

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

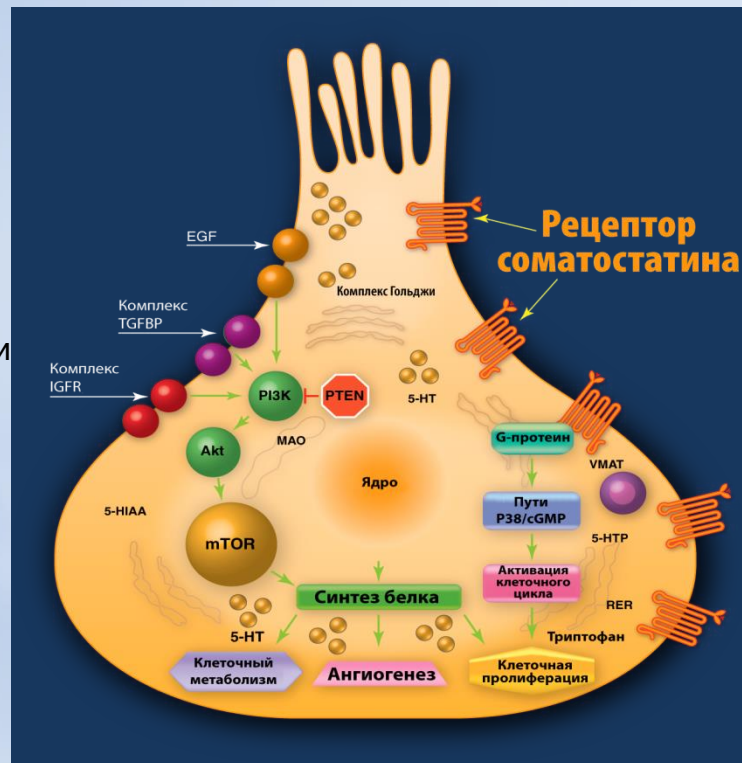
**Профессор Горбунова В.А.**

**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 тканях<sup>1</sup>
- НЭО включают гетерогенную группу новообразований, которые могут быть функционально или симптоматически активными (функционирующими) или нефункционирующими<sup>2,3</sup>
  - Гастро-энтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП НЭО)<sup>3</sup>
  - Опухоли из клеток островков поджелудочной железы<sup>2</sup>
  - Феохромоцитома/параганглиома<sup>2,3</sup>
  - Типичный карциноид
  - Атипичный карциноид
  - Мелкоклеточный рак легкого<sup>2,3</sup>
  - Карцинома из клеток Меркеля<sup>2,3</sup>



**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 незначительным 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 хромаффиновые клетки, но не смог определить их роль

Herdenhain(Пруссия)

**1897г.**

Обнаружил хромаффиновые клетки в слизистой оболочке кишечника

Кульчицкий (Россия)

**1891г.** Nikolar

**1924г.** Kull

Находили и описывали сходные клетки

**1906г.** Craccio

Ввел термин «энтерохромаффиновые 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%

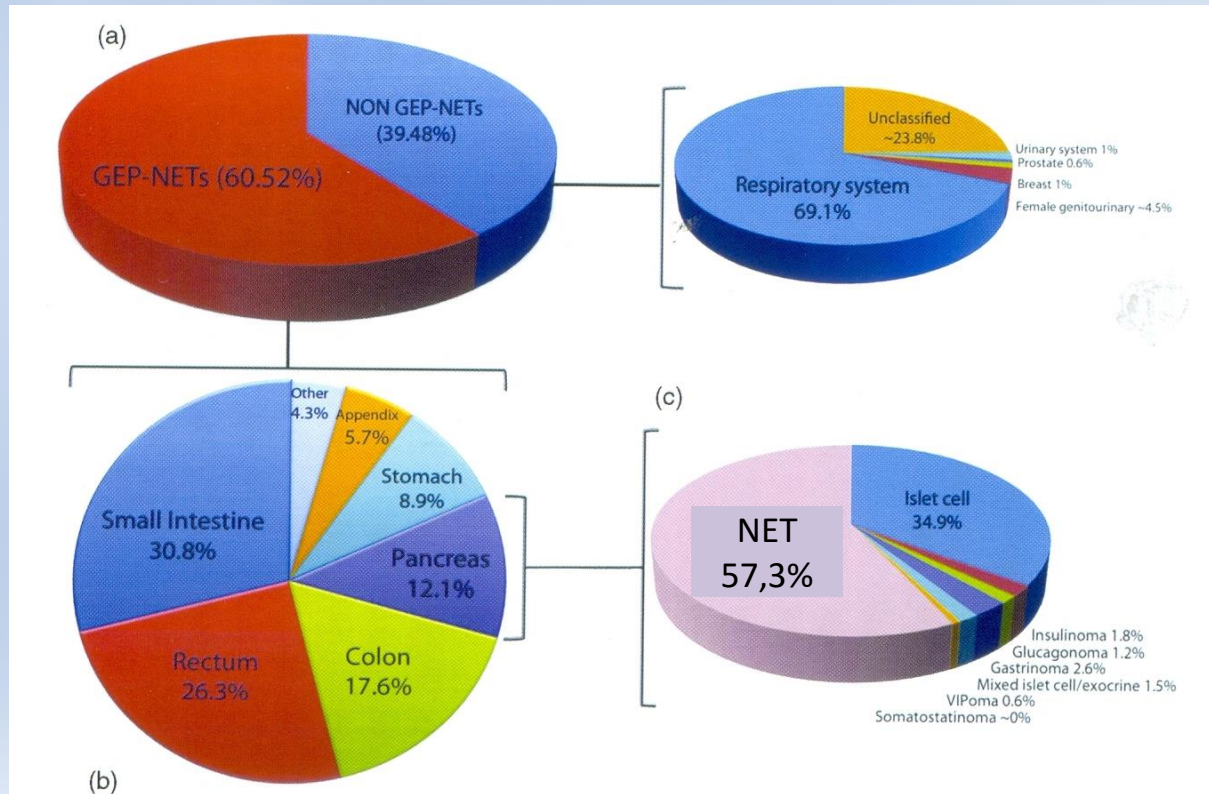
Подвздошная кишка – 10,8%

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.

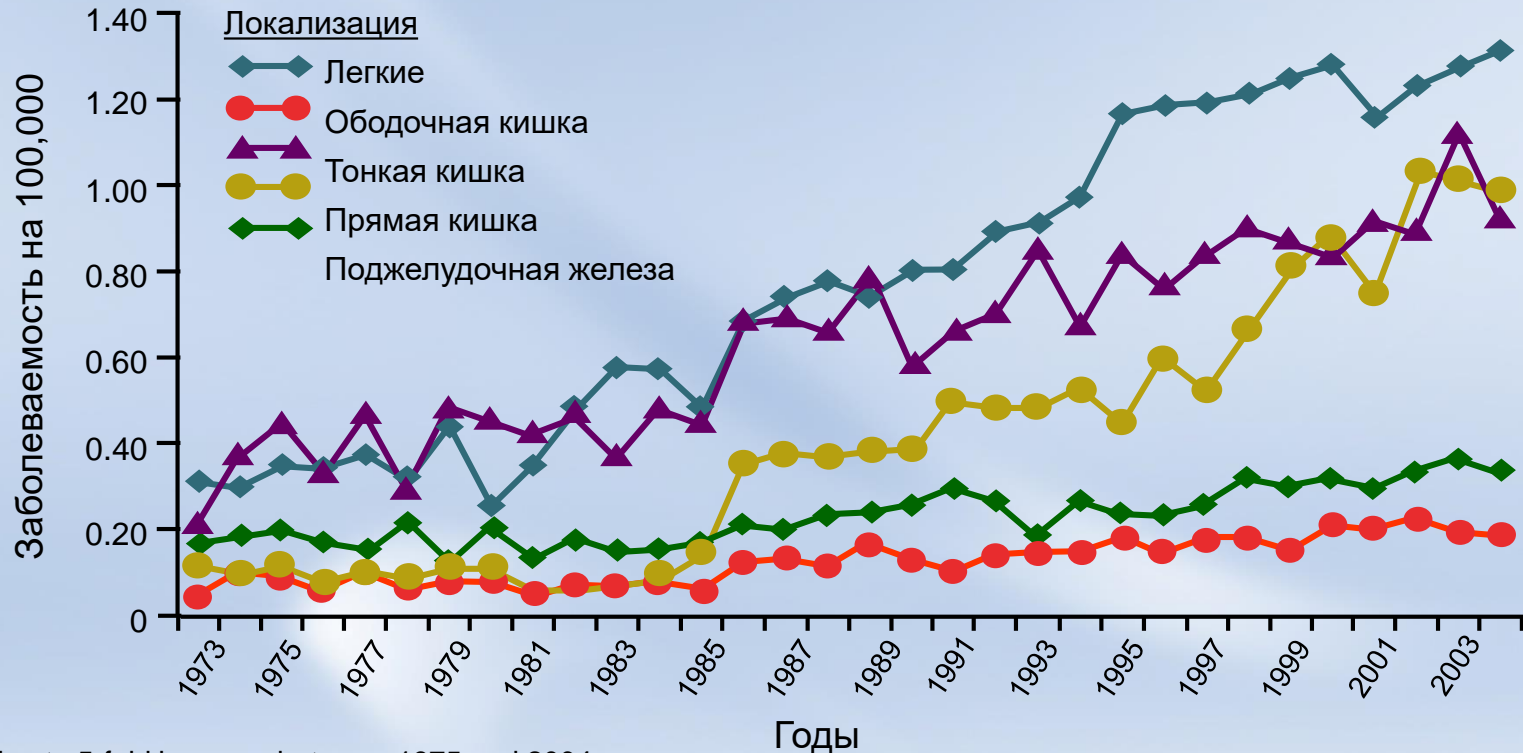
Данные брались из выписных эпикризов; учитывали и доброкачественные и злокачественные опухоли.

TNCS и SEER – это популяционные исследования.

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



# Заболеваемость НЭО растет\*

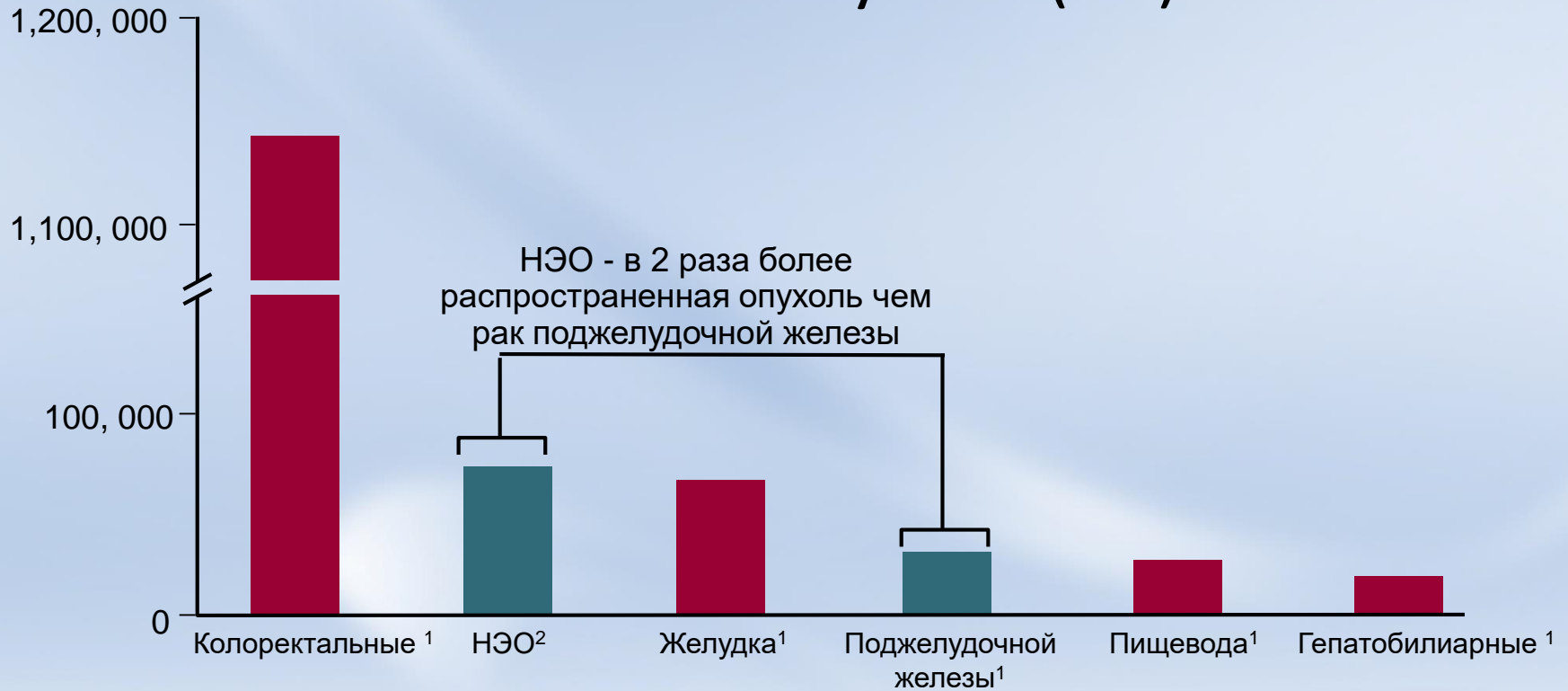


\*Approximate 5-fold increase between 1975 and 2004

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



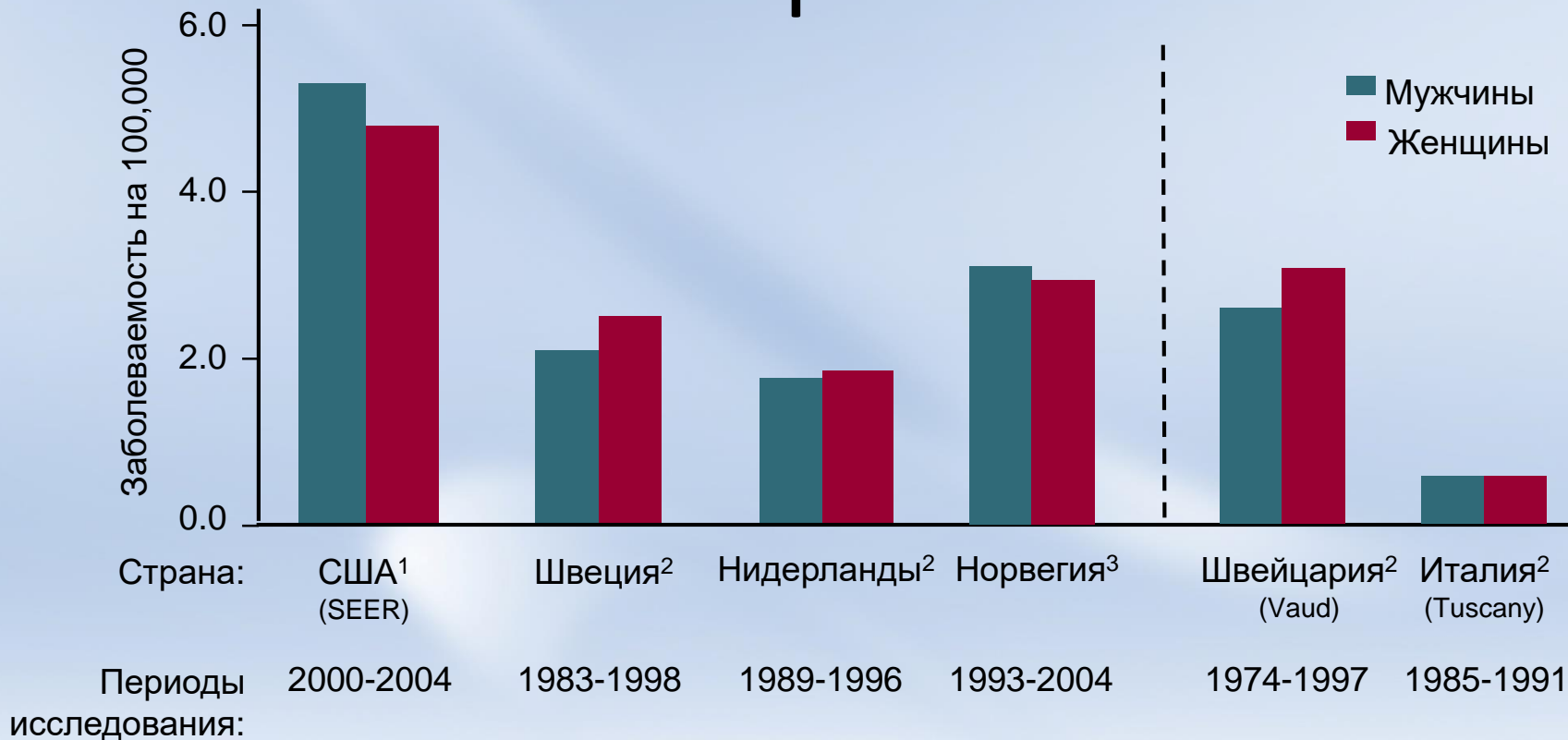
Распространенность ЗО ЖКТ в SEER Database

GEP = gastroenteropancreatic

<sup>1</sup>National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)

<sup>2</sup>Modlin JM, Lys KD, Jorgensen M. Cancer. 2003;97(4):934-959.

# Заболееваемость НЭО в США и Европе

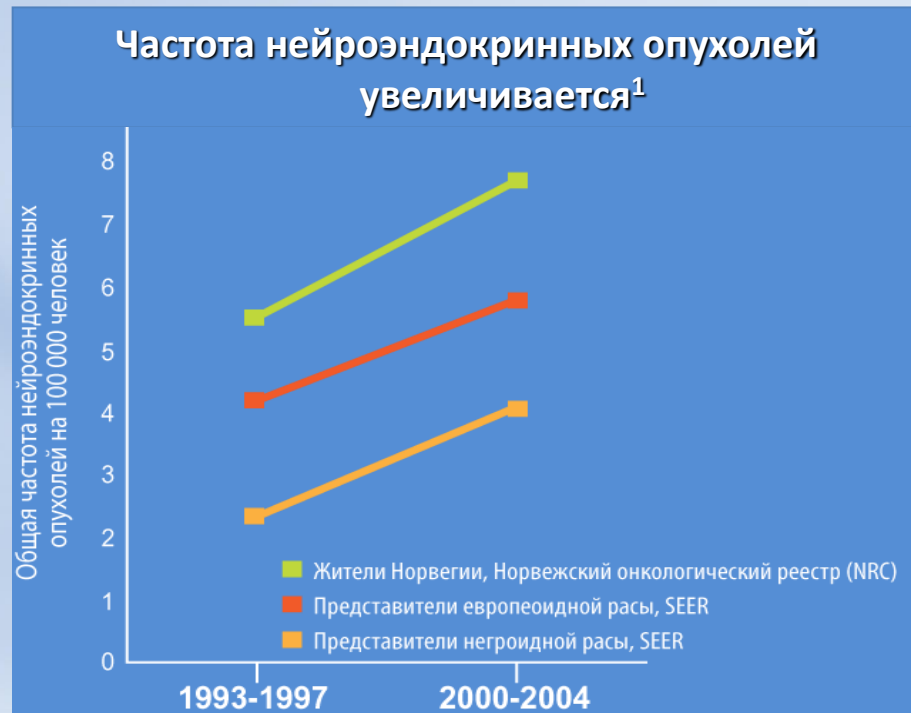


<sup>1</sup>Yao J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072. <sup>2</sup>Taal BG, et al. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1):3-7.

<sup>3</sup>Harner O, et al. *Acta Oncol*. 2000;39:2055-2064.

# Рост заболеваемости нейроэндокринных опухолей характерен не только для США

- Анализ 2 крупнейших баз данных Европы по нейроэндокринным опухолям свидетельствует об **увеличивающейся частоте** нейроэндокринных опухолей<sup>1</sup>
- Точные причины такого увеличения неизвестны, но могут включать
  - совершенствование диагностических методов<sup>1,2</sup>
  - повышенную онкологическую настороженность/более частое проведение скрининговых обследований для выявления онкологических заболеваний<sup>2</sup>
  - факторы окружающей среды<sup>2</sup>



NRC – Норвежский онкологический реестр

SEER – заболеваемость, эпидемиология и окончательные результаты

С разрешения авторов цитируется по: Hauso et al.<sup>1</sup>

1. Hauso E, 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



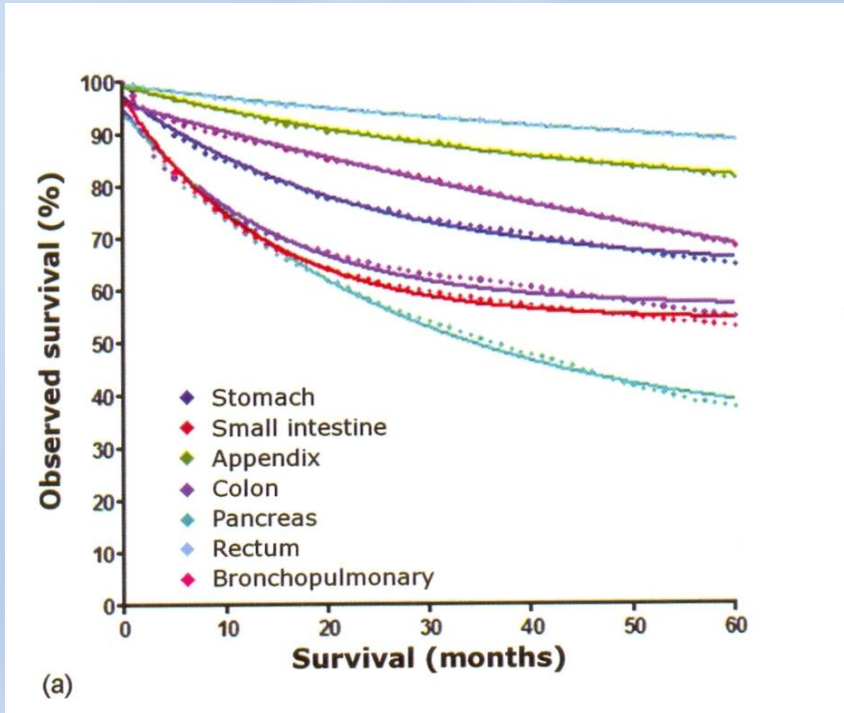
# Определение степени злокачественности (Grade), разработанная ENET/AJCC

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 mm<sup>2</sup>, 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)

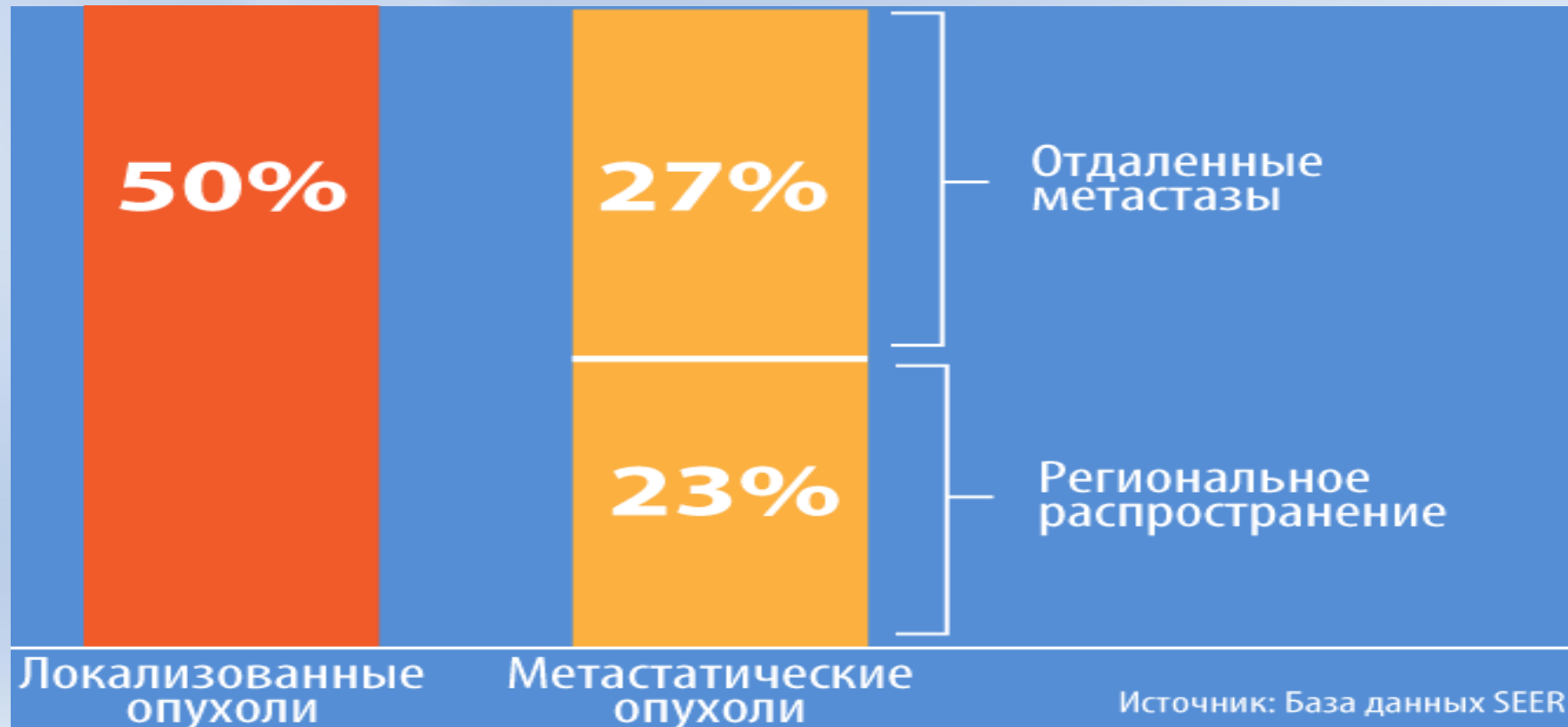


Общая выживаемость при различных локализациях

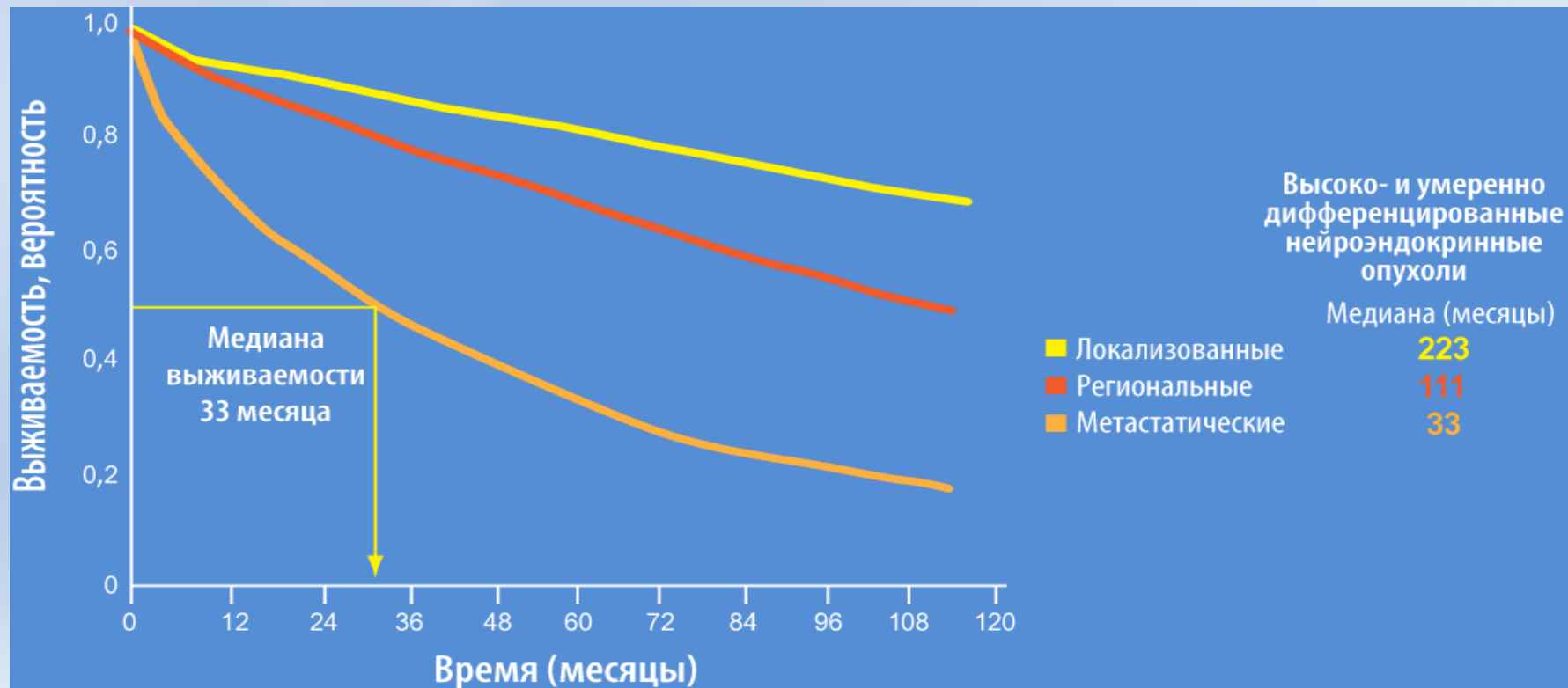
5-летняя выживаемость

- 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

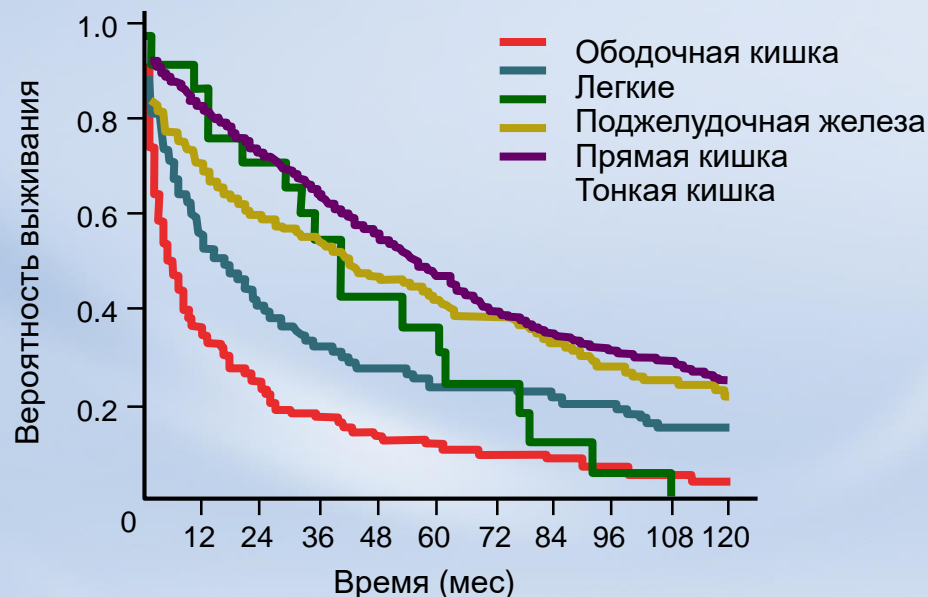


# Корреляция между локализацией первичной опухоли и выживаемостью

## Известные прогностические факторы :

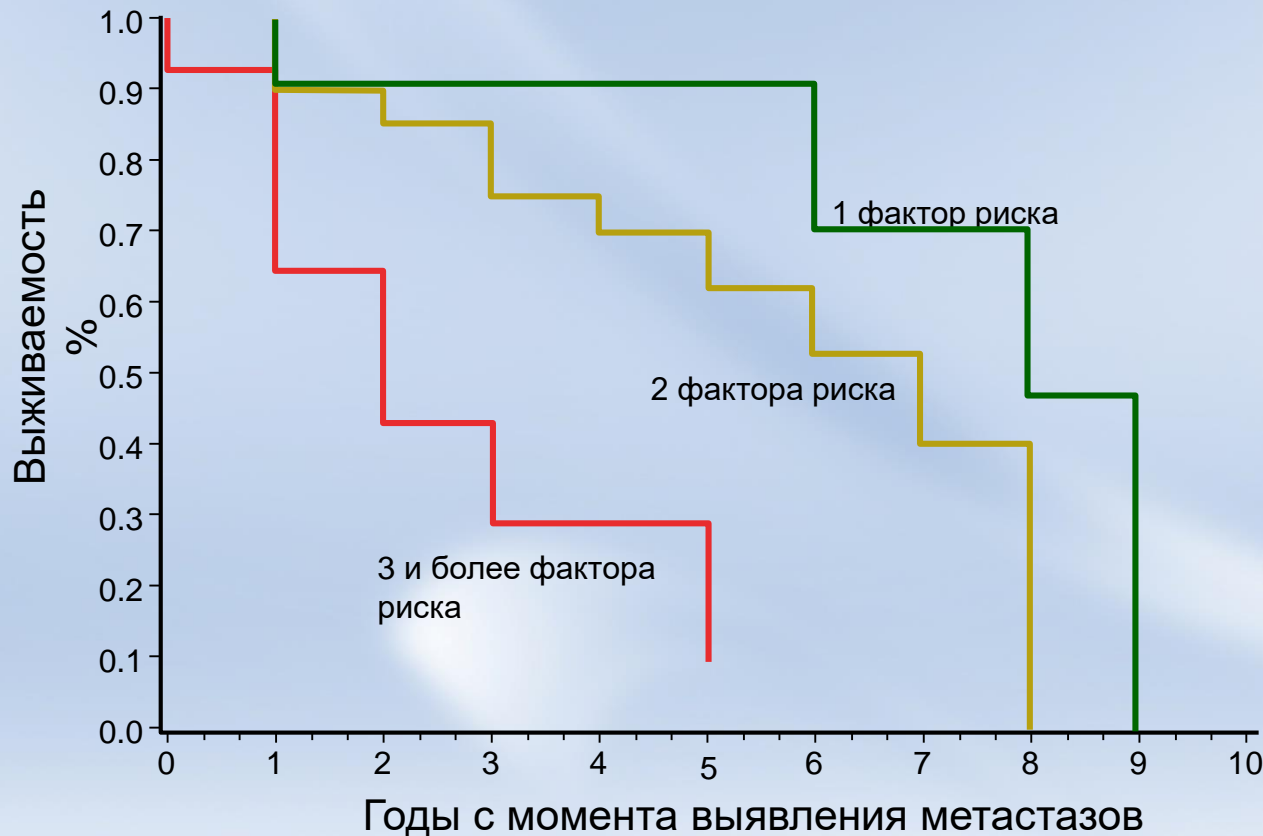
- Локализация первичной опухоли
- Распространенность болезни
- Стадия процесса
- Степень дифференцировки/  
Пролиферативный индекс (ПИ)
- Степень злокачественности (grade)
- Возраст больного
- Общее состояние

## Отдаленные метастазы



**65% больных с метастатическими НЭО погибнут в течение 5 лет**

# Метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования: прогноз



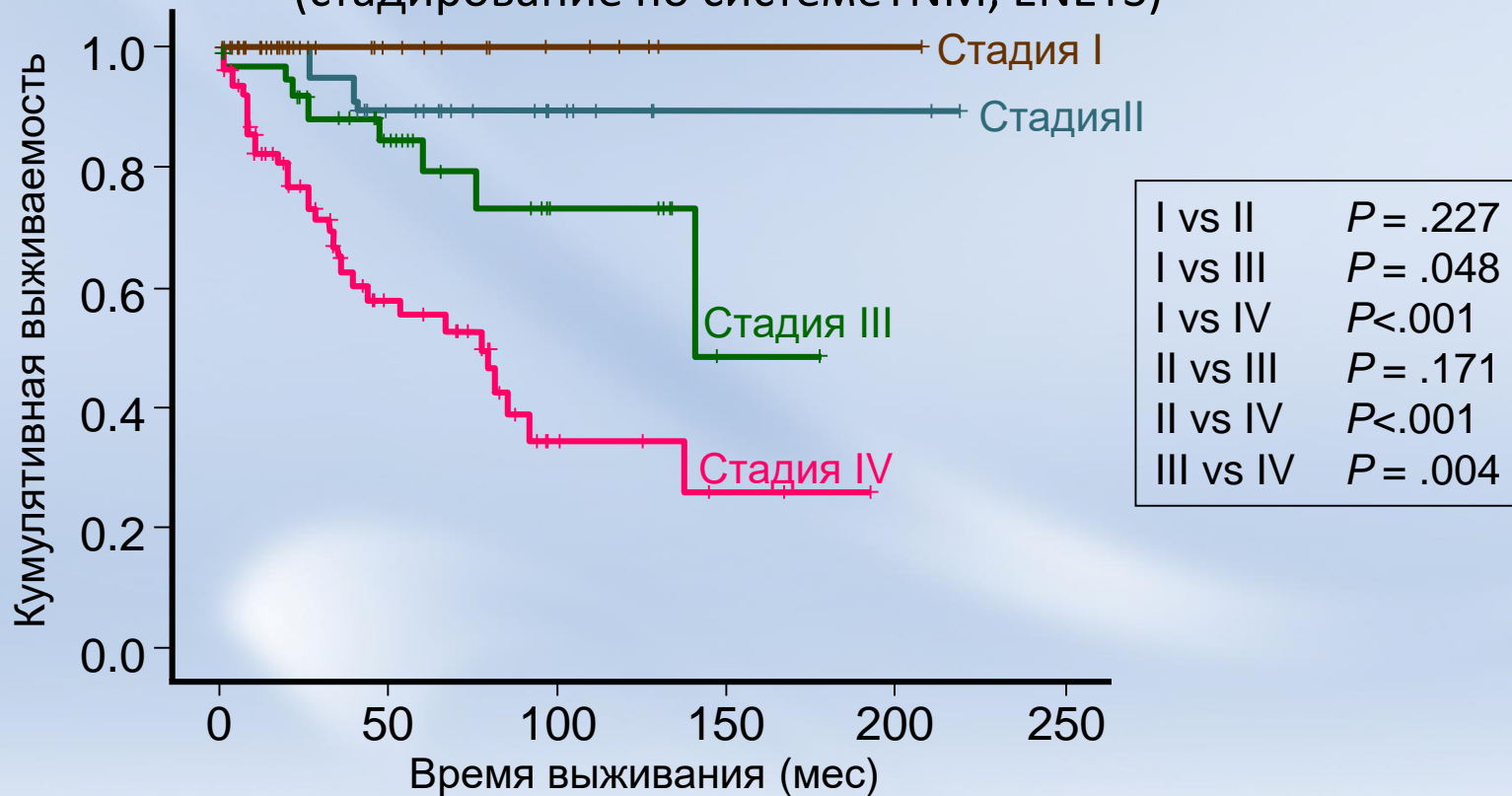
## Прогностические факторы (мультивариантный анализ):

- 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.

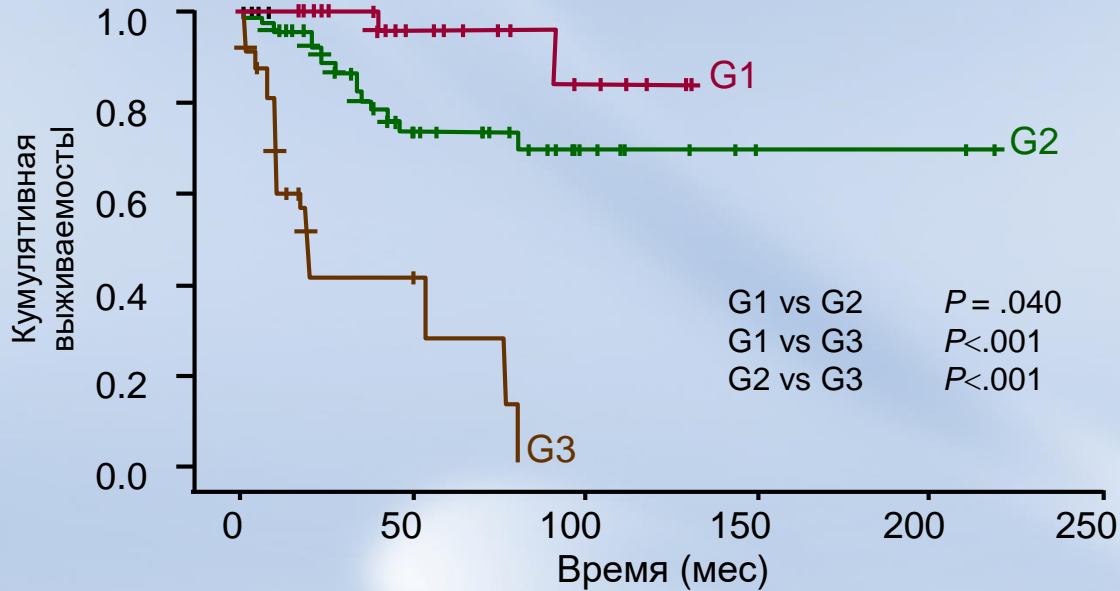
# Корреляция между стадией опухолевого процесса и кумулятивной выживаемостью (стадирование по системе TNM, ENETS)



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

# Корреляция между Grade и кумулятивной выживаемостью

(разработана ENETS для определения Grade)



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

<sup>1</sup> Определение грейда, разработано ENETS

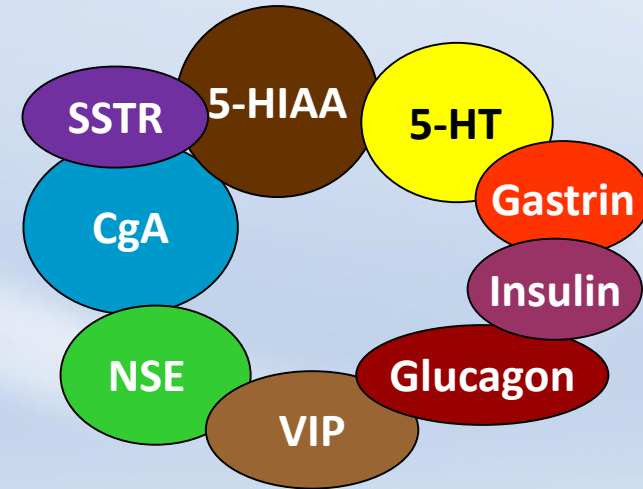
<sup>2</sup> 10 РПЗ (репрезентативные поля зрения при большом увеличении) = 2 mm<sup>2</sup>, с просмотром не менее 40 полей зрения (40x кратное увеличение) в зонах наибольшей митотической активности.

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

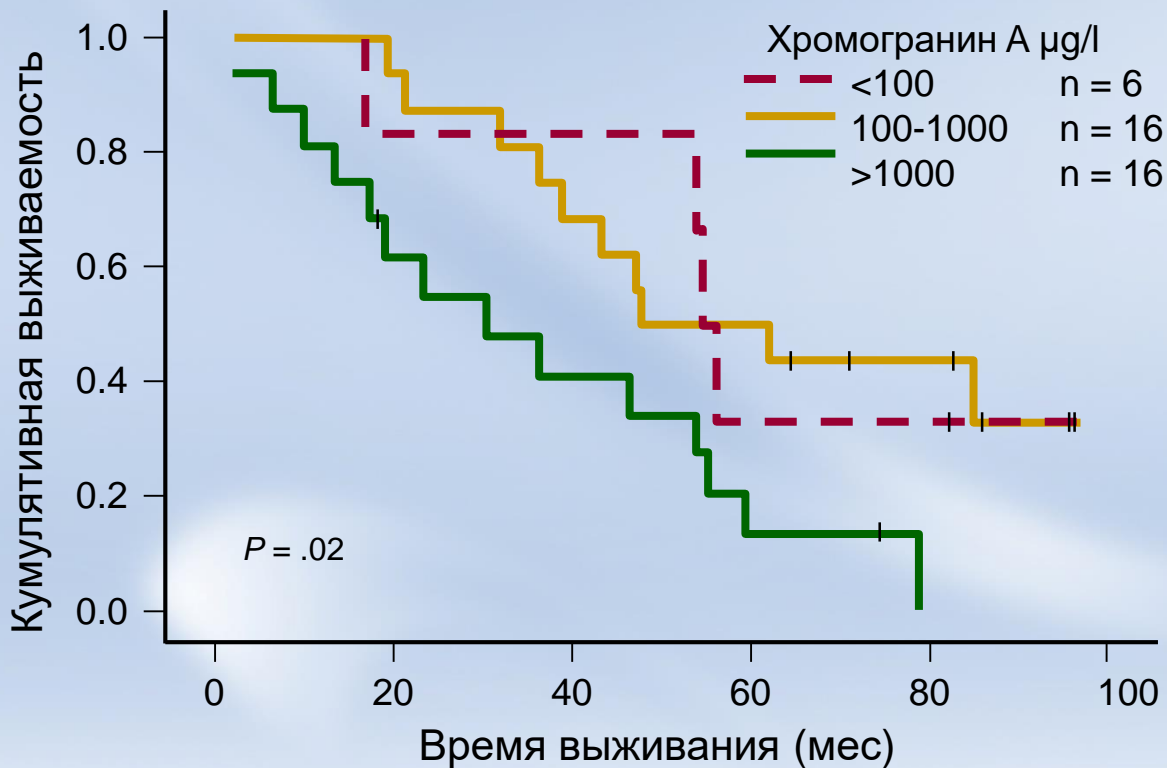


# Биомаркеры при НЭО

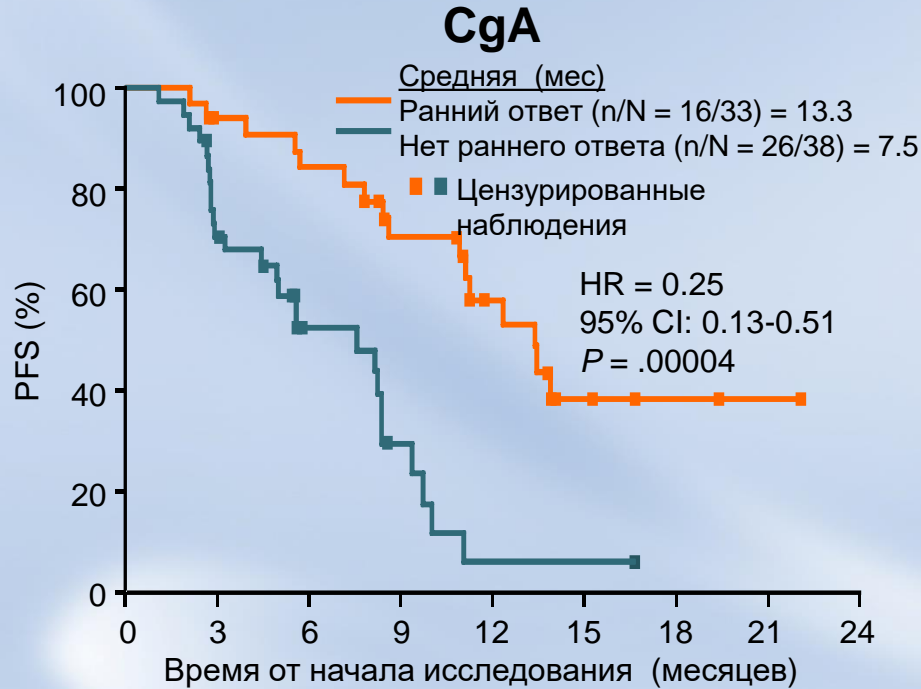
- Хромогранин А (CgA) - лучший из доступных биомаркеров для диагностики НЭО
  - Повышенный CgA может коррелировать с прогрессированием опухоли
  - CgA повышен от 80 до 100% времени
- Нейронспецифическая енолаза (NSE) также экспрессируется при НЭО
  - Неспецифичный маркер
- 5-ГИУК (5-HIAA) отражает уровень 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  $54 \pm 13$ )

Средняя продолжительность заболевания от постановки  
диагноза до включения в регистр -  $23 \pm 36$  мес.

На круг: только что диагностированная болезнь или 25 лет  
назад

Средняя продолжительность от первых симптомов до  
постановки диагноза НЭО -  $10 \pm 22$  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

T<sub>0-1</sub> – 17 (17%), T<sub>2</sub> – 23 (23%), T<sub>3</sub> – 28 (29%), T<sub>4</sub> – 27 (28%), T<sub>x</sub> – 3 (3%)

N<sub>1</sub> – 34 (35%), M<sub>1</sub> – 46 (47%)

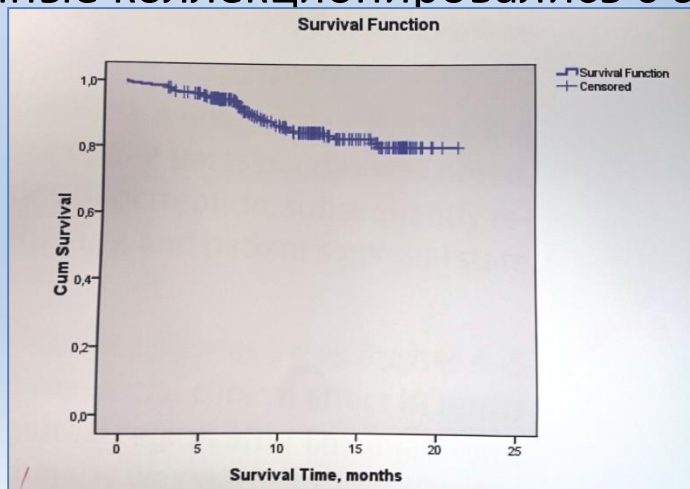
# Лечение, которое получили больные к моменту включения

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!***