



**Эпидемиология и классификация
нейроэндокринных опухолей.
История развития.**

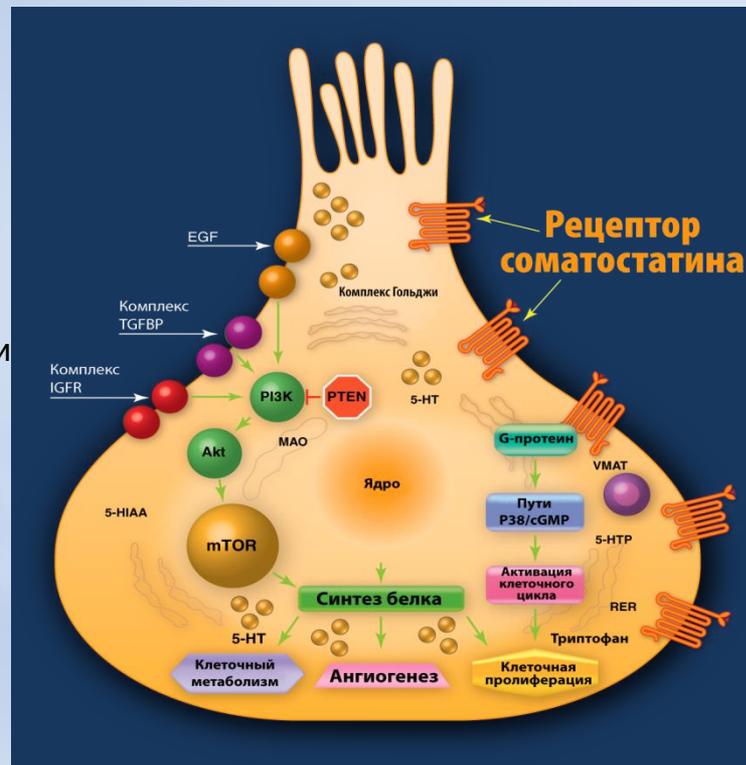
Профессор Горбунова В.А.

**ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

Гетерогенная группа новообразований, представляющих определенные клинические трудности

- Опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток, разбросанных в различных органах и тканях¹
- НЭО включают гетерогенную группу новообразований, которые могут быть функционально или симптоматически активными (функционирующими) или нефункционирующими^{2,3}
 - Гастро-энтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП НЭО)³
 - Опухоли из клеток островков поджелудочной железы²
 - Феохромоцитома/параганглиома^{2,3}
 - Типичный карциноид
 - Атипичный карциноид
 - Мелкоклеточный рак легкого^{2,3}
 - Карцинома из клеток Меркеля^{2,3}



Список литературы: 1. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. *Lancet*. 1998;352(9130):799-805. 2. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine tumors. In: *NCCN Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors*. V.1. 2008. 3. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-1751.

Из истории

До-Оберндорферский период

1831г. Laennec

Описывает первый карциноид

1867г. Langhans

Описал плотную грибовидную подслизистую опухоль без околоопухолевой инвазии.

Virchowss Arch Pathol.

Гистология: слабо дифференцированная, расположена гнездами, хорошо выражена фиброзная строма

Anat. 38, 550-560

1888г. Lubarsch

Обнаружил на аутопсии опухоли подвздошной кишки с незначительными следами проникновения во внутренний мышечный слой и гиперплазией прилегающей серозно-мышечной оболочки. «Не похожи на карциномы».

Virchowss Arch Pathol.

Anat. 111, 280-317

1890г. Ransom

Сообщил о сходных опухолях и подчеркнул наличие сопутствующих клинических симптомов, включая диарею и одышку. «Опухоли характерны очень незначительной агрессивностью или склонностью инфильтрировать прилегающие ткани и разрушать их».

Lancet 2, 1020-23

1895г. Notthalfft

Заключение аутопсии – «Три подслизистые опухоли тощей кишки беловатого цвета, плотной консистенции и с гладкой поверхностью».

Dtsch Arch Kin Med 54:

55-587

1896г.

Обнаружил в слизистой желудка хромафинные клетки, но не смог определить их роль

Herdenhain(Пруссия)

1897г.

Обнаружил хромафинные клетки в слизистой оболочке кишечника

Кульчицкий (Россия)

1891г. Nikolar

1924г. Kull

Находили и описывали сходные клетки

1906г. Craccio

Ввел термин «энтерохромафинные клетки» (ЕС-клетки)

Россия была у истоков формирования учения о НЭО

1897

*Николай Константинович Кульчицкий,
(16.01.1856, Кронштадт — 30.01.1925, Оксфорд)*

*описал энтерохромаффинные клетки, из которых
развиваются НЭО ЖКТ*



Из истории

Оберндорферский период

1907г. Oberndorfer
Frankf. Z. Pathol. 1
426-423

«Карциноидные опухоли тонкой кишки». «Небольшие множественные опухоли, зачастую окружены недифференцированными тканями, потенциально инвазивными, не метастазируют и очень медленно растут, в связи с чем не опасны».

1928г.

Пересматривает первоначальную оценку доброкачественности опухолей этого типа и подтверждает способность их метастазировать.

1906г. Craccio

Ввел термин «энтерохромоаффинные клетки» (ЕС-клетки)

1914г.
Gosset и Masson

Продемонстрировали аргентаффинные свойства и предположили, что эти опухоли могут развиваться из энтерохромоаффинных (ЕС) - клеток

1938г.
Feyrter

Описывает присутствие аргентаффинных и аргирофильных светлых клеток (Hellen Zellen) на всем протяжении тонкой кишки и предлагает концепцию диффузной эндокринной системы, из клеток которой зарождаются карциноидные опухоли

1948г.
Dawson

Разработал методику окраски нитратом серебра

1970г.

Электронная микроскопия позволила идентифицировать различные гранулярные структуры, что предполагает выработку секрета. Выделение и изучение особенностей ряда пептидных гормонов и аминов дало возможность создавать антитела и способствовало развитию иммуногистохимии

- Диагностика карциноидных опухолей развивалась в условиях отсутствия единой классификации и несоответствия реестра опухолей в различных регионах мира.

➤ Эпидемиологический анализ выборочный и выборки малочисленны.

В 1975г. Godwin проанализировал 2 837 случаев за период с 1950 по 1977гг. в рамках программы НИР США. Опухоли локализовались в легких, яичниках, желчной системе, желудочно-кишечном тракте:

Аппендикс – 43,9%

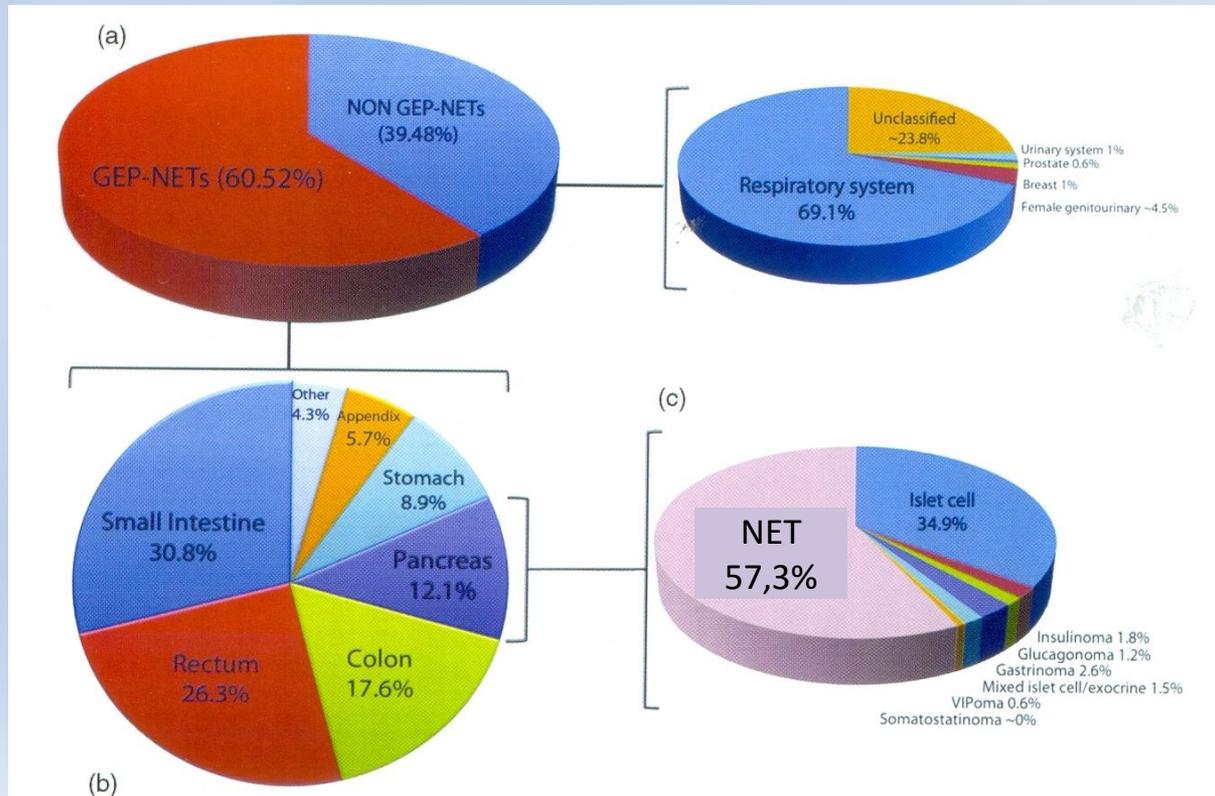
Прямая кишка – 15,4%

Подвздошная кишка – 10,8%

В 1997г. Программы SEER NCI объединили с данными Godwin и провели эпидемиологический анализ 8 305 случаев заболевания.

По данным SEER в период с 1973 по 2002гг. из общего числа выявленных опухолей – **3 122 042** - нейроэндокринные опухоли составили – 2,2%.
опухоли дыхательной системы – 65,59% от всех зарегистрированных НЭО
опухоли пищеварительной системы – 17,18%

Distribution of 49 012 NETs from the SEER (1973-2007) tumor registry database



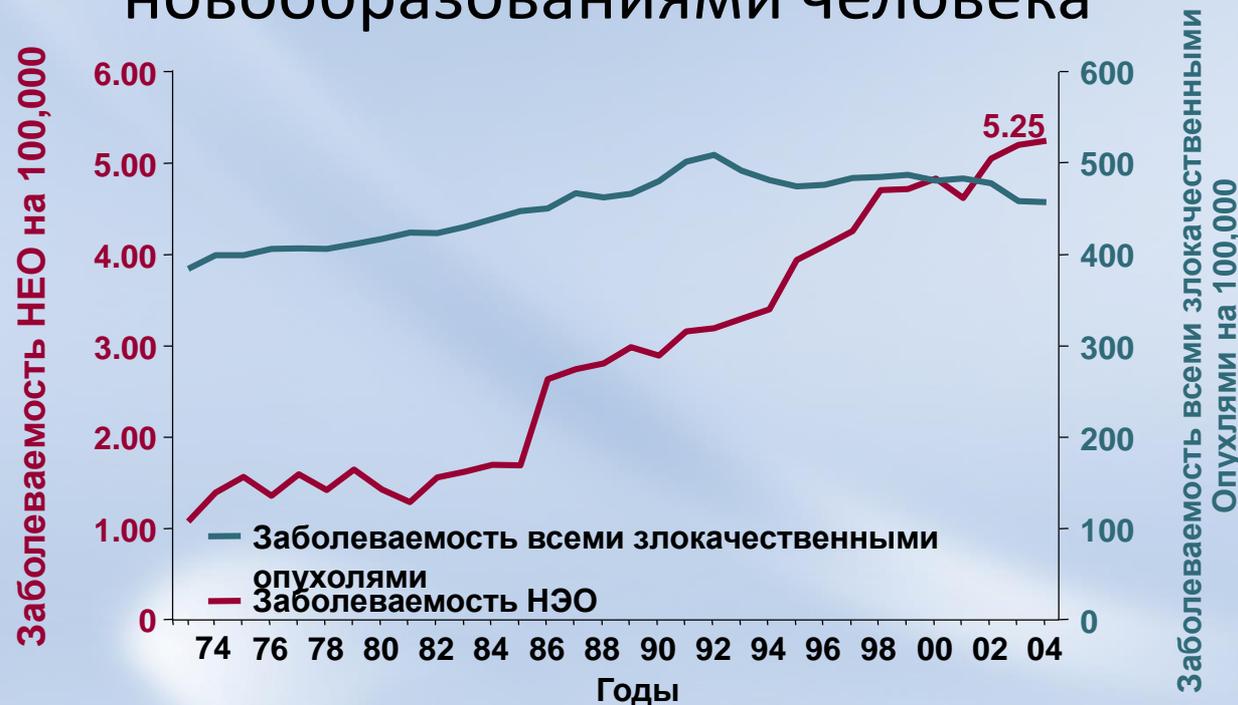
- Modlin с сотрудниками провели анализ 13 715 больных, зарегистрированных в 14 штатах США: 2003г. – *Cancer 97: 934-959* + 3 исследования – ERG, TNCS и SEER, два последних – популяционные.

Данные брались из выписных эпикризов; учитывали и доброкачественные и злокачественные опухоли.

TNCS и SEER – это популяционные исследования.

Стандартизованная по численности населения информация рассчитывалась по данным переписи населения в США (1980, 1990, 2000гг.)

Общая заболеваемость НЭО растет быстрее, чем заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями человека



- Заболѣваемость и распространенность НЭО увеличилась примерно на 500% за последние 30 лет, что отчасти обусловлено улучшением диагностики

Заболеваемость НЭО растет*

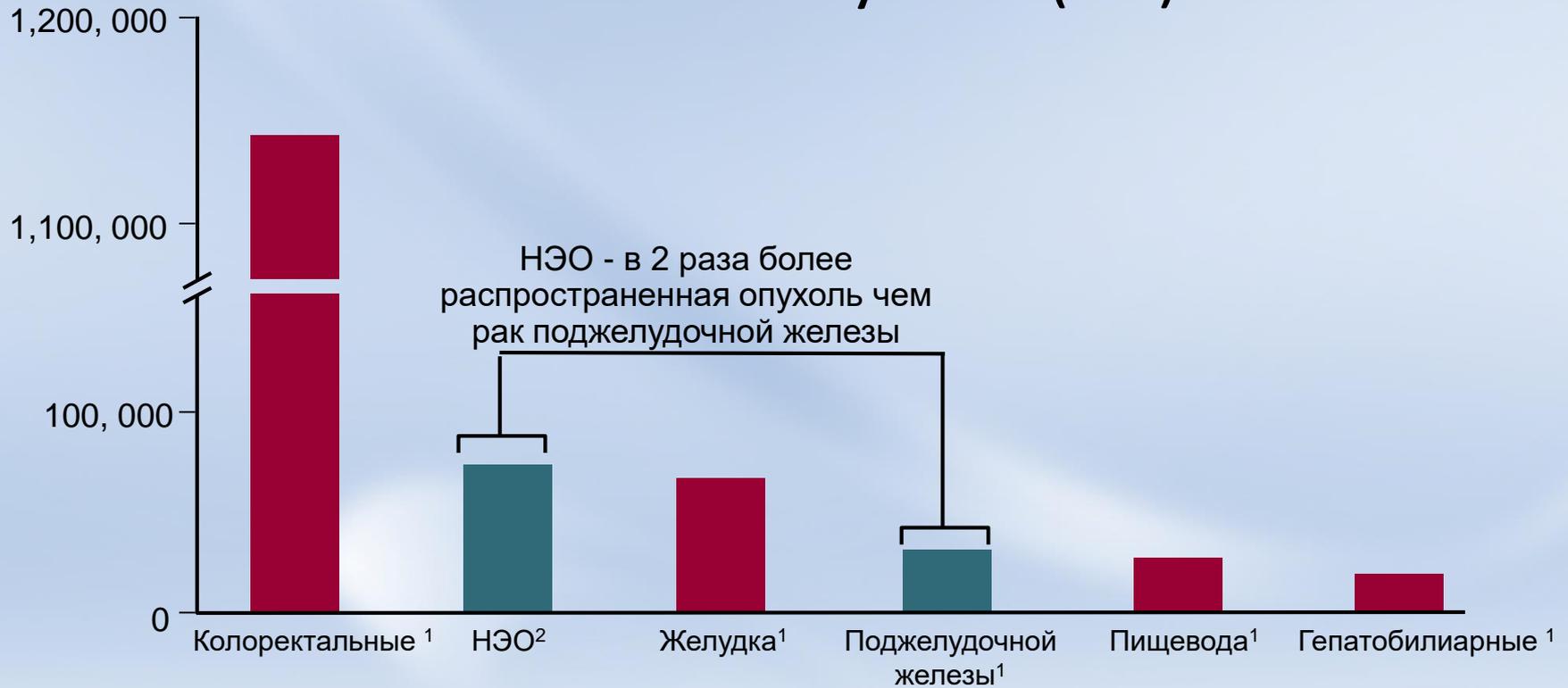


*Approximate 5-fold increase between 1975 and 2004

Approximate 7-fold increase also evident in Norwegian registry

SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results (for malignant NET)

НЭО – вторая по распространенности злокачественная опухоль (ЗО) ЖКТ



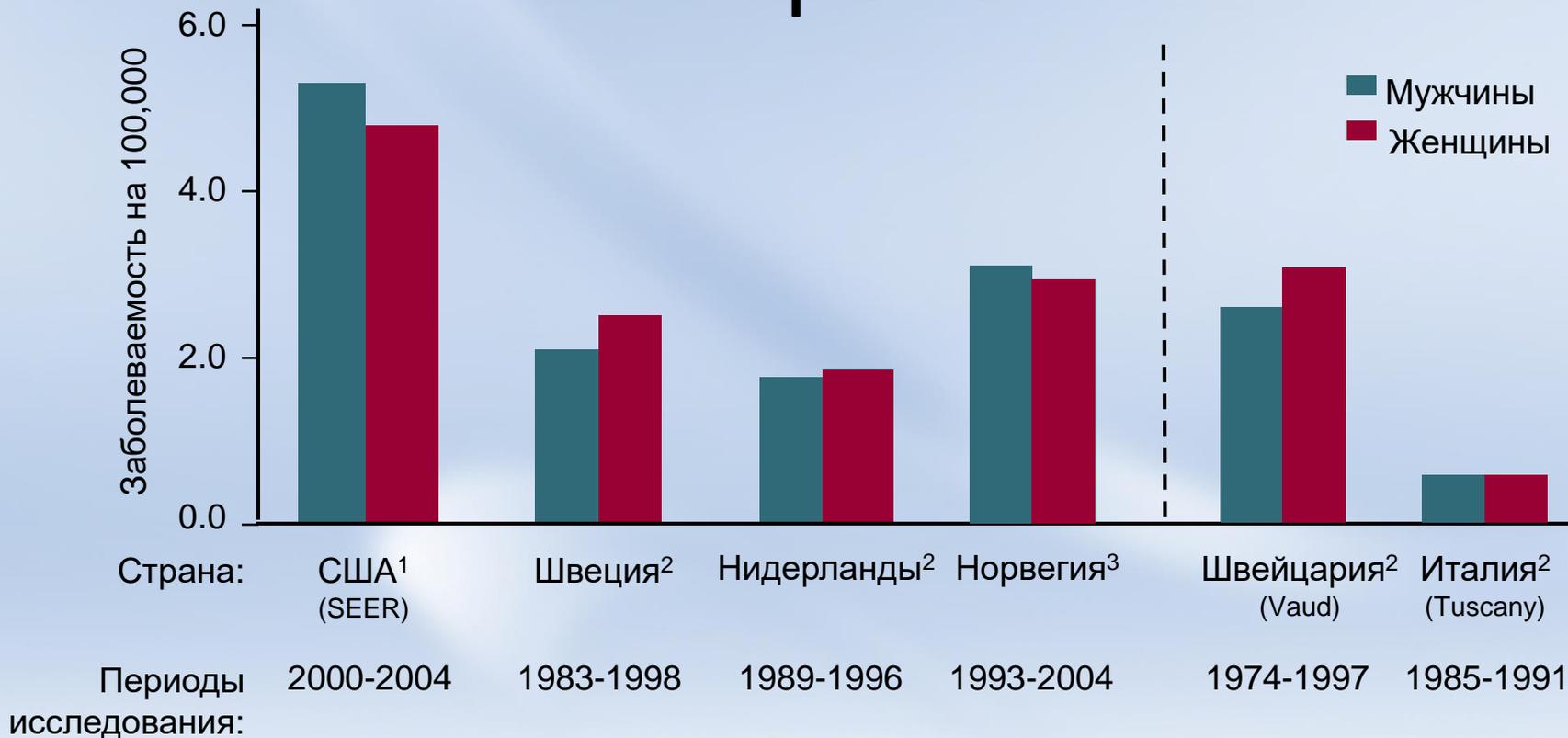
Распространенность ЗО ЖКТ в SEER Database

GEP = gastroenteropancreatic

¹National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/

²Modlin JM, Lye KD, Jang M. Cancer. 2003;97(4):934-959.

Заболееваемость НЭО в США и Европе



¹Yao J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072. ²Taal BG, et al. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1):3-7.

³Harmon D, et al. *Endocrinology*. 2000;137:2055-2064.

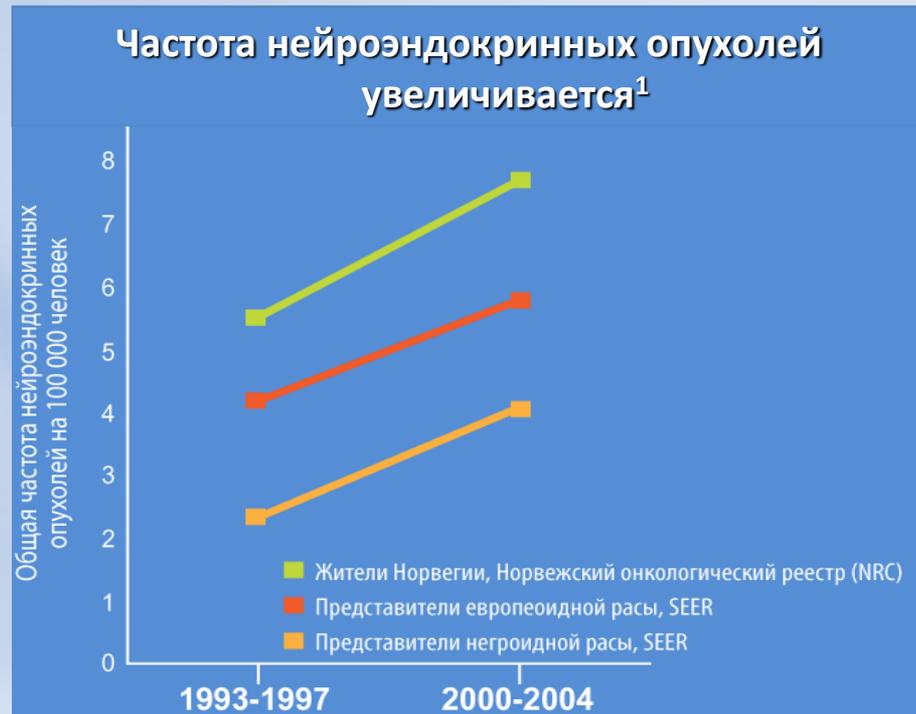
Рост заболеваемости нейроэндокринных опухолей характерен не только для США

- Анализ 2 крупнейших баз данных Европы по нейроэндокринным опухолям свидетельствует об **увеличивающейся частоте** нейроэндокринных опухолей¹

- Точные причины такого увеличения неизвестны, но могут включать

- совершенствование диагностических методов^{1,2}
- повышенную онкологическую настороженность/более частое проведение скрининговых обследований для выявления онкологических заболеваний²

- факторы окружающей среды²



NRC – Норвежский онкологический реестр

SEER – заболеваемость, эпидемиология и окончательные результаты

С разрешения авторов цитируется по: Hauso et al.¹

1. Hauso V, et al. *Cancer*. 2008;113(10):2655-2664. 2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-3072.

Классификации ENETS/AJCC по системе TNM

Критерии ENET/AJCC для определения стадии НЭО ЖКТ

Для определения стадии используют локализацию опухоли, размеры, вовлечение лимфатических узлов/отдаленные метастазы

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIa	T2	N0	M0
Стадия IIb	T3	N0	M0
Стадия IIIa	T4	N0	M0
Стадия IIIb	Любая T	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

ENETS = European Neuroendocrine Tumour Society

AJCC = American Joint Committee on Cancer

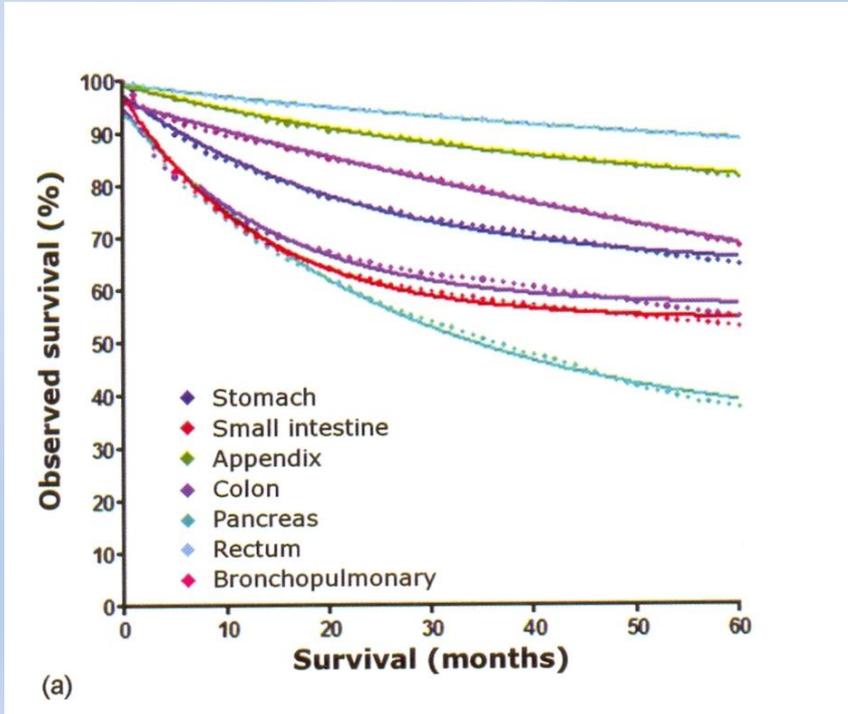
Определение степени злокачественности (Grade), разработанная ENET/AJCC

ENET/AJCC		
Grade	Митотический индекс (10 РПЗ)*	Индекс Ki-67 (%)**
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

*10 РПЗ (репрезентативные поля зрения при большом увеличении) = 2 mm², с просмотром не менее 40 полей зрения (40x кратное увеличение) в зонах наибольшей митотической активности.

** MIB1 антитела; % от 2,000 опухолевых клеток в зонах наибольшего окрашивания ядрышек

Выживаемость. Анализ 51 849 случаев (SEER, 1973-2002)

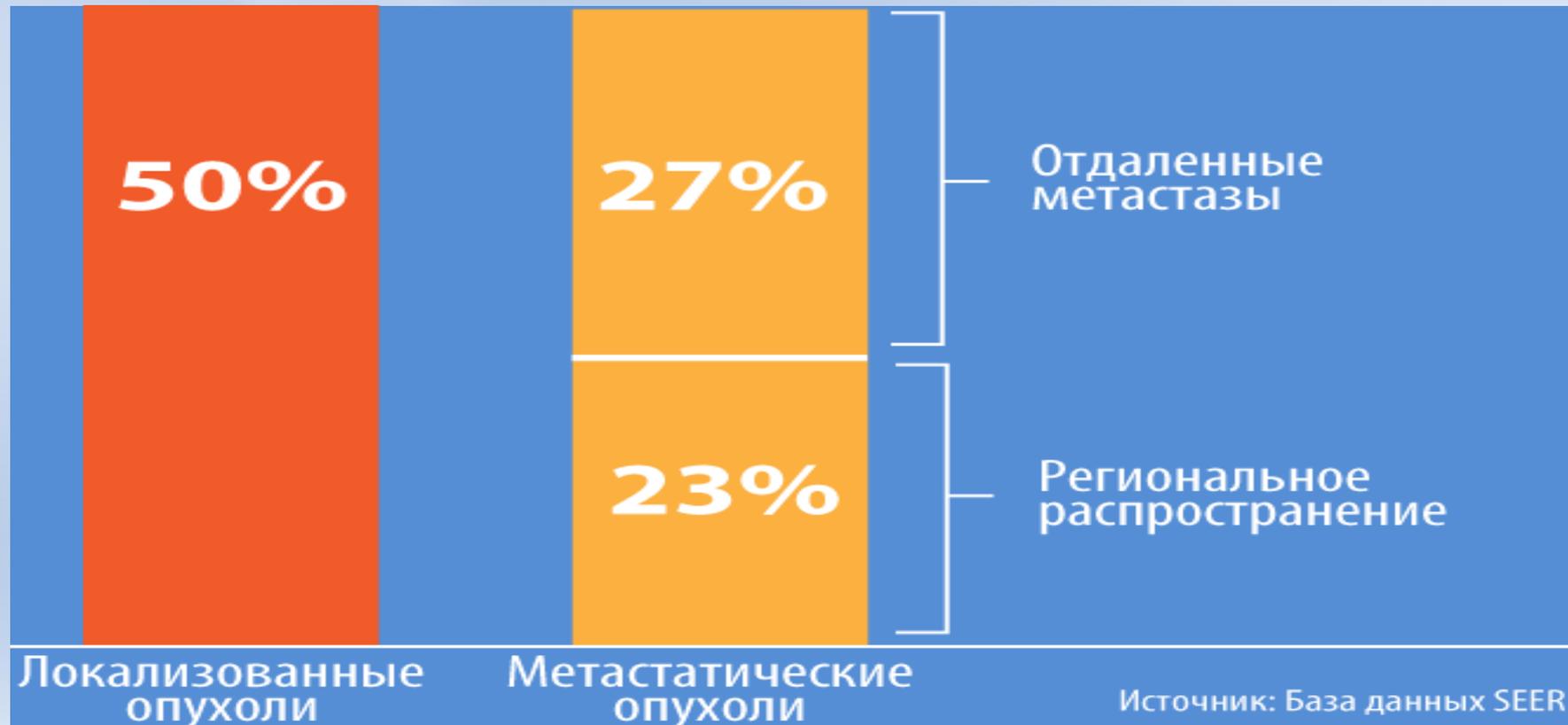


Общая выживаемость при различных локализациях

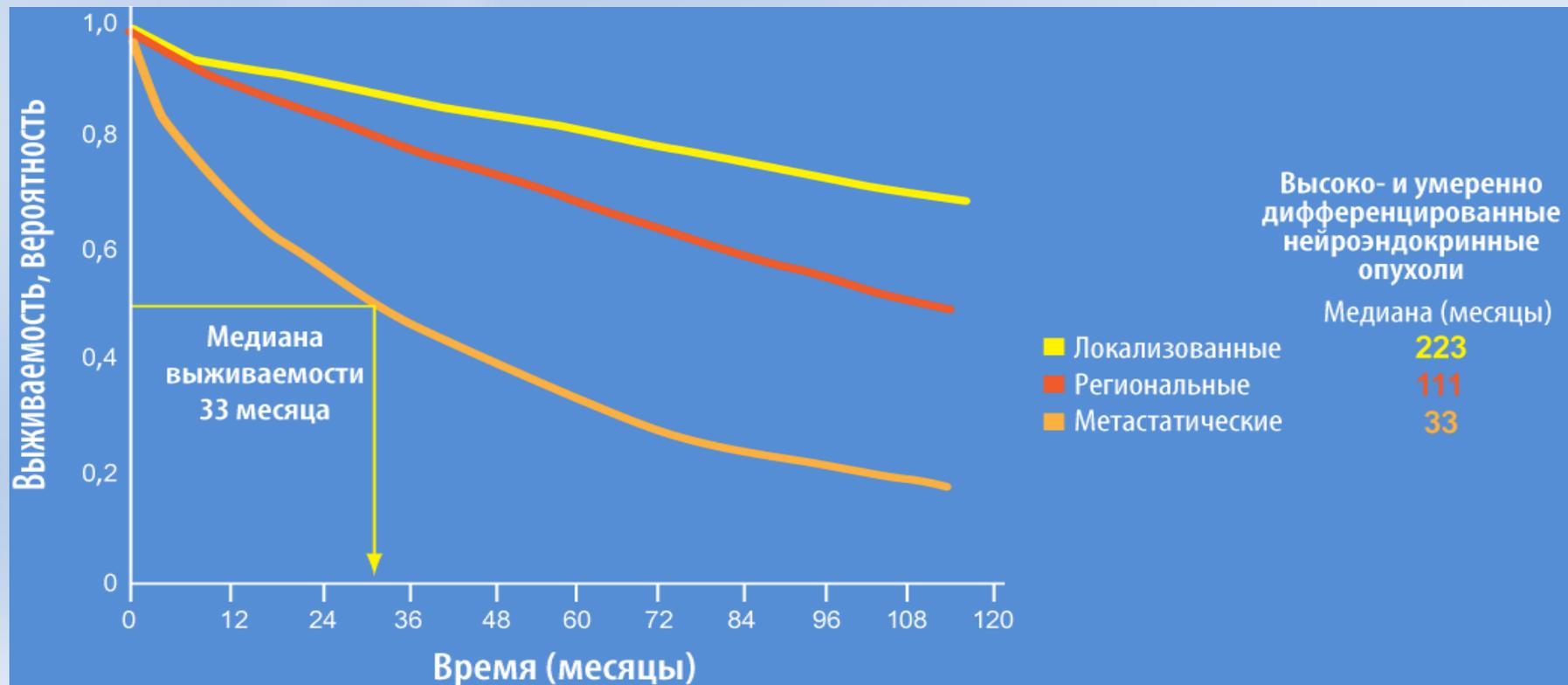
5-летняя выживаемость

- НЭО прямой кишки – 88,5%
- НЭО аппендикса – 81,3%
- НЭО тонкой кишки – 68,1%
- НЭО желудка – 64,1%
- НЭО толстой кишки – 54,6%
- Бронхо-пульмональные НЭО – 52,7%
- Панкреатические НЭО – 37,6%

Нейроэндокринные опухоли часто диагностируются на распространенной стадии



Медиана выживаемости пациентов с метастатическими НЭО составляет 33 месяца

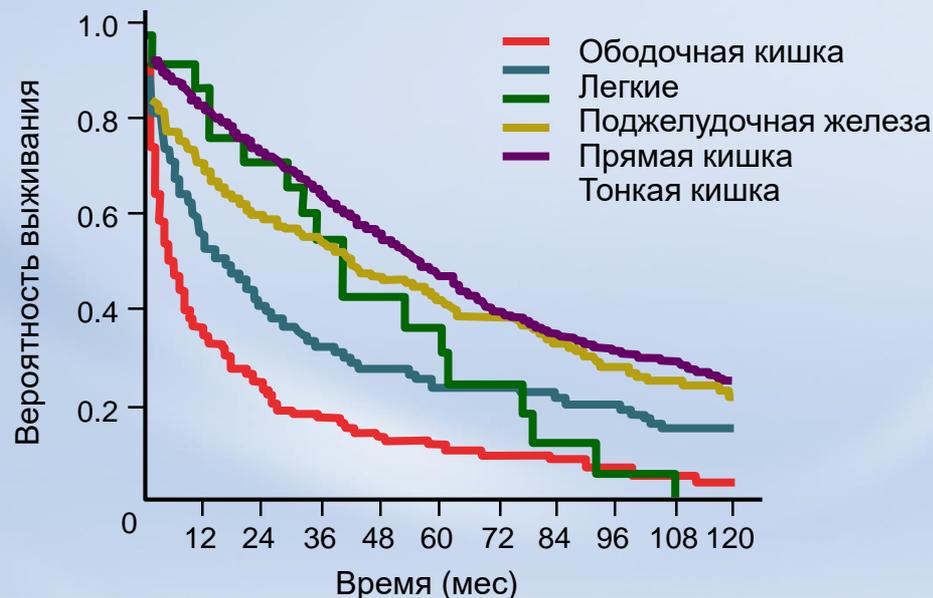


Корреляция между локализацией первичной опухоли и выживаемостью

Известные прогностические факторы :

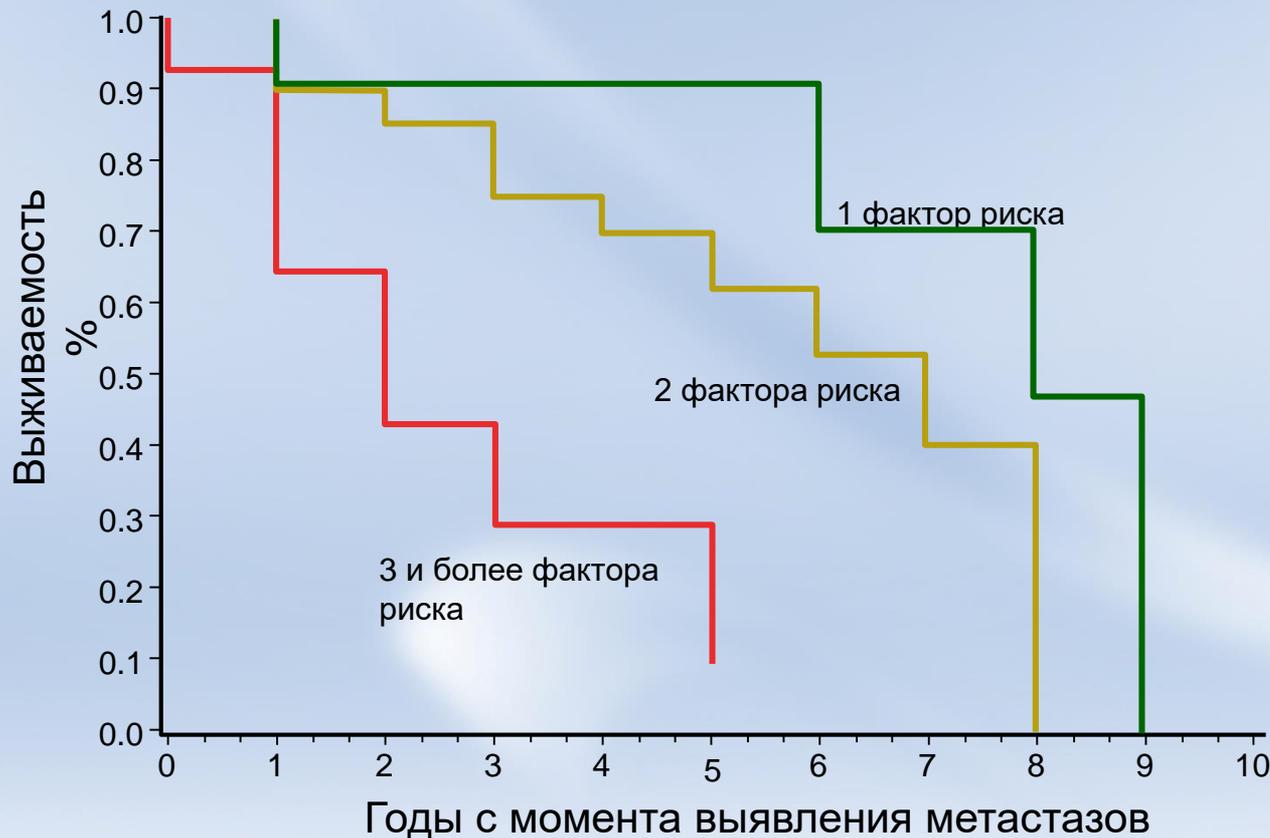
- Локализация первичной опухоли
- Распространенность болезни
- Стадия процесса
- Степень дифференцировки/
Пролиферативный индекс (ПИ)
- Степень злокачественности (grade)
- Возраст больного
- Общее состояние

Отдаленные метастазы



65% больных с метастатическими НЭО погибнут в течение 5 лет

Метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования: прогноз



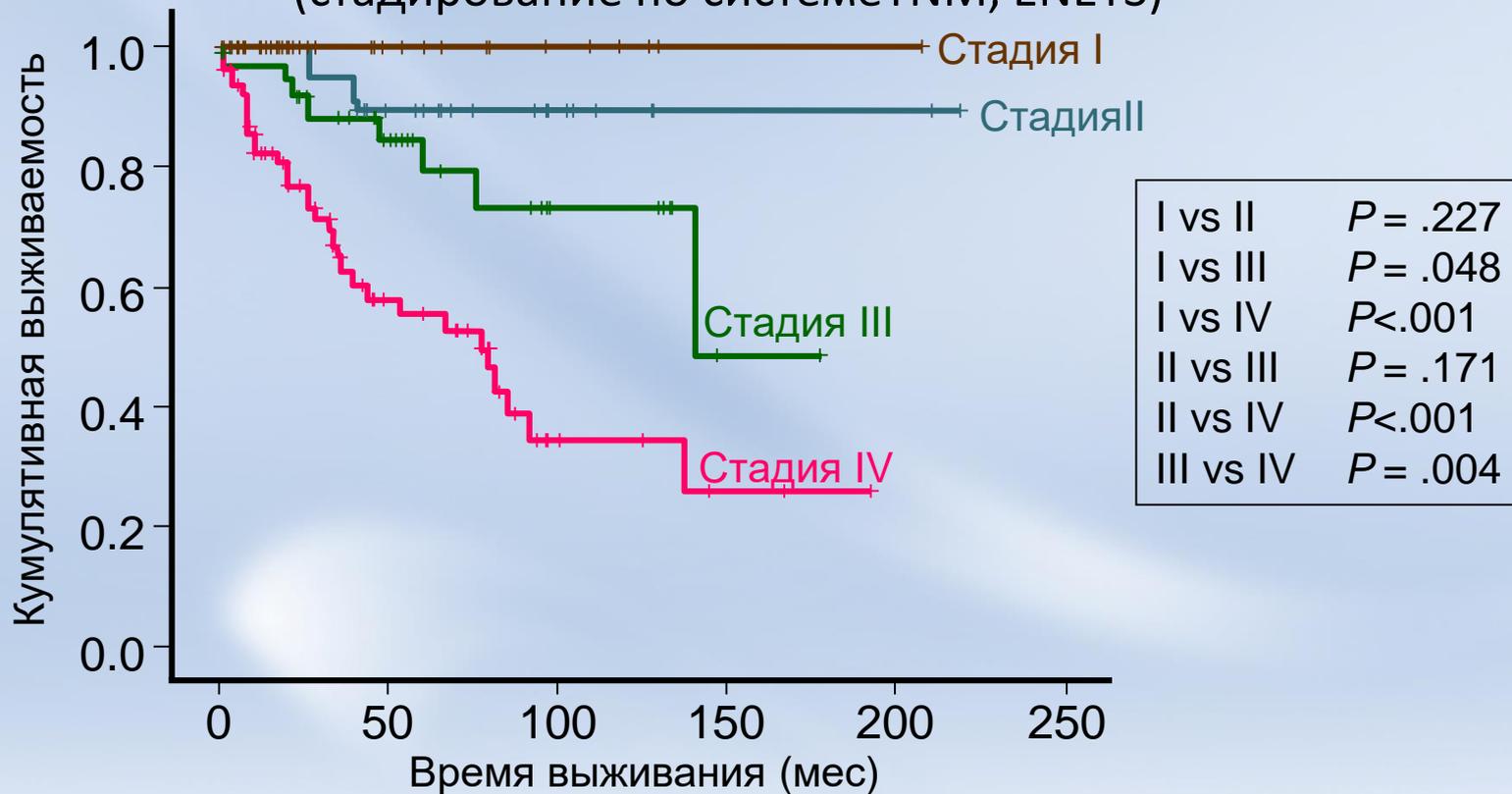
Прогностические факторы (мультивариантный анализ):

- Возраст >65 лет
- Число метастазов в печени (>10)
- Прогрессирование опухоли (100% если Ki67 >10%)
- Не удален первичный очаг

MV = mean variance

Durante C, et al. *Endocr Rel Cancer*. 2009;16:585-597.

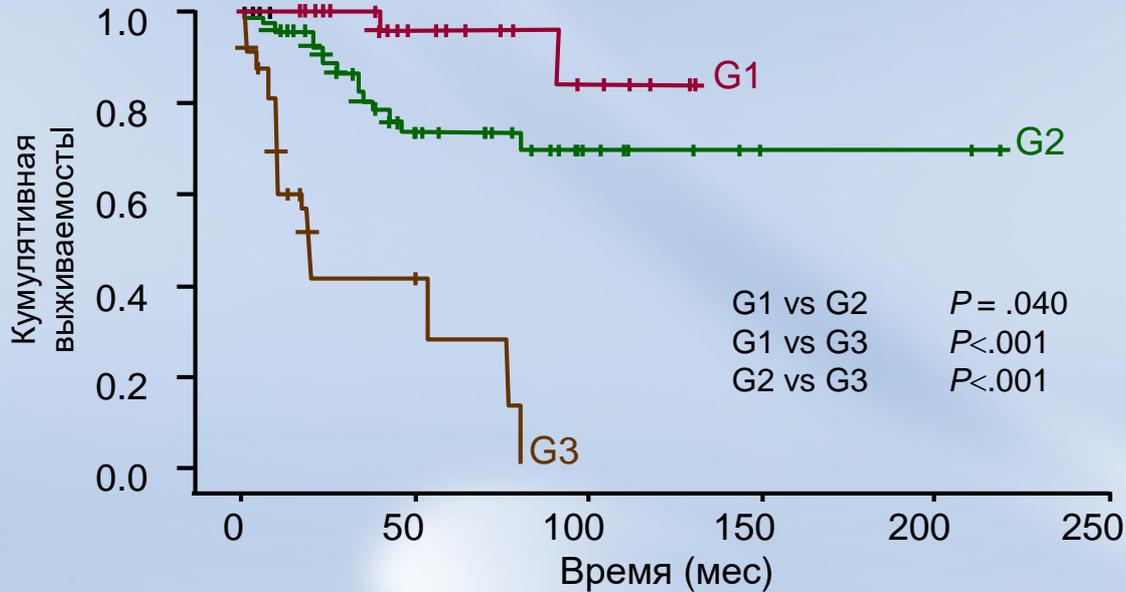
Корреляция между стадией опухолевого процесса и кумулятивной выживаемостью (стадирование по системе TNM, ENETS)



202 случаев НЭО желудка (48), двенадцатиперстной кишки (23), поджелудочной железы (131)

Корреляция между Grade и кумулятивной выживаемостью

(разработана ENETS для определения Grade)



Grade ¹	Число митозов (10 РПЗ) ²	Ki-67 Индекс (%) ³
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

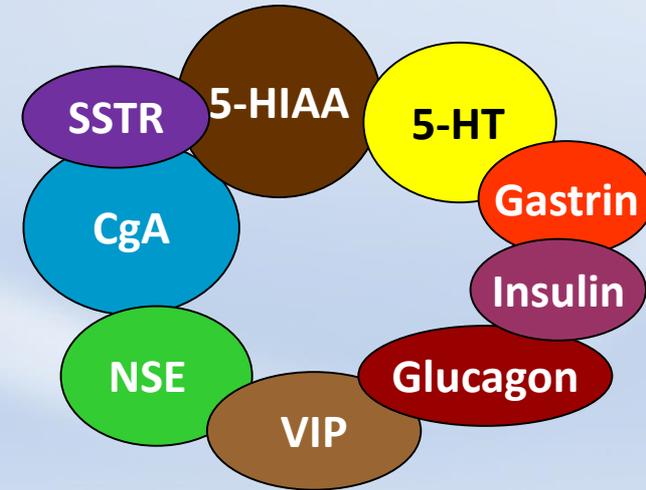
¹ Определение грейда, разработано ENETS

² 10 РПЗ (репрезентативные поля зрения при большом увеличении) = 2 mm², с просмотром не менее 40 полей зрения (40x кратное увеличение) в зонах наибольшей митотической активности.

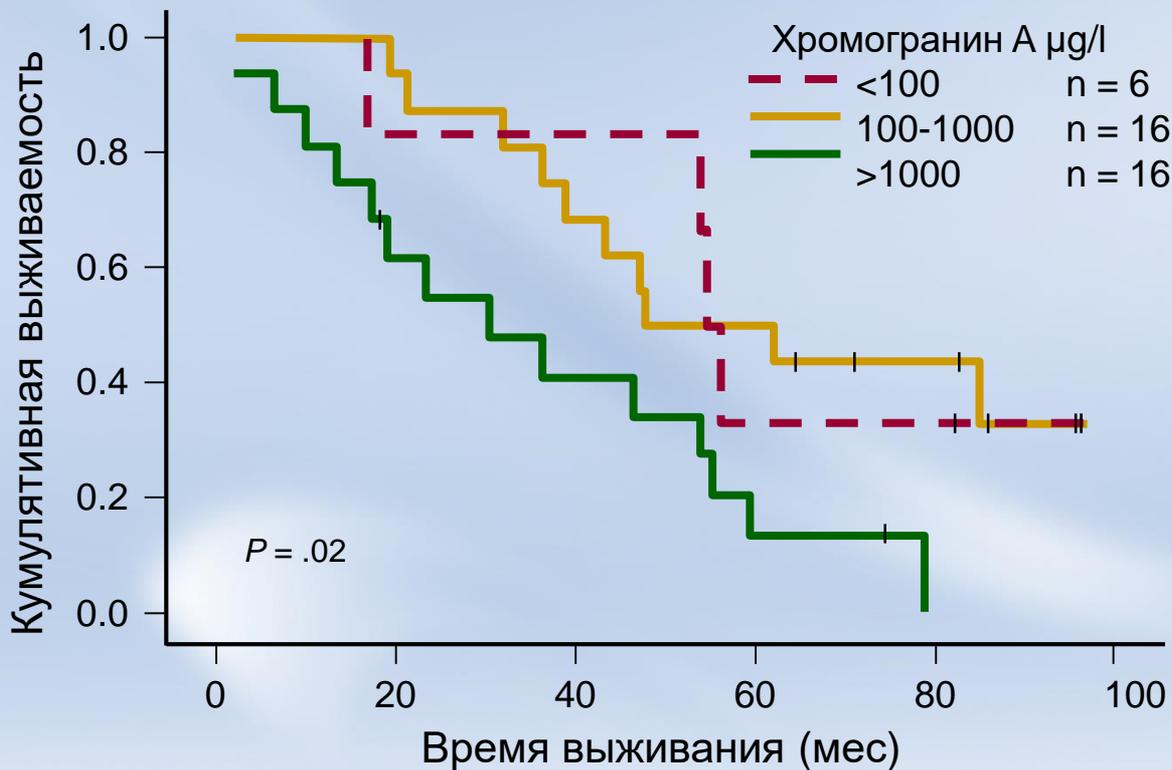
³ MIB1 антитела; % от 2,000 опухолевых клеток в зонах наибольшего окрашивания ядрышек

Биомаркеры при НЭО

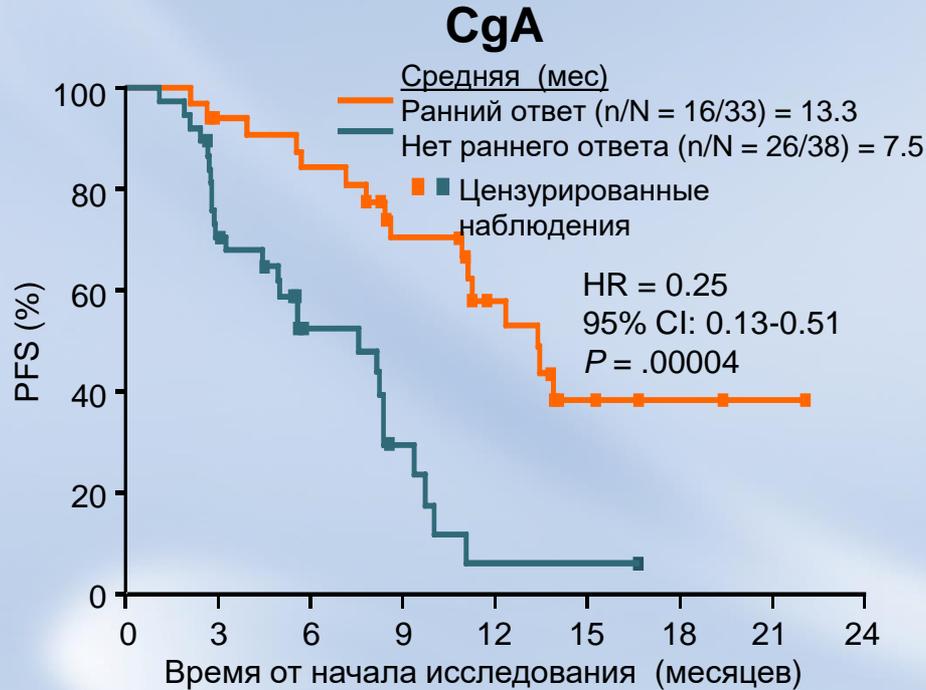
- Хромогранин А (CgA) - лучший из доступных биомаркеров для диагностики НЭО
 - Повышенный CgA может коррелировать с прогрессированием опухоли
 - CgA повышен от 80 до 100% времени
- Нейронспецифическая енолаза (NSE) также экспрессируется при НЭО
 - Неспецифичный маркер
- 5-ГИУК (5-HIAA) отражает уровень серотонина
- Требуются новые биомаркеры для НЭО для улучшения диагностики и формирования прогноза
- АКТГ, ГР, тест пентагастрином



Корреляция между исходным уровнем СgА и выживаемостью



CgA - прогностический биомаркер



Пациенты, подверженные риску

Ответ.	33	29	26	19	12	5	3	2	0	28	23	16	9	6	3	1	0	0
Не отв.	38	26	12	5	1	1	0	0	0	11	5	2	0	0	0	0	0	0

*Данные клинического исследования RADIANT-1 .

Ранний CgA или NSE ответ определялся как нормализация или $\geq 30\%$ снижение на 4-ой неделе.

CgA - биомаркер прогноза

	Нормальный CgA	Повышенный CgA
Эверолимус, n	121	84
Медиана БПВ (мес)	11.2	8.5
HR (95% CI)	1.2 (0.82, 1.76)	
Значение P	0.173	
Плацебо, n	97	103
Медиана БПВ (мес)	4.9	4.3
HR (95% CI)	1.33 (0.98, 1.82)	
Значение P	0.035	

- Исходно повышенный уровень CgA связан с более короткой безпрогрессивной выживаемостью (БПВ) у больных, получавших эверолимус или плацебо, что свидетельствует о прогностической роли данного маркера в отношении исхода заболевания
- Эверолимус улучшал БПВ по сравнению с плацебо независимо от исходного уровня CgA у пациента

Нейроэндокринные опухоли в России . Данные обсервационного регистра (НЭО. ОР)

Критерии включения:

- Возраст – 18 лет и старше
- Морфологически подтвержденный диагноз
- Подписанное информированное согласие

Использован дескриптивный анализ

Дополнительно оценены ВБП и ОВ

Результаты (1)

337 больных включено и оценено

Женщины – 231 (68,5%)

Мужчины – 106 (31,5%)

Возраст – 18-83 года (средний 54 ± 13)

Средняя продолжительность заболевания от постановки
диагноза до включения в регистр - 23 ± 36 мес.

На круг: только что диагностированная болезнь или 25 лет
назад

Средняя продолжительность от первых симптомов до
постановки диагноза НЭО - 10 ± 22 мес.

Максимальное время – 15 лет

Результаты (2)

Различные наследственные заболевания или синдромы диагностированы у 6 (2%) больных, они включали:

- множественные нейроэндокринные неоплазии (МЭН-1) – 4 больных
- синдром von Hippel-Lindau – 1 больной
- другая наследственная болезнь – 1 больной

Статус наследственных заболеваний не документирован у 21(6%) больных

Клинические симптомы

У 275 больных (82%) были клинические проявления

Наиболее частыми симптомами были:

- Боль - 52%
- Слабость - 23%
- Потеря веса - 20%
- Диарея - 15%

Интенсивность потери веса варьировала от 0,15 до 15 кг в месяц, в среднем – $3,3 \pm 3,0$ кг в месяц

Гиперфункциональный синдром (ГС)

- У 67 (20%) больных ГС был диагностирован при первоначальной постановке диагноза НЭО.
- Следующие типы гормональной активности были идентифицированы:
 - Карциноидный синдром – 53 (16%) больных
 - Гастронома – 6 (2%) больных
 - Инсулинома – 4 (1,3%) больных
 - Синдром Кушинга – 3 (1%) больных
 - АКТГ-продуцирующие опухоли – 2 (0,6%) больных
 - Випома – 1 (0,3%) больной
 - Серотониновый синдром – 1 (0,3%) больной

Диагностические методы

В большинстве случаев НЭО диагностировали при использовании следующих методов обследования:

- Интраоперационная ревизия и биопсия – 99% (для каждого)
- Морфологическое исследование удаленной опухоли или биопсийного образца – 99%
- Чрезкожная биопсия – 99%
- КТ – 90%
- МРТ – 84%
- Эндоскопическая УЗТ (100% из всех 13 больных)
- ПЭТ – (100% у 6 больных)

Первичные локализации при постановке диагноза

Локализация	N	%
Желудочно-кишечный тракт	208	62
Бронхи, легкие	63	19
Тимус	2	0,6
Другие	25	7
Неизвестна	39	11

У 246 (73%) больных первичный очаг был солитарным

Множественные поражения были у 33 (10%) больных

Число первичных поражений не было установлено у 16 (5%) больных

НЭО легких и тимуса

Оценены 33 больных

- 12 – крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 12 – типичный карциноид
- 9 – атипичный карциноид

Распределение по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки (Grade)	N	%
Gr1	8	24
Gr2	8	24
Gr3	13	39
Неизвестно	4	12

НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (103 больных)

Степень дифференцировки (Grade)	N	%
Gr1	28	27
Gr2	21	20
Gr3	17	17
Не установлено	31	30
Нет данных	6	6

Классификация TNM установлена у 98

T₀₋₁ – 17 (17%), T₂ – 23 (23%), T₃ – 28 (29%), T₄ – 27 (28%), T_x – 3 (3%)

N₁ – 34 (35%), M₁ – 46 (47%)

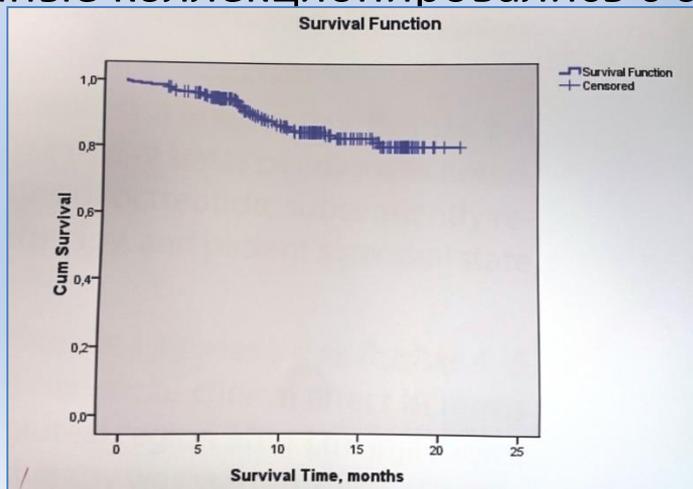
Лечение, которое получили больные к моменту включения

Вид лечения	N	%
Оперативное	238	71
Лекарственное	188	56
Лучевая терапия	16	5
Химиоэмболизация	9	3

Выживаемость больных в течение периода регистрации

Наблюдение за больными включало оценку настоящего лечения и его эффективности, изменений в лечении, используемых методов обследования и оценки результатов, которые проводили каждые 6 мес.

Данные коллекционировались с 04 сентября 2012г. По 31 июля 2014г.



42 больных умерли за период наблюдения.

Причиной смерти 39 больных явилось прогрессирование НЭО, у 3 человек – причина неизвестна



Благодарю за внимание!