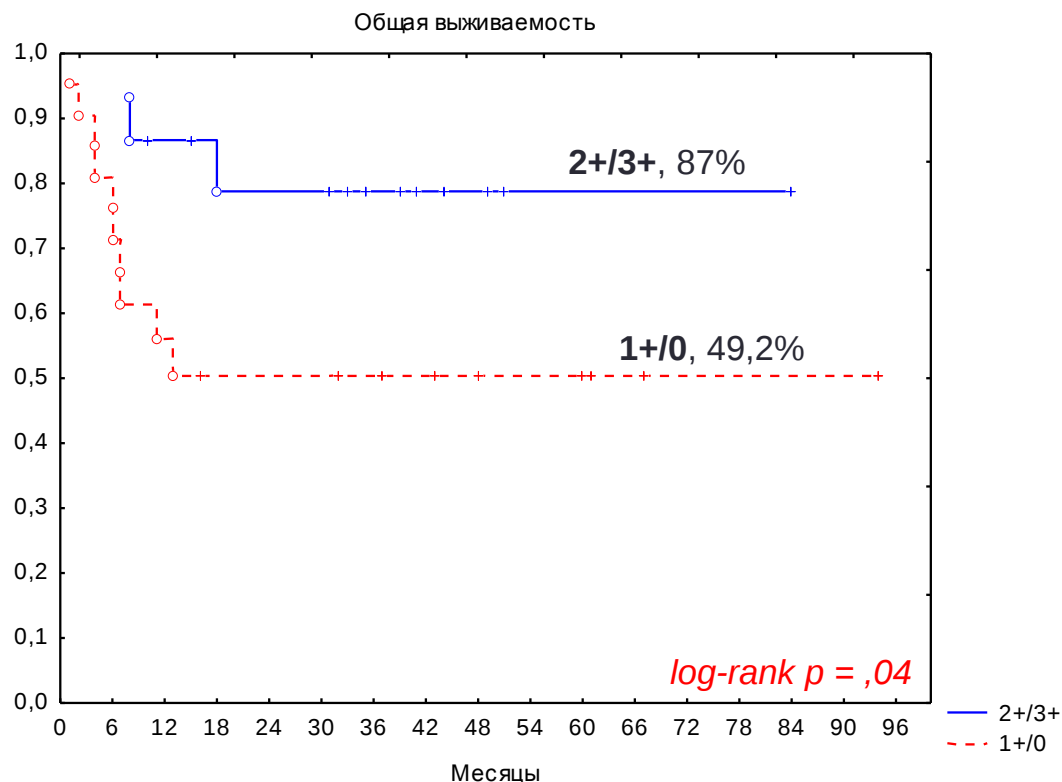
Умеренная,
обратная
корреляция
($p < ,05$)

- Глубина инвазии
- Возраст

Корреляция
не
выявлена
($p > ,05$)

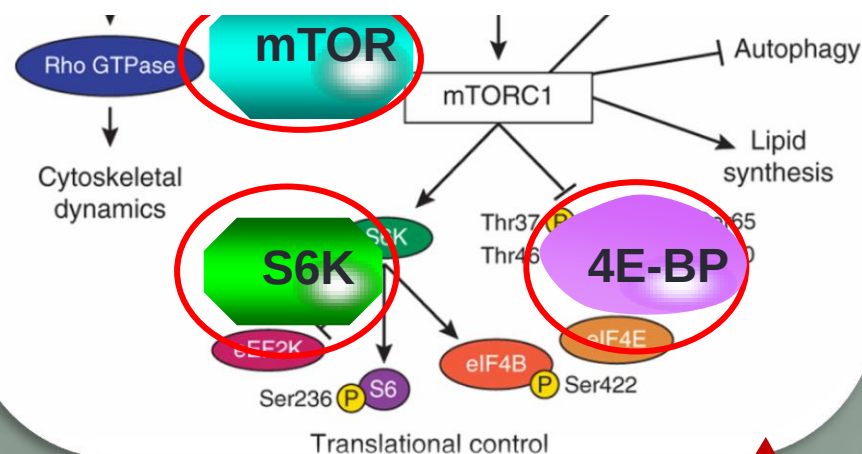
- N+
- Пол

Общая пятилетняя выживаемость



Компоненты сигнального пути mTOR в НЭН желудка

- **mTOR** – играет ключевую роль в контроле белкового синтеза и регуляции клеточной пролиферации
- Основные нижележащие молекулы:
 - **4EBP-1** – белок 4E, связывающий эукариотический фактор инициации трансляции
 - **p70S6K** – 70 кДа киназа рибосомального белка S6



Рост, Проллиферация

phospho-mTOR

Позитивная экспрессия
3+/2+/1+

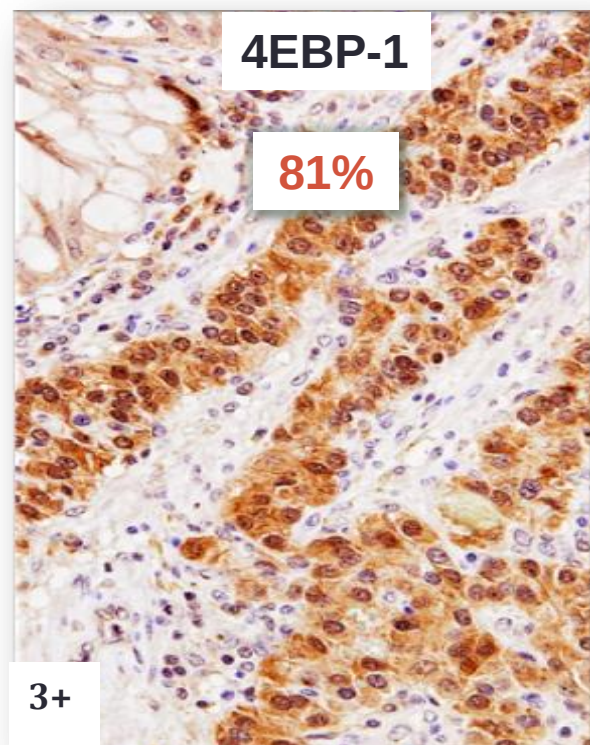
64%

Негативна экспрессия
0

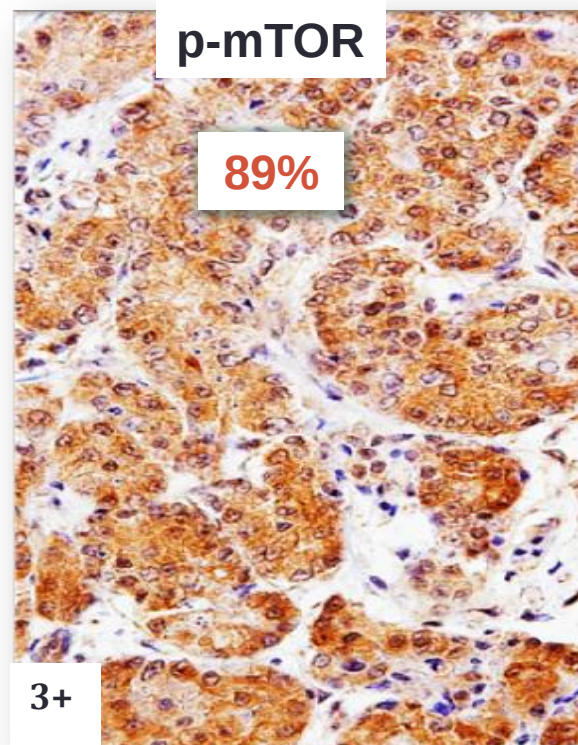
36%

Экспрессия компонентов сигнального пути mTOR в НЭН желудка

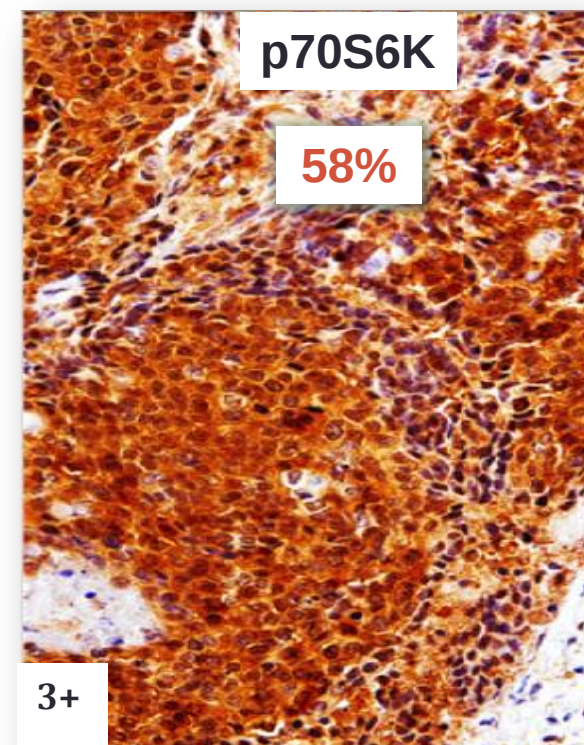
НЭН желудка (n)	p-mTOR (%)	p70S6K (%)	p-4EBP-1 (%)
НЭО Grade I/II (17)	10 (58,8%)	1 (5,8%)	13 (76,4%)
НЭР Grade III (19)	13 (68,4%)	7 (36,8%)	14 (73,6%)



НЭО G1, Тип 1



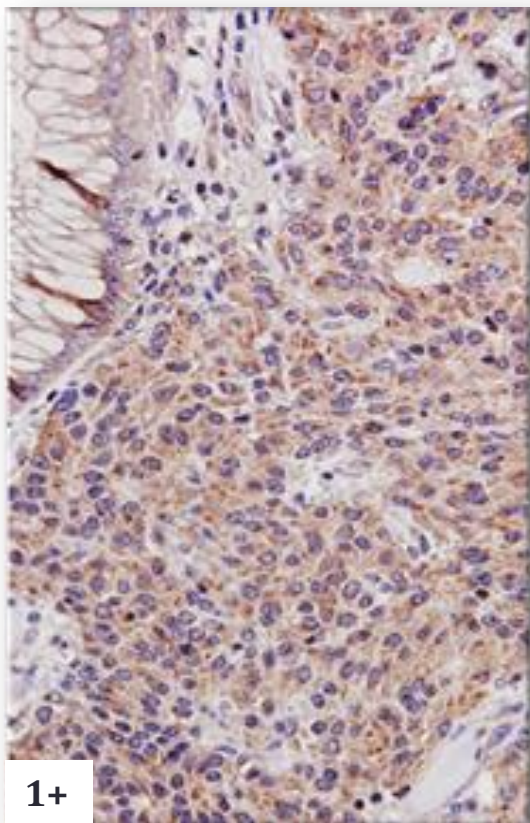
НЭО G2, Тип 3



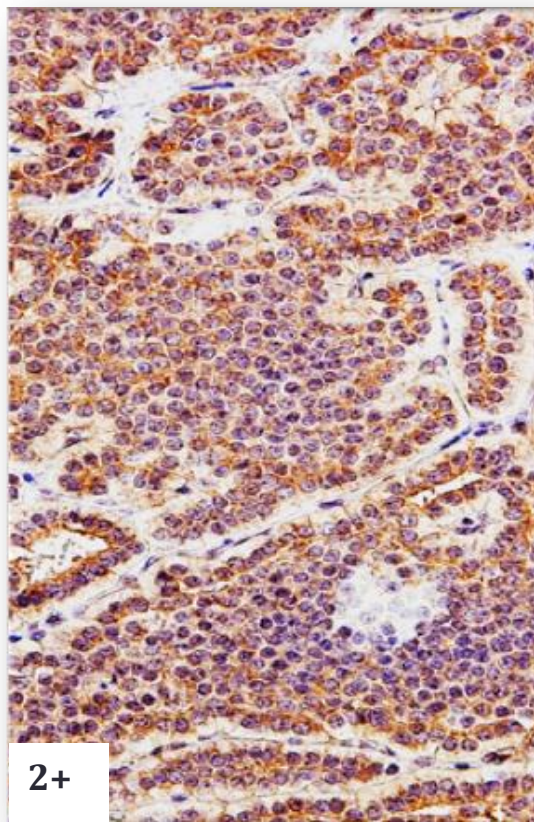
НЭР G3, Тип 4

Иммуногистохимическое выявление экспрессии p70S6K в различных типах НЭН желудка

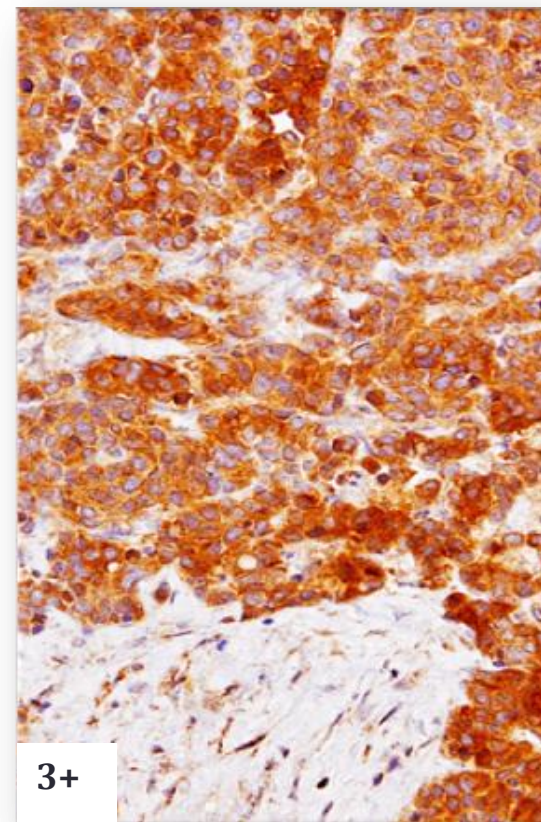
p70S6K



НЭО G1, Тип 1



НЭО G2, Тип 3



КК НЭР G3

Корреляция экспрессии компонентов mTOR с клинико-морфологическими признаками

p-mTOR

Возраст – умеренная обратная

N+ - умеренная прямая
($p < ,05$)

Grade

Ki-67

Глубина инвазии

Диаметр

Связь не
выявлена
($p > ,05$)

p-70S6K

Grade, Ki-67 –
выраженная прямая
корреляция
($p < ,05$)

Возраст

Глубина инвазии

N+

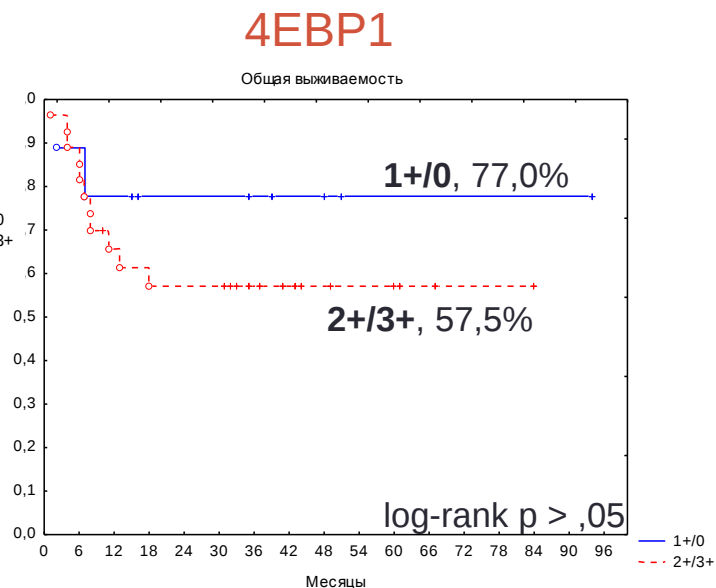
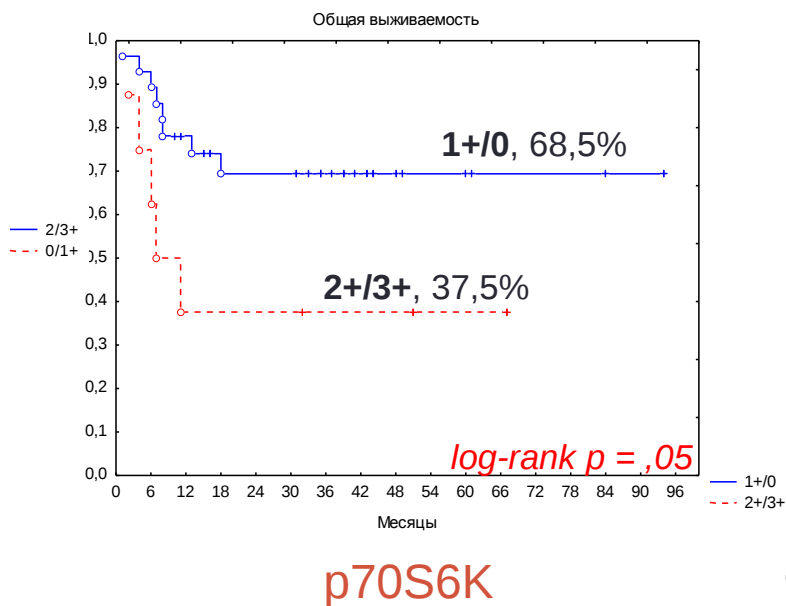
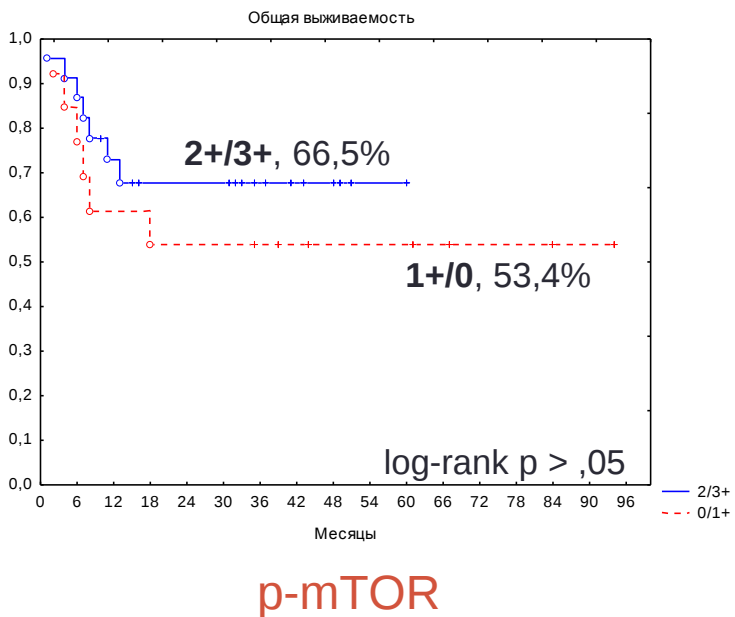
Диаметр

Связь не
выявлена
($p > ,05$)

4EBP-1

Корреляции с клинико-
морфологическими
параметрами **не выявлено**
($p > ,05$)

Связь уровня экспрессии компонентов сигнального пути mTOR с прогнозом заболевания у больных НЭН желудка



Корреляция ИГХ экспрессии маркеров в опухоли с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом

Клинико-морфологические параметры

- Grade	SSTR-2A	($p < ,05$)
- Ki-67	p-70S6K	($p < ,05$)

- Размер опухоли	SSTR-2A	($p < ,05$)
- Глубина инвазии	Ki-67	($p < ,05$)

- Метастазы в ЛУ	mTOR	($p < ,05$)
- Стадия	Ki-67	($p < ,05$)

Прогноз (ОПВ)



Ki-67 > 5% ($p = ,02$)



SSTR-2A + ($p = ,04$)



p-70S6K + ($p = ,05$)

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ
