

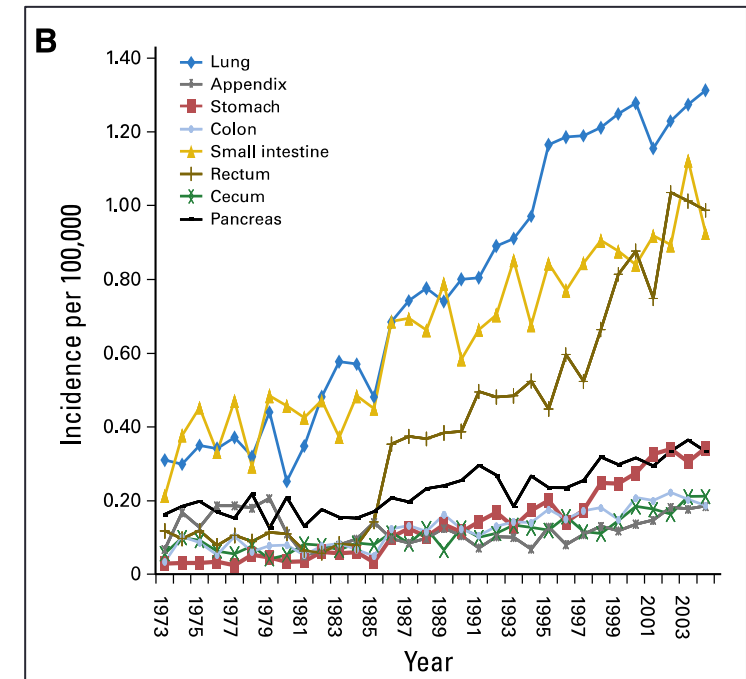
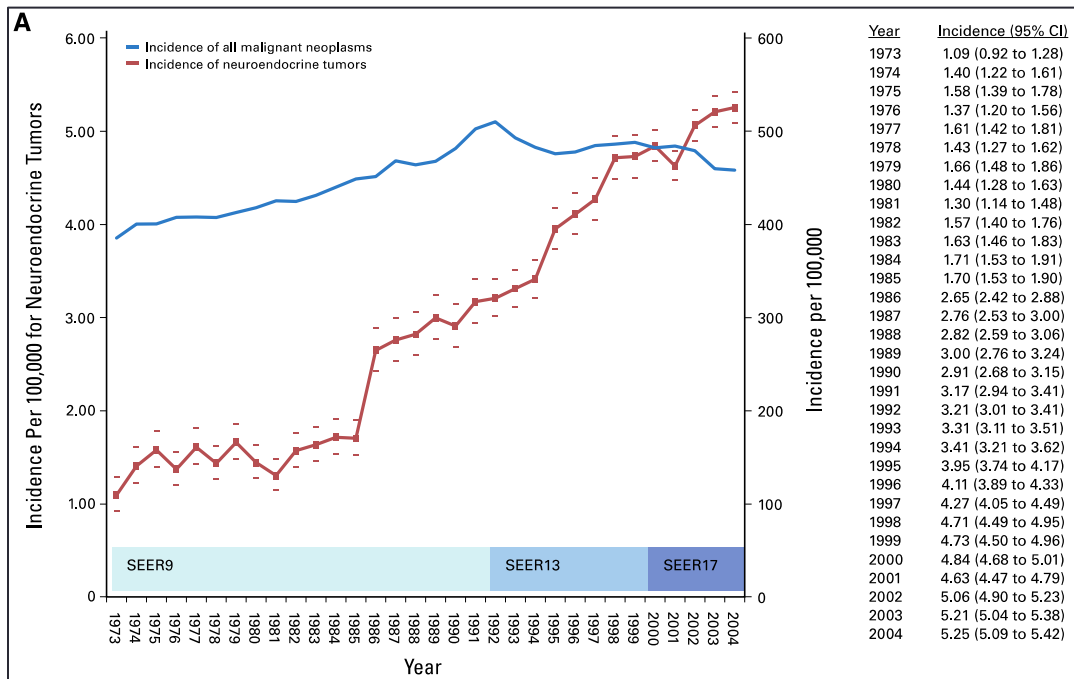
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИКО – МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

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

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

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



* One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States *James C. Yao, Manal Hassan, Alexandria Phan* JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 26 NUMBER 18 JUNE 20 2008

Классификация

ВОЗ 2010	Grade	Ki-67 (%)		Тип 1	Тип 2	Тип 3
Высокодиф. НЭО	НЭО G1	≤ 2	%	70-80%	5-6%	14-25%
	НЭО G2	3–20	Характер поражения	Множеств.	Множеств.	Солидар.
Низкодиф. НЭР (мелко- /крупноклеточный)	НЭР G3	> 20	Фон	Атрофич. гастрит	МЭН-1 / Гастронома	Нет
+ стадия TNM			Grade	Grade 1	Grade 1/2	Grade 2/3

Тип 4 (?)

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010

Delle Fave G, ENETS Consensus Guidelines, Neuroendocrinology 2016

UICC TNM Classifications of Malignant tumors 8th edition (Well-Differentiated gastric NETs)

T_x – Первичная опухоль не может быть оценена

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

N_x – Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

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
- Сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов
- Маркеры (гастрин, хромагрин А)
- ФДГ-ПЭТ
- Сцинтиграфия костей скелета

Тип
Размер
T – статус
N – статус
M – статус

Морфологическая диагностика

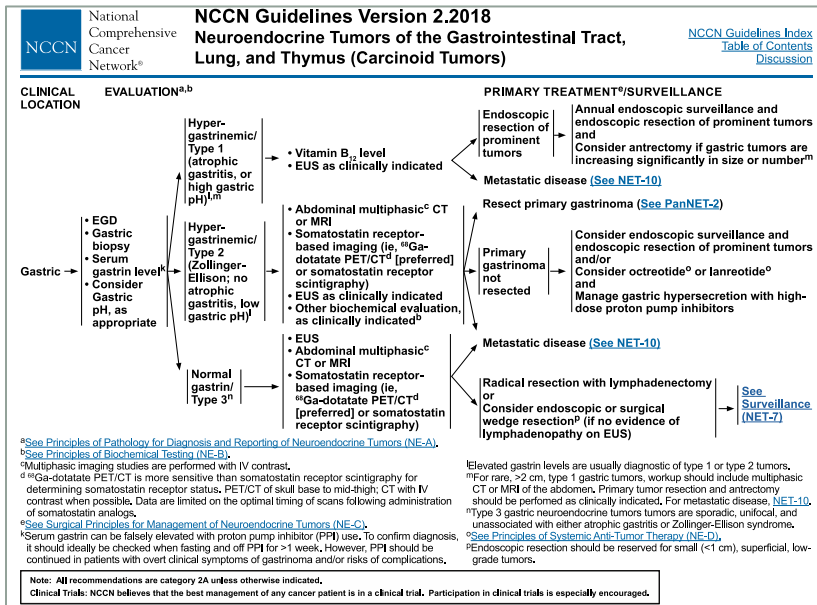
- гистологическое исследование
- иммуногистохимическое исследование

Ki-67 (%)
SSTR
mTOR

Лечение

- Тип 1 – Эндоскопическое/ хирургическое лечение
 - Тип 2 – хирургическое лечение
- Тип 3 – Эндоскопическое/хирургическое лечение
 - НЭР – ХТ/хирургическое лечение
 - + аналога соматостатина
 - + ингибиторы mTOR

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

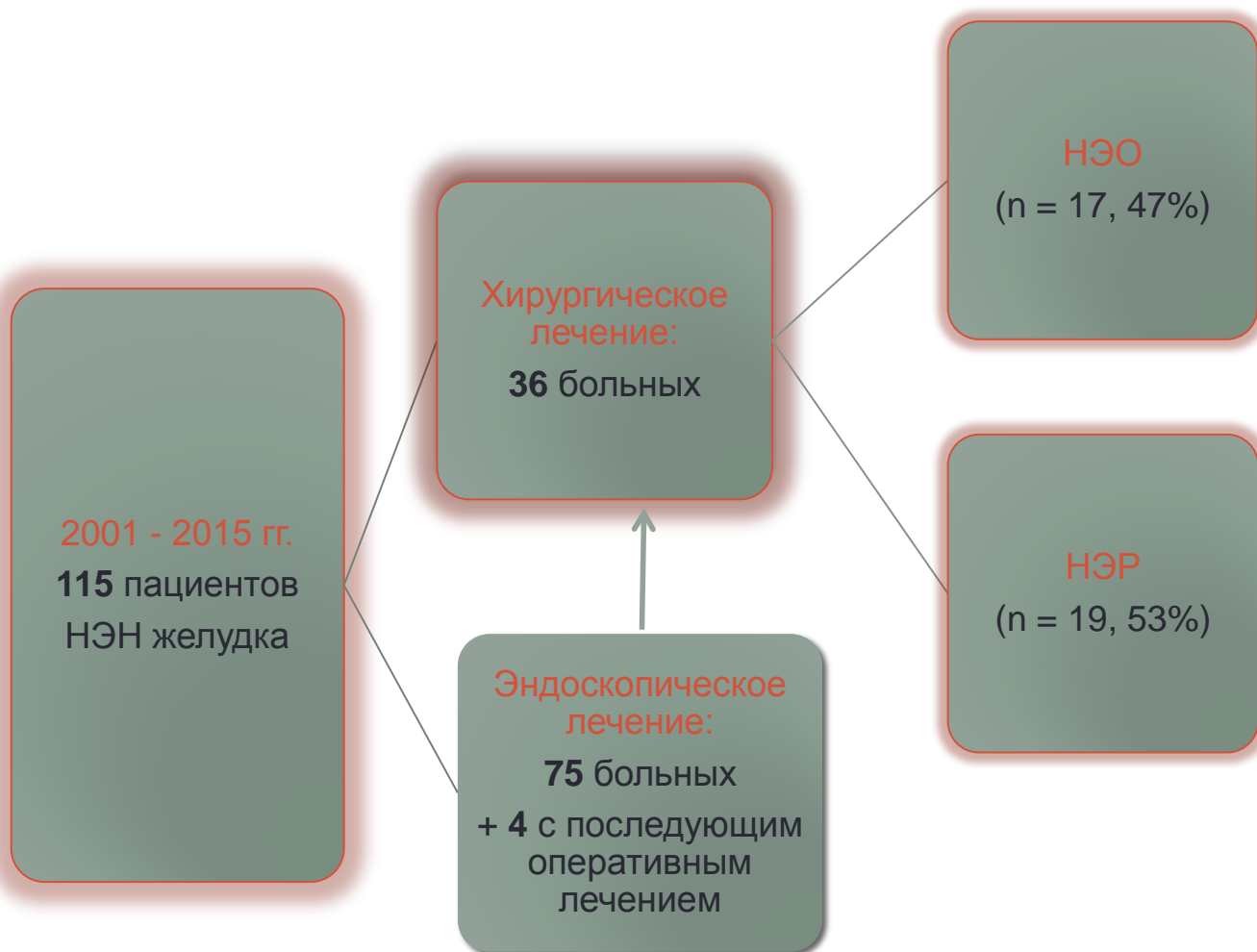
ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms

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. Ruzsiewski^m all other Vienna Consensus Conference participants

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

Коллектив авторов: Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Дворниченко В.В., Емельянова Т.С., Кузьминов 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

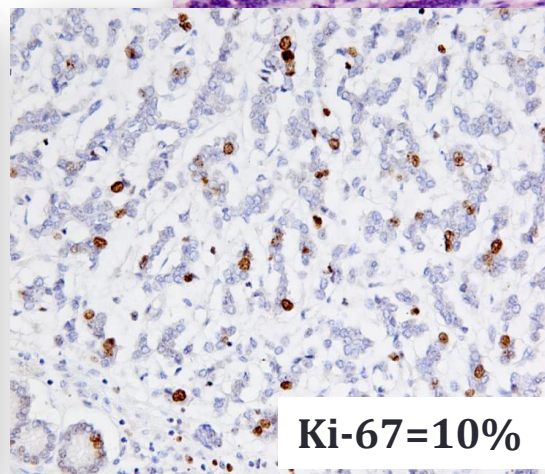
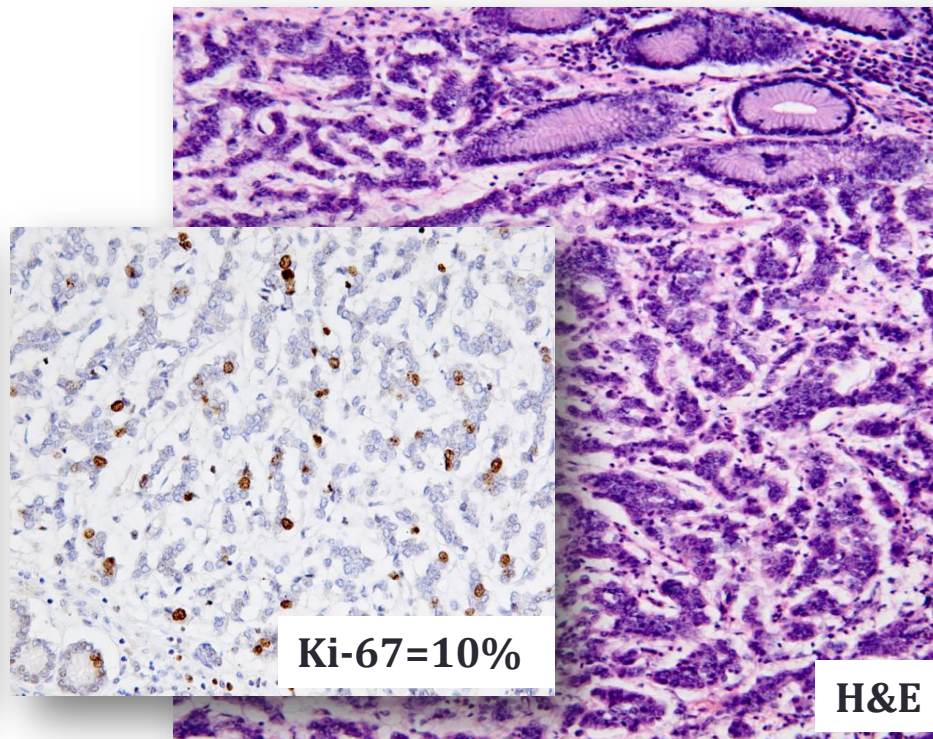
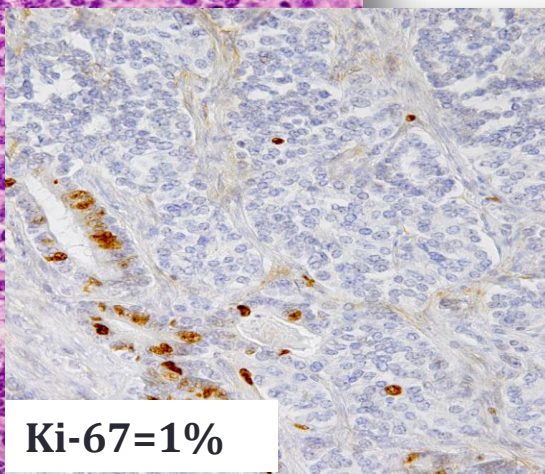
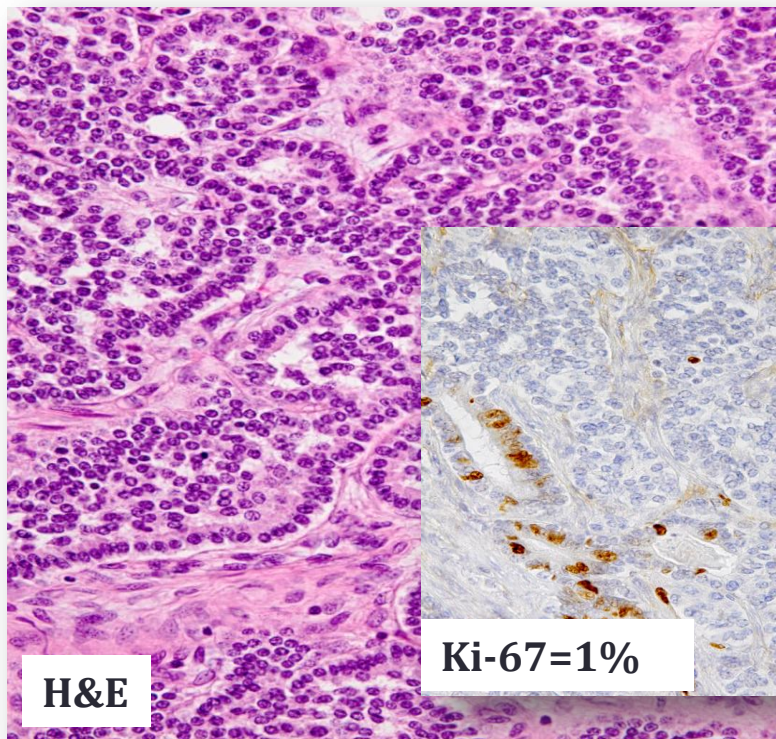
Морфологические и иммуногистохимические особенности НЭО желудка

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

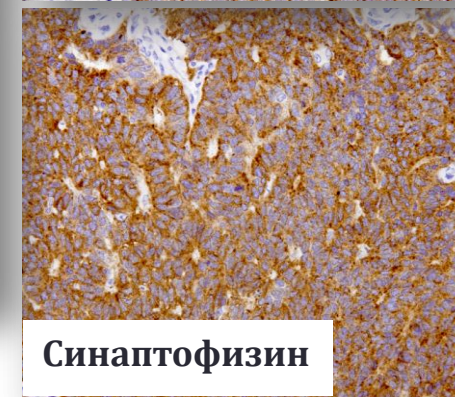
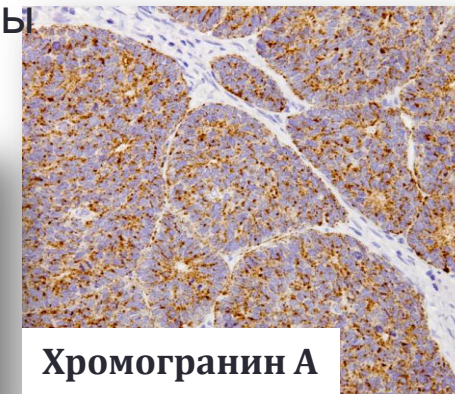
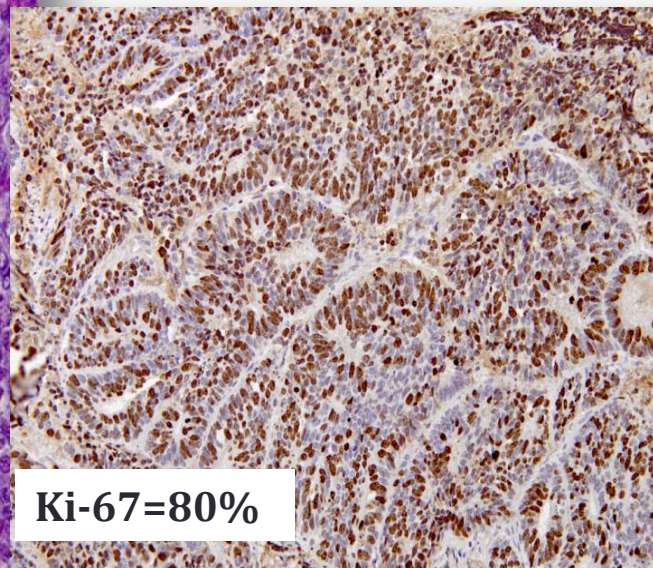
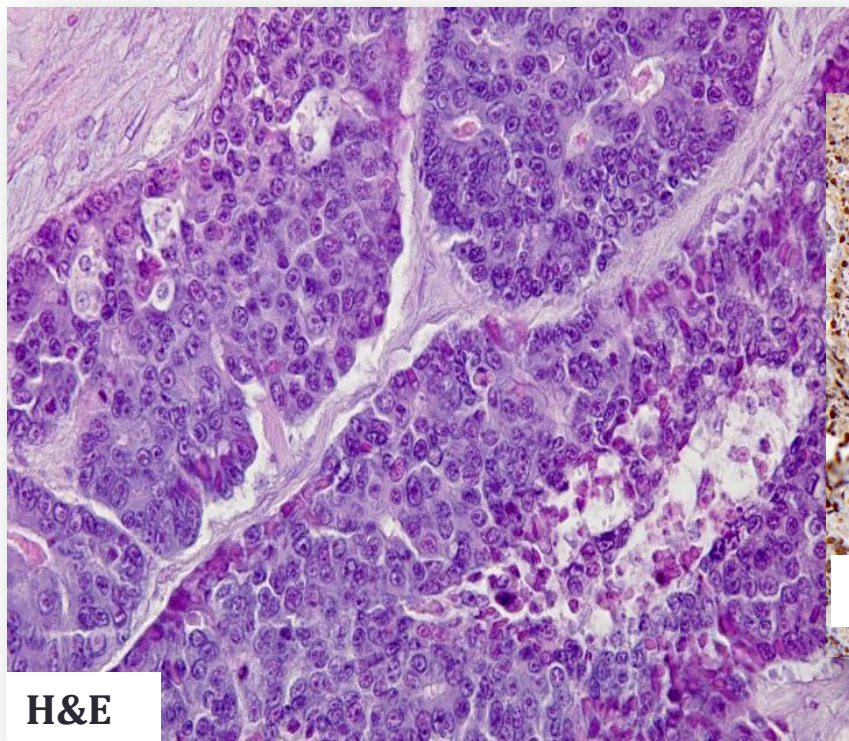
Тип 3



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 метастатической 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

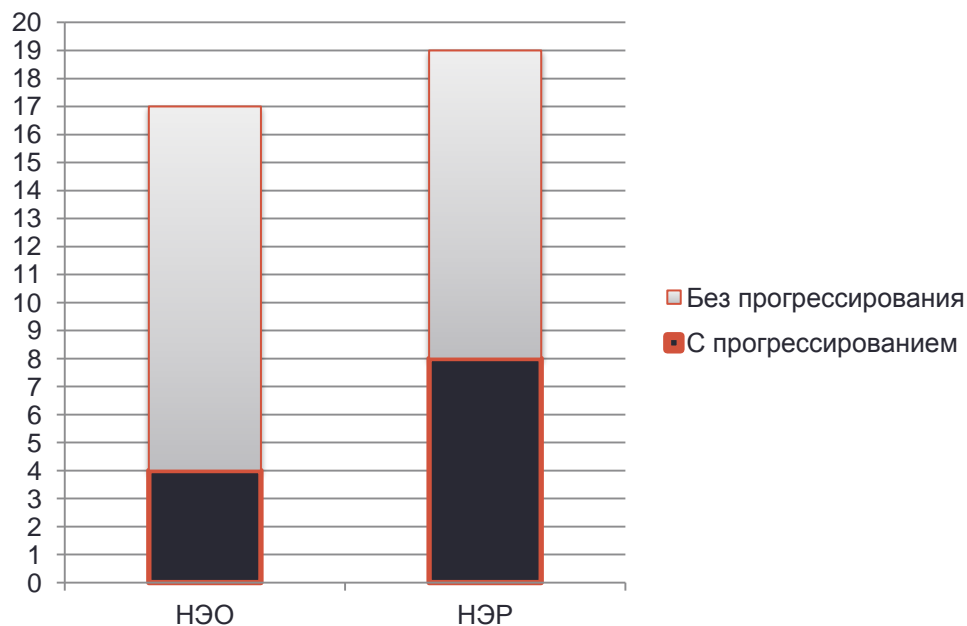
НЭР

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

Объём оперативных вмешательств у пациентов с НЭН желудка

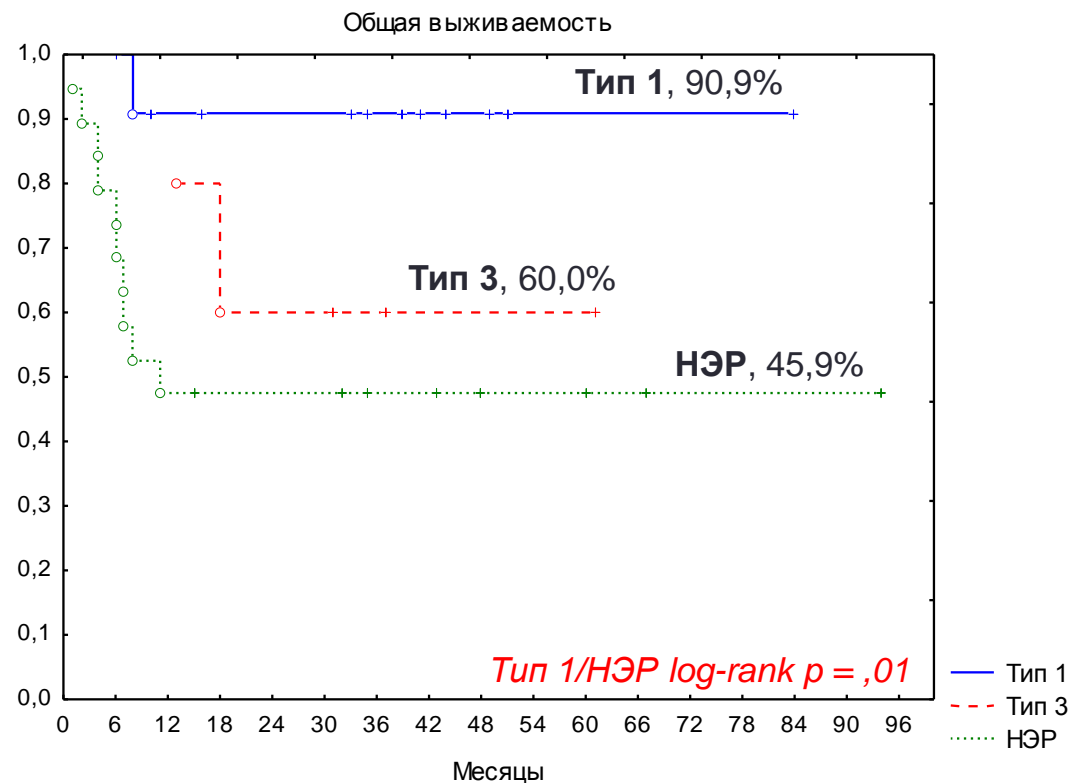
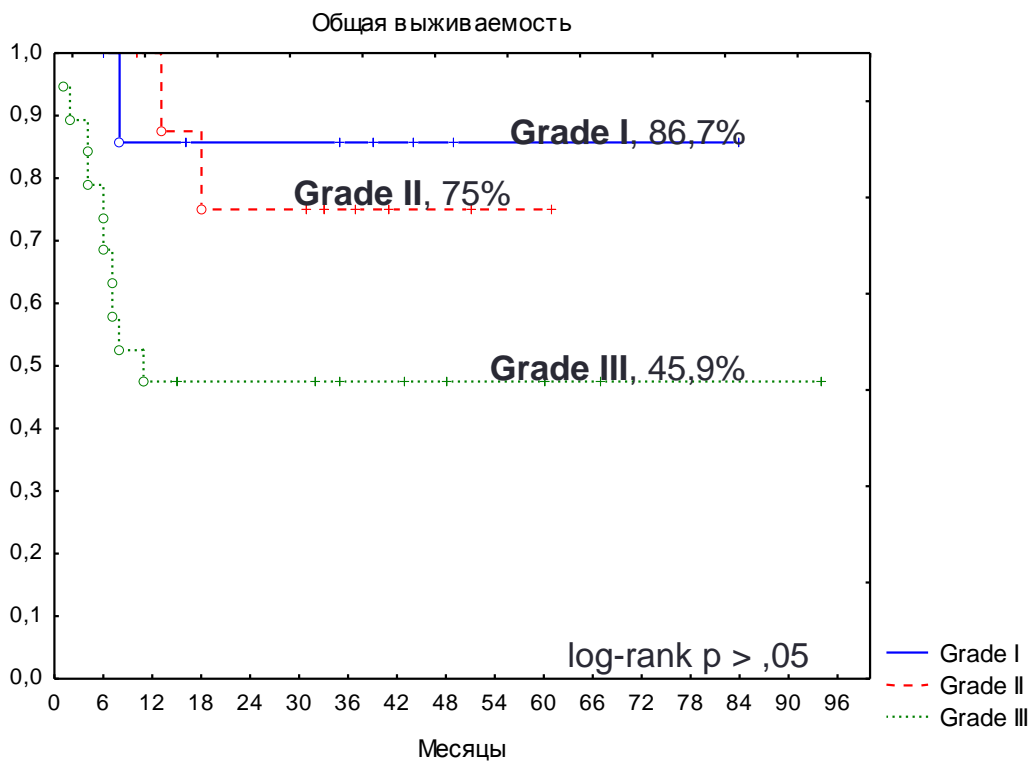
Тип опухоли	Grade	Форма роста	n	Объём оперативного вмешательства						
				ГЭ	ДР	ПР	АР	Д2+	Спленэкт.	Комбин.
1 тип	I	Мультиц.	5	4	1	-	-	3	1	-
		Единич.	3	-	1	2	-	1	1	-
	II	Мультиц.	1	-	-	-	1	-	-	-
		Единич.	3	2	-	-	1	2	1	-
3 тип	II	Единич.	5	4	1	-	-	5	4	4
НЭР	III	Инфилт.	19	9	3	5	2	15	10	8

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

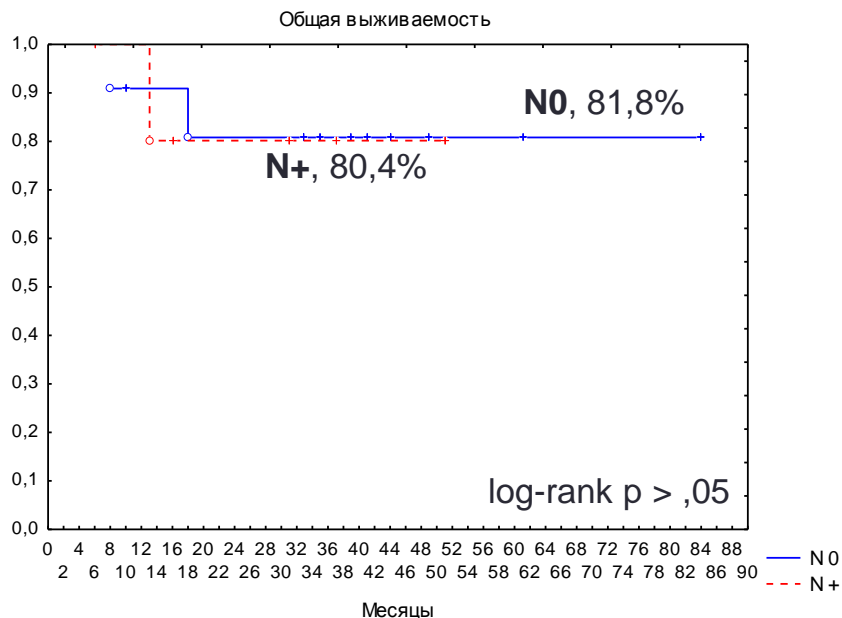
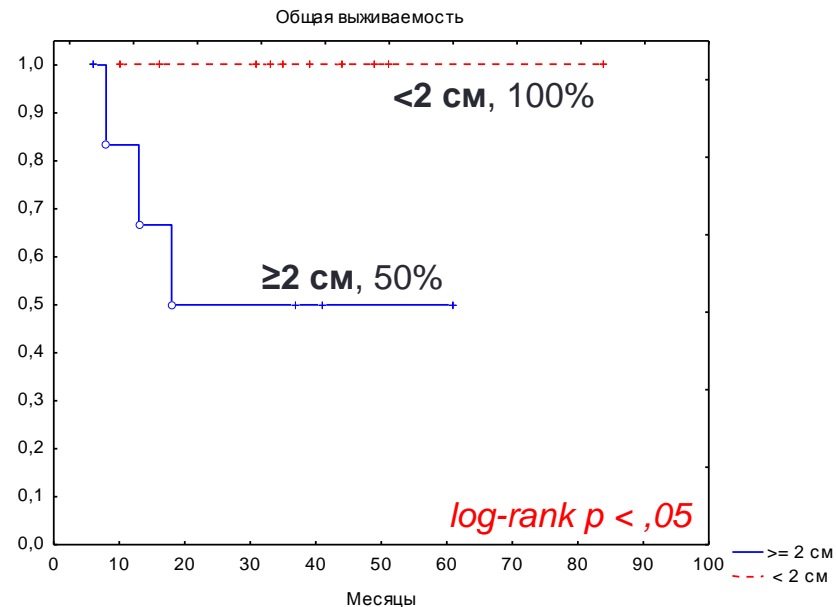
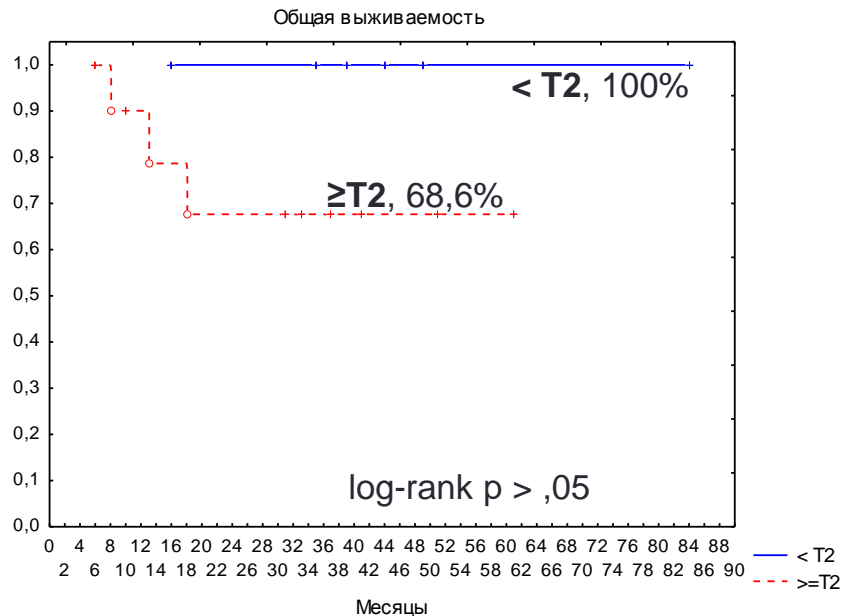


НЭН (n)		Среднее время до прогресс. (мес.)	Характер прогресс.	Время от прогресс. до смерти (мес.)
НЭО (4, 24%)		8,25	Печень	4,5
НЭР (8, 42%)	КК (3, 16%)	10,3	Печень	3,1
	МК (5, 26%)	2,4	печень, л/узлы, КОСТИ	1,8

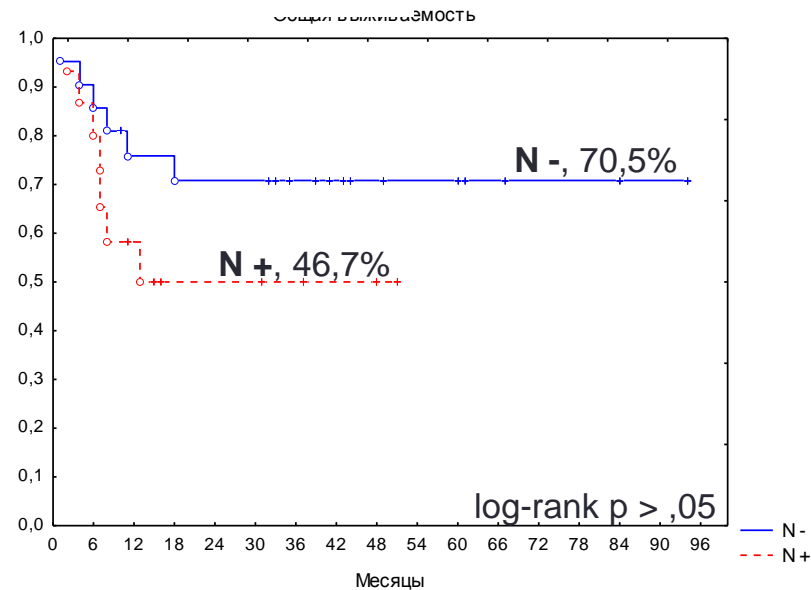
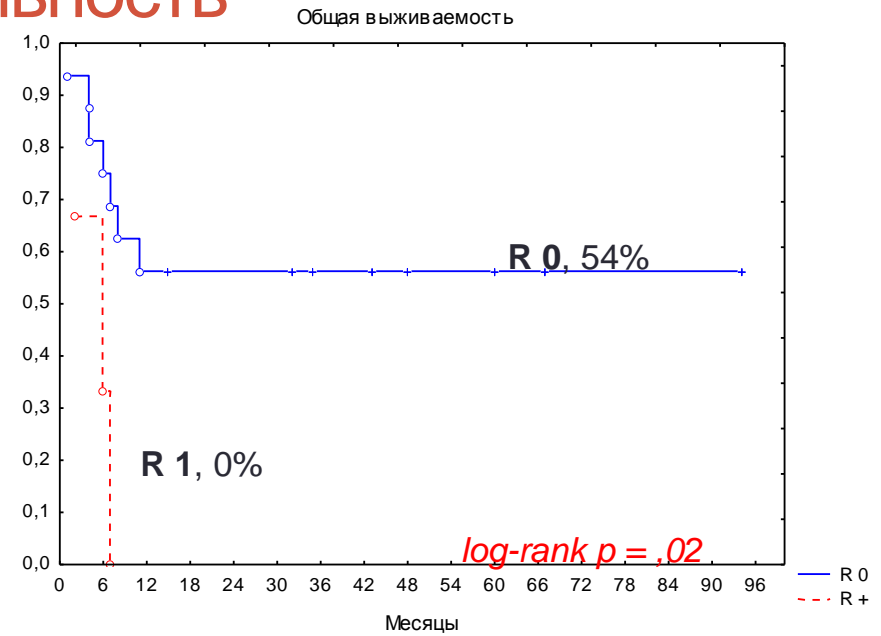
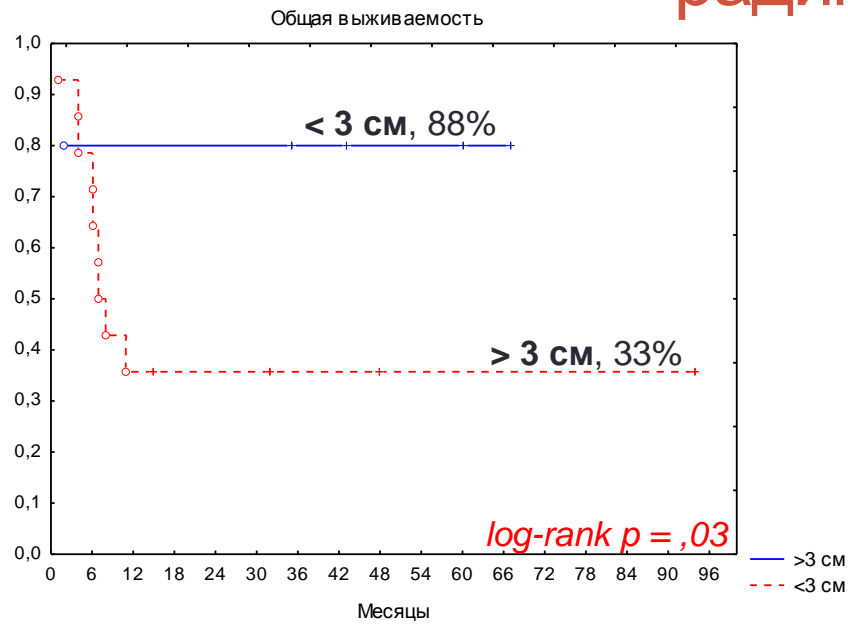
Общая пятилетняя выживаемость при НЭН: степень дифференцировки, тип опухоли



Общая пятилетняя выживаемость при НЭО: размер, T, 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

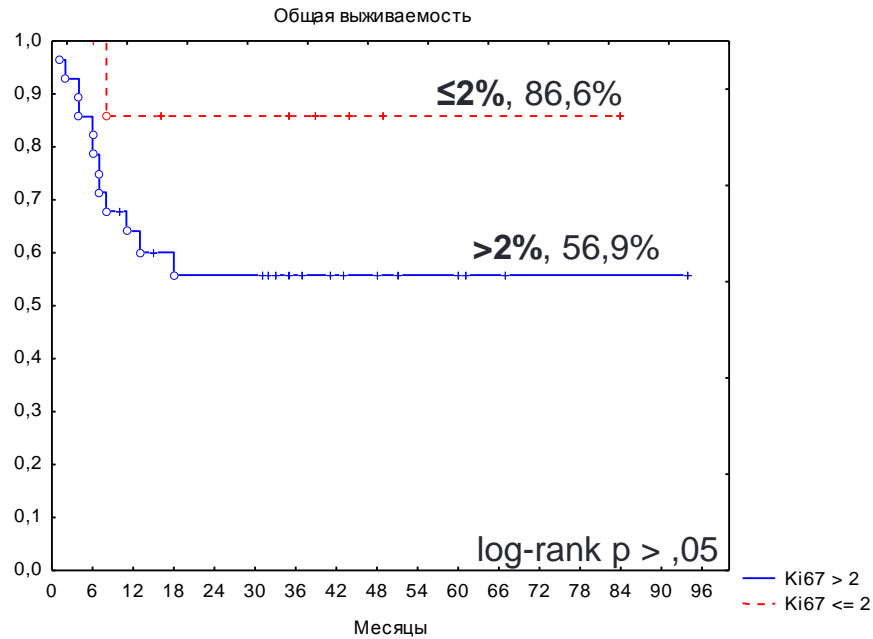
НЭР

- Корреляция не выявлена ($p > 0,05$)

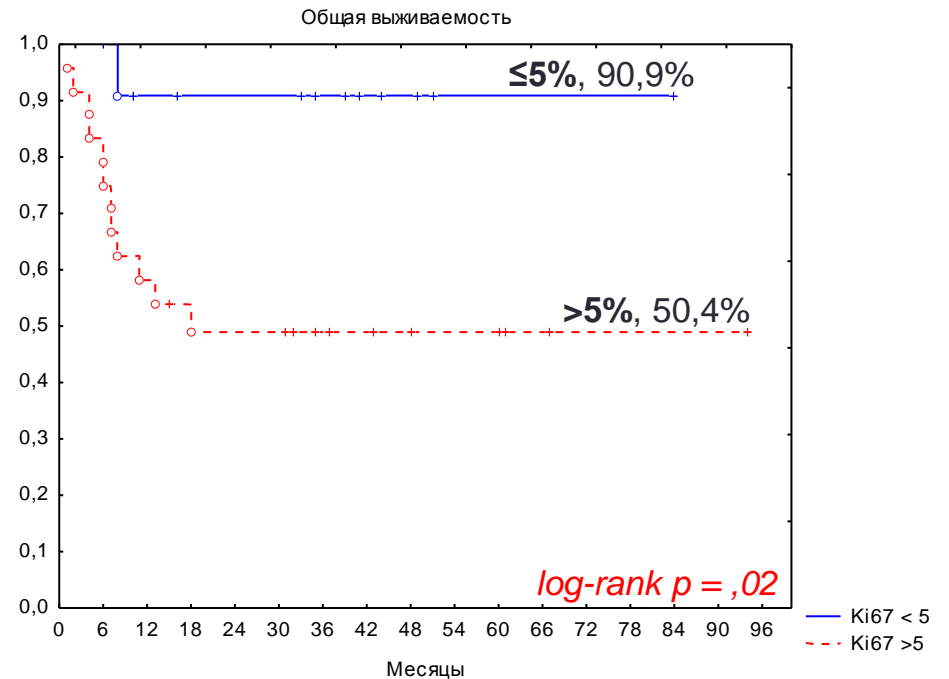
Сильная, прямая, статистически значимая корреляция ($p < 0,05$)

Связь Ki-67 с прогнозом заболевания у больных НЭО желудка

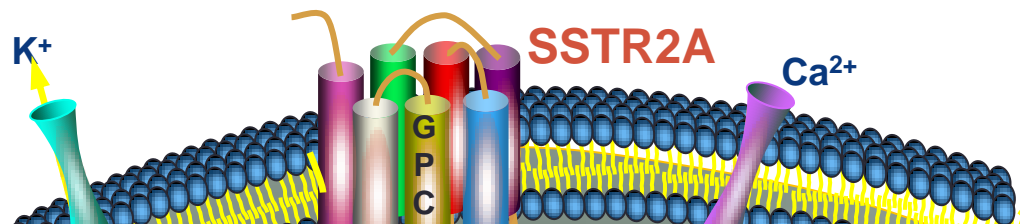
Ki-67 2% Grade I vs Grade II



Ki-67 5%

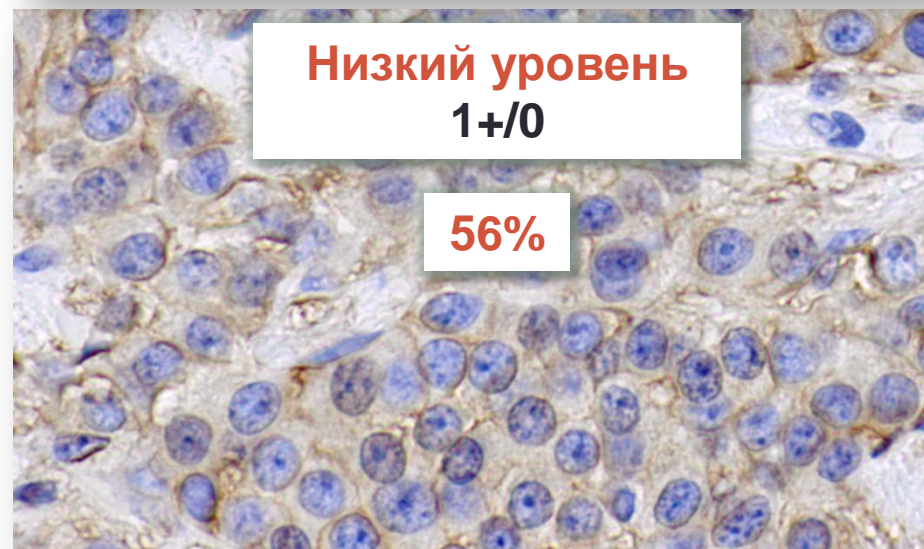
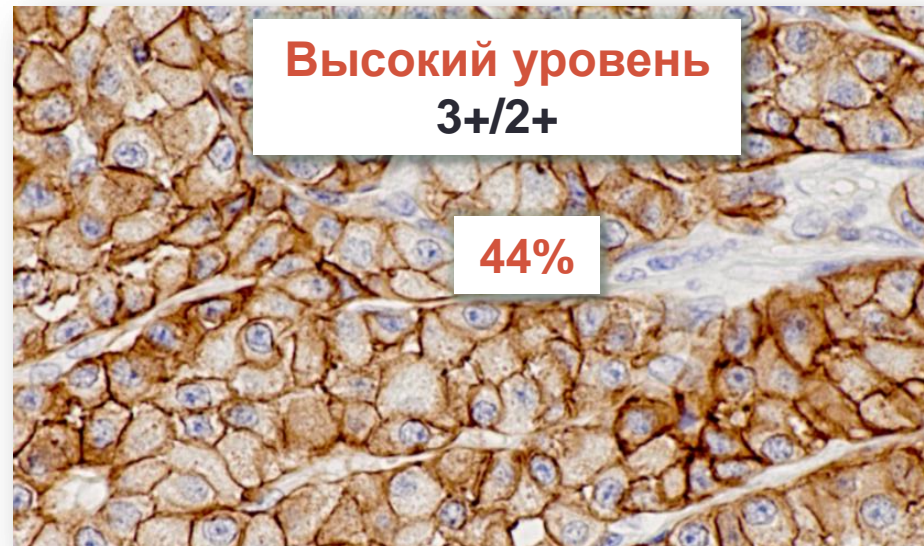


Рецепторы соматостатина 2A и 5 типов в НЭН желудка



- **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

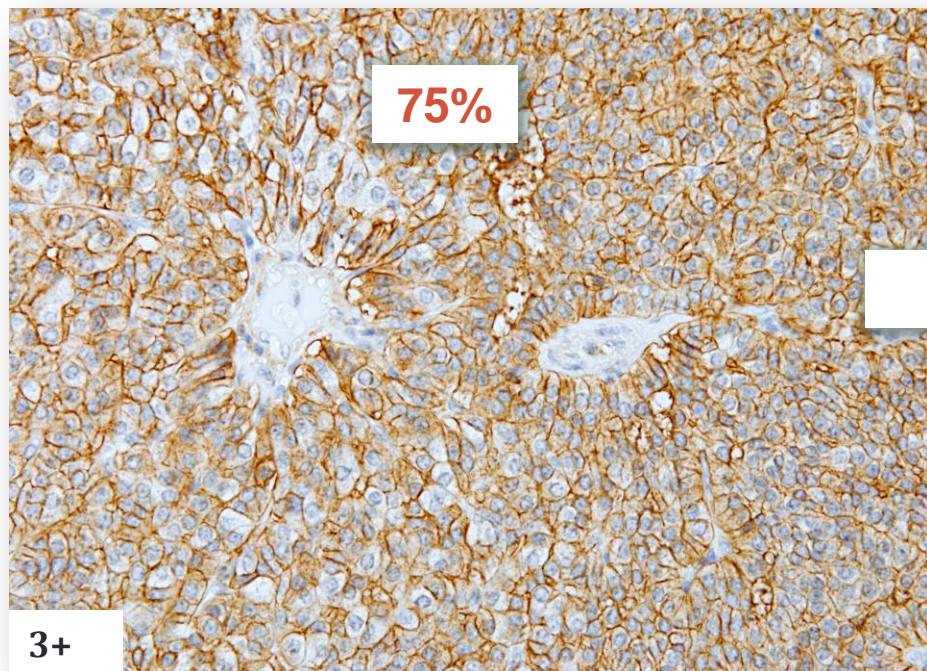
SSTR-2A



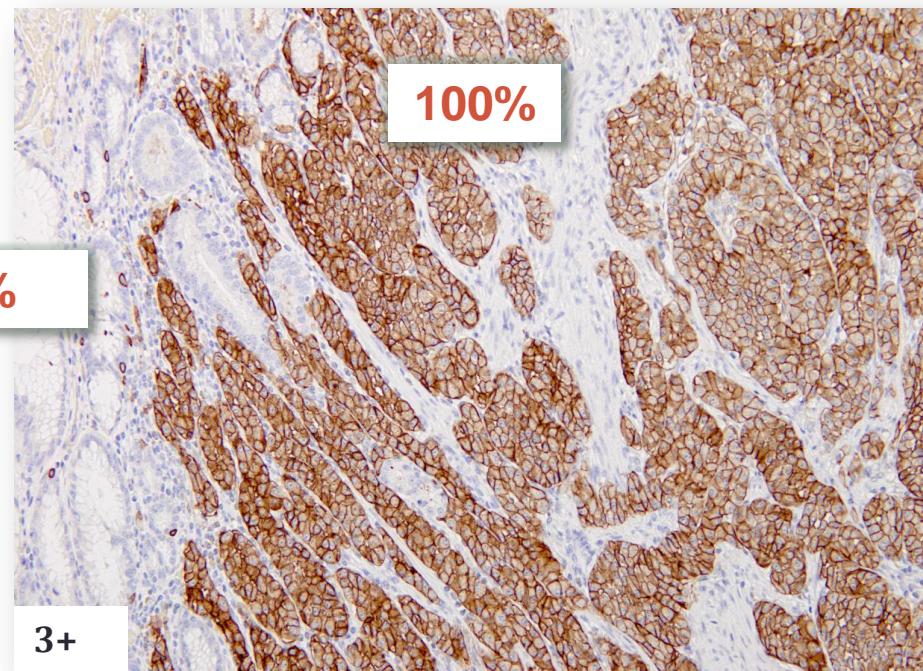
Экспрессия SSTR-2A в НЭО желудка, Тип 1

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%)



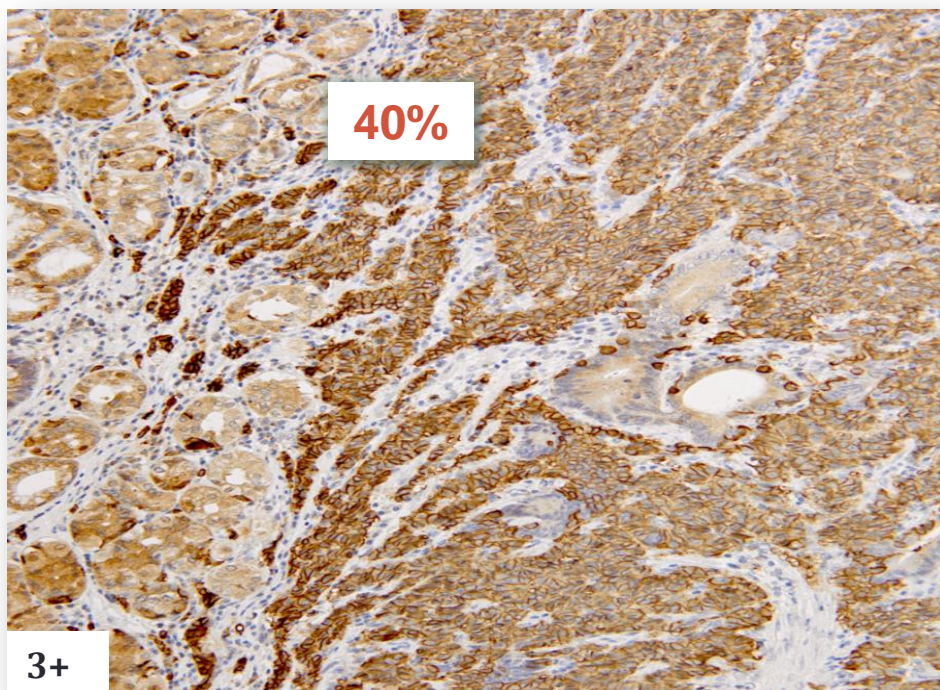
&

83%

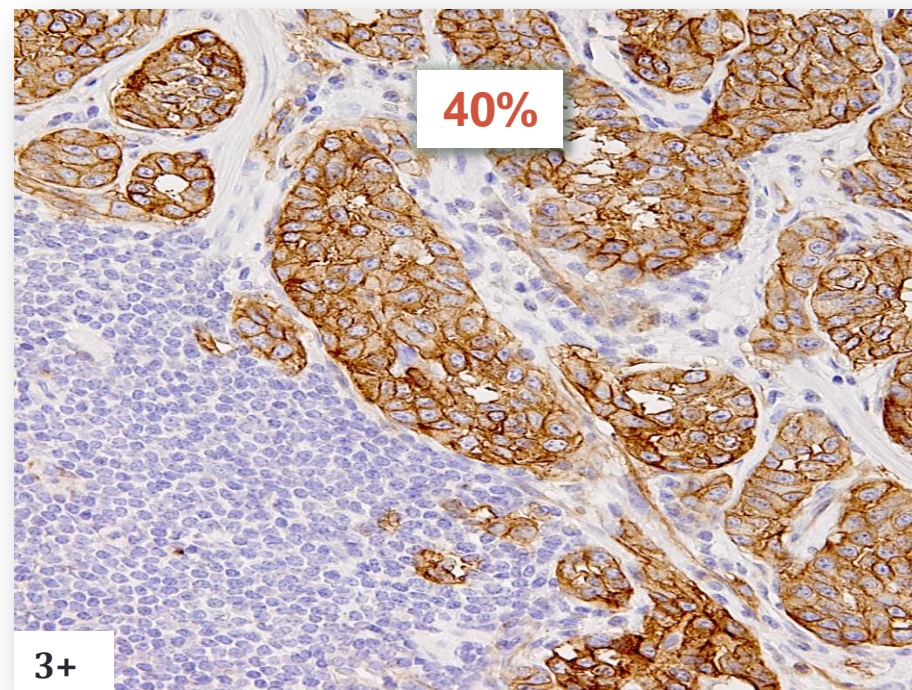
Экспрессия SSTR-2A в НЭО желудка, Тип 3

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%)



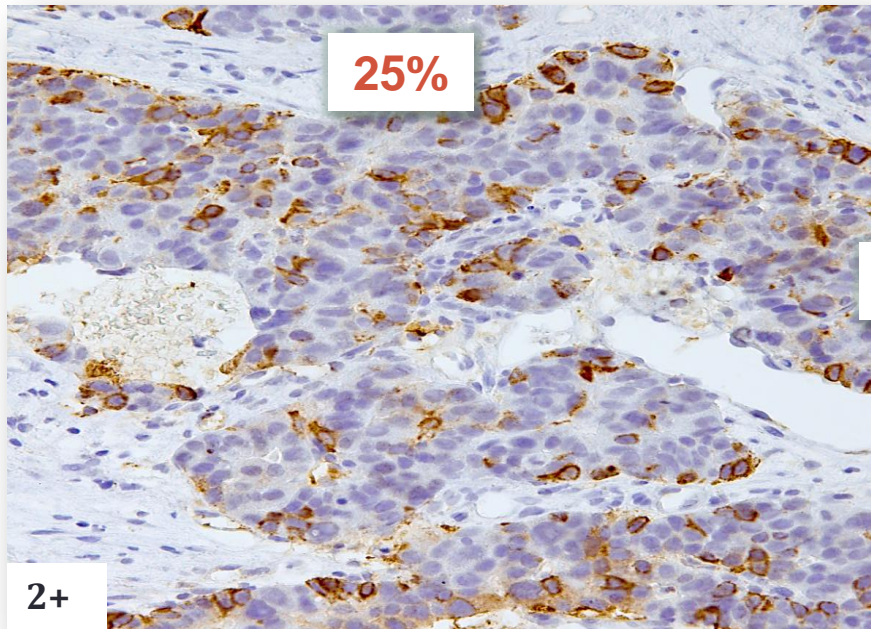
Метастаз в лимфатическом узле



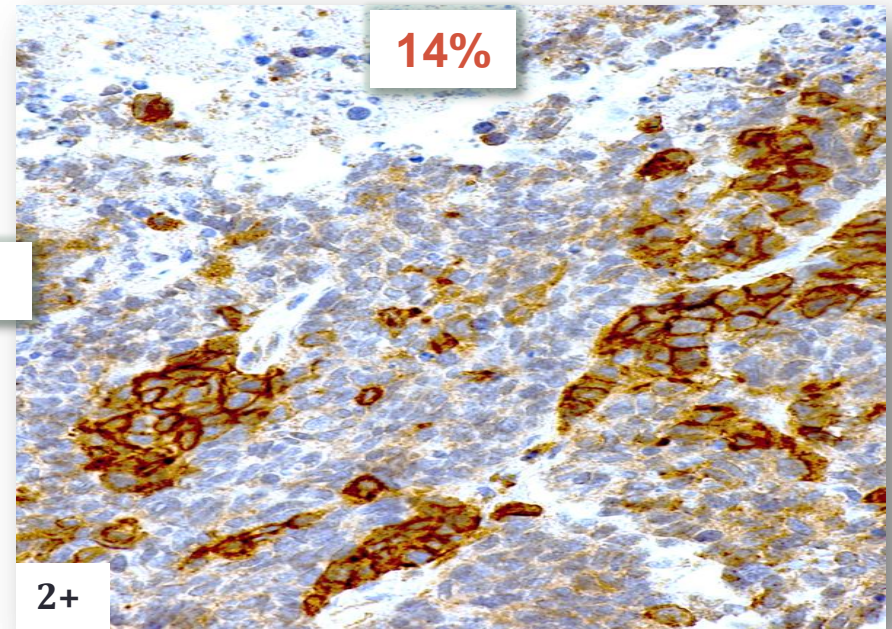
Экспрессия SSTR2A в НЭР желудка

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

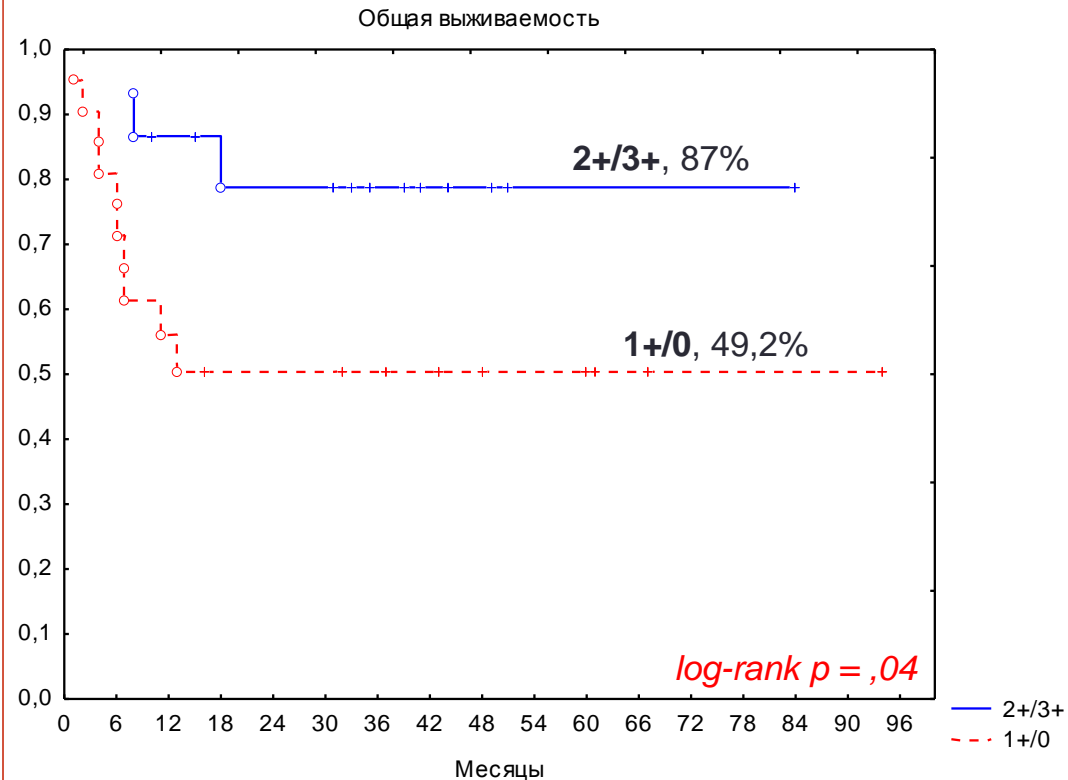
Умеренная, обратная корреляция ($p < ,05$)

- Глубина инвазии
- Возраст

Корреляция не выявлена ($p > ,05$)

- N+
- Пол

Общая пятилетняя выживаемость



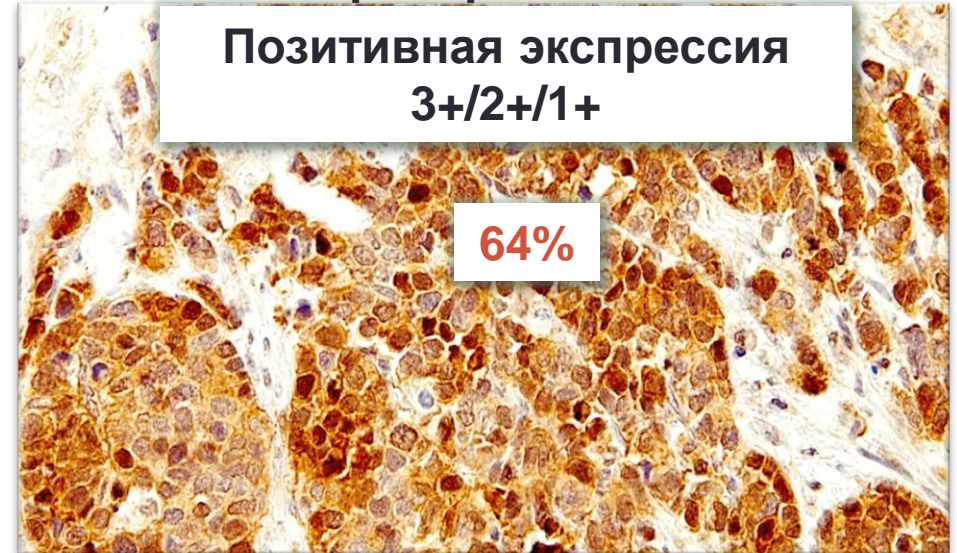
Компоненты сигнального пути mTOR в НЭН желудка

- **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

phospho-mTOR

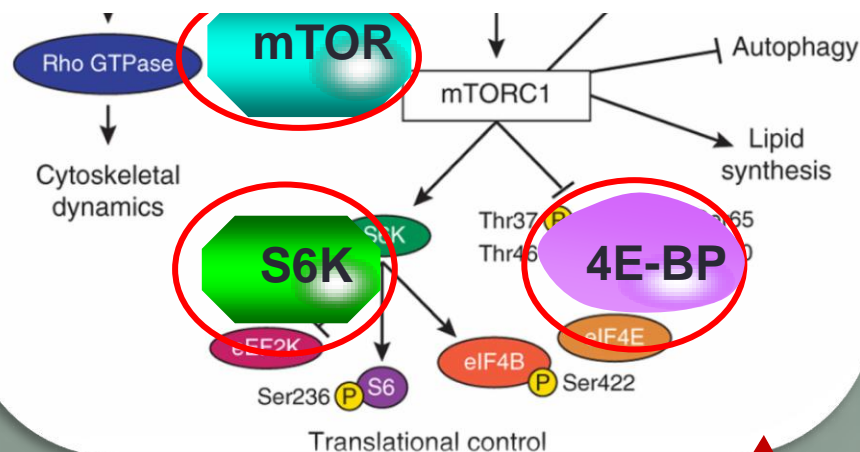
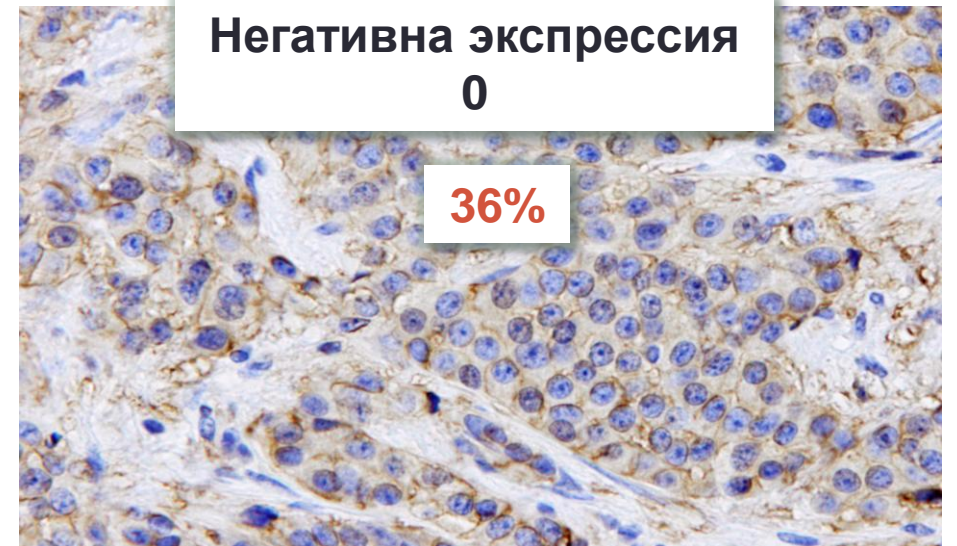
Позитивная экспрессия
3+/2+/1+

64%



Негативна экспрессия
0

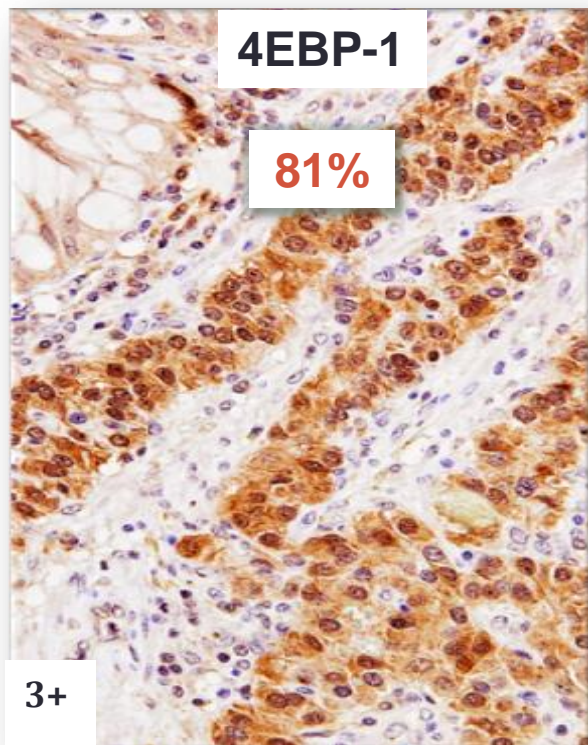
36%



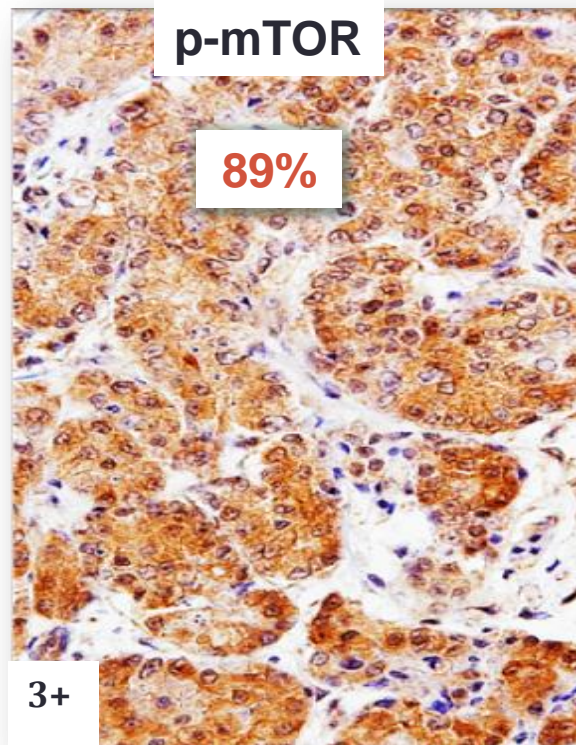
Рост, Проллиферация

Экспрессия компонентов сигнального пути mTOR в НЭН желудка

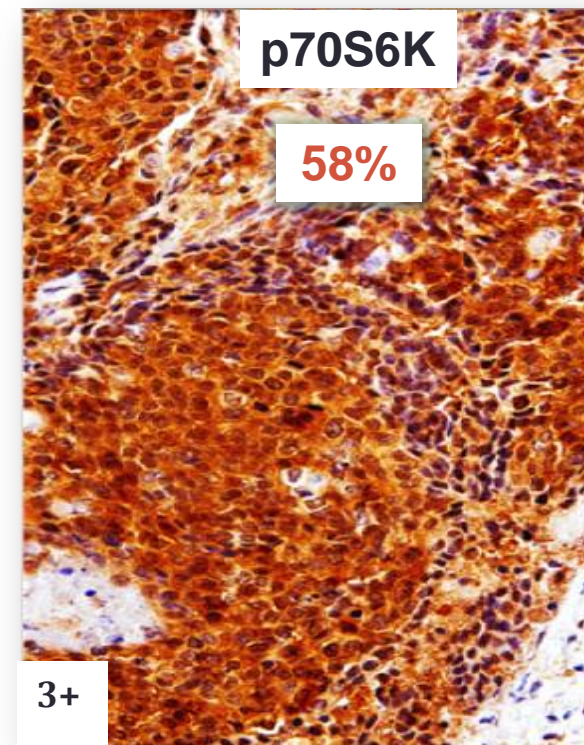
НЭН желудка (n)	p-mTOR (%)	p70S6K (%)	p-4EBP-1 (%)
НЭО Grade I/II (17)	10 (58,8%)	1 (5,8%)	13 (76,4%)
НЭР Grade III (19)	13 (68,4%)	7 (36,8%)	14 (73,6%)



НЭО G1, Тип 1



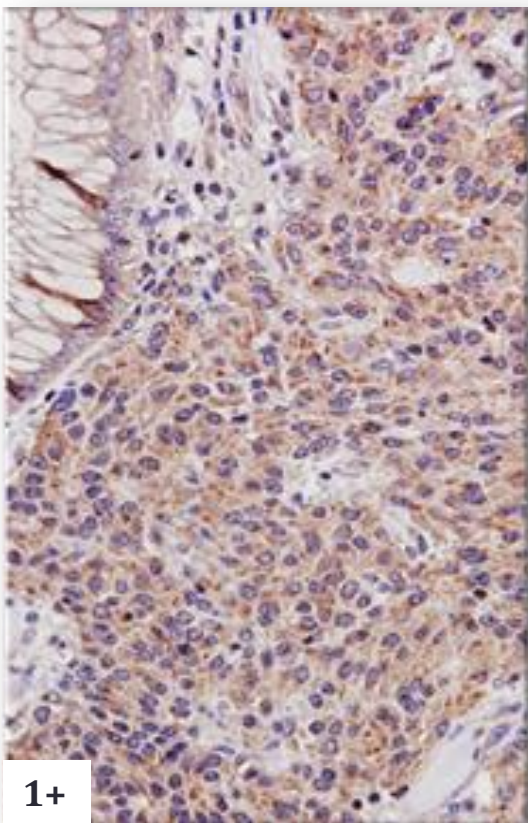
НЭО G2, Тип 3



НЭР G3, Тип 4

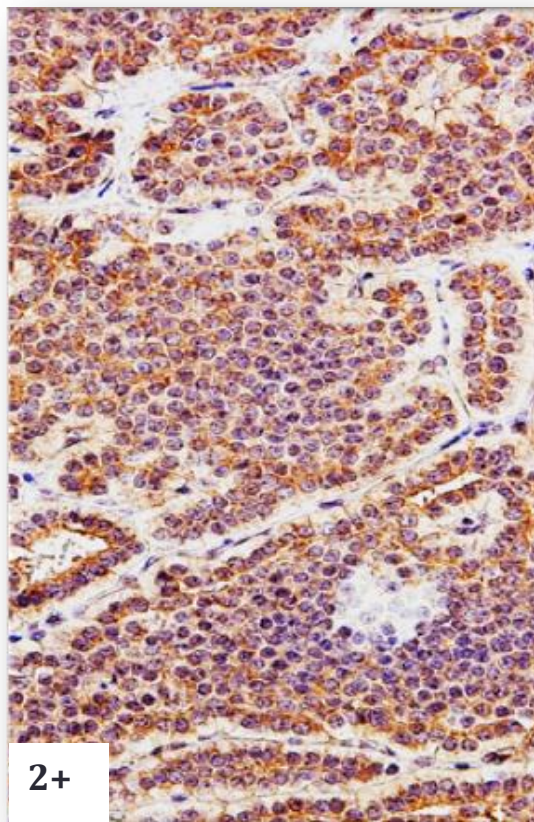
Иммуногистохимическое выявление экспрессии p70S6K в различных типах НЭН желудка

p70S6K



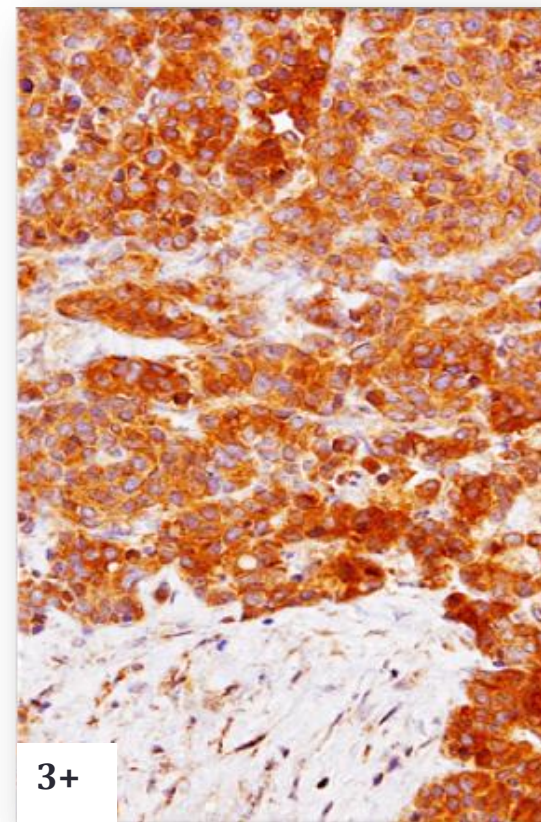
1+

НЭО G1, Тип 1



2+

НЭО G2, Тип 3



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+

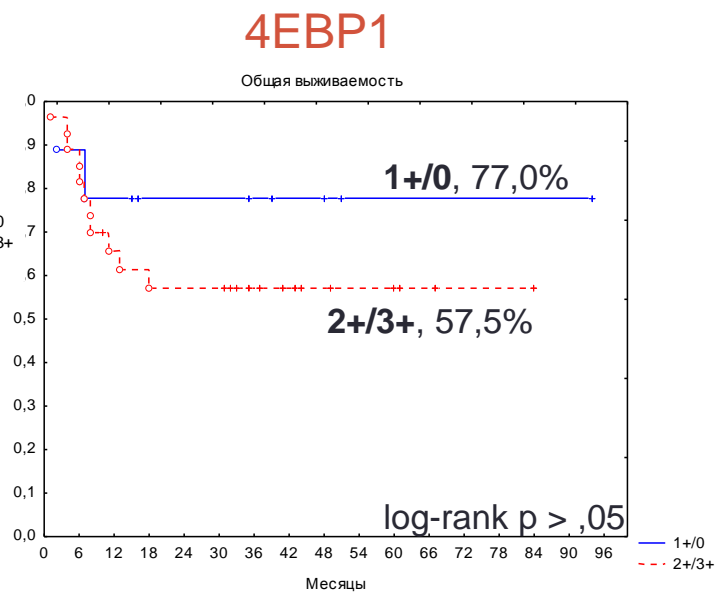
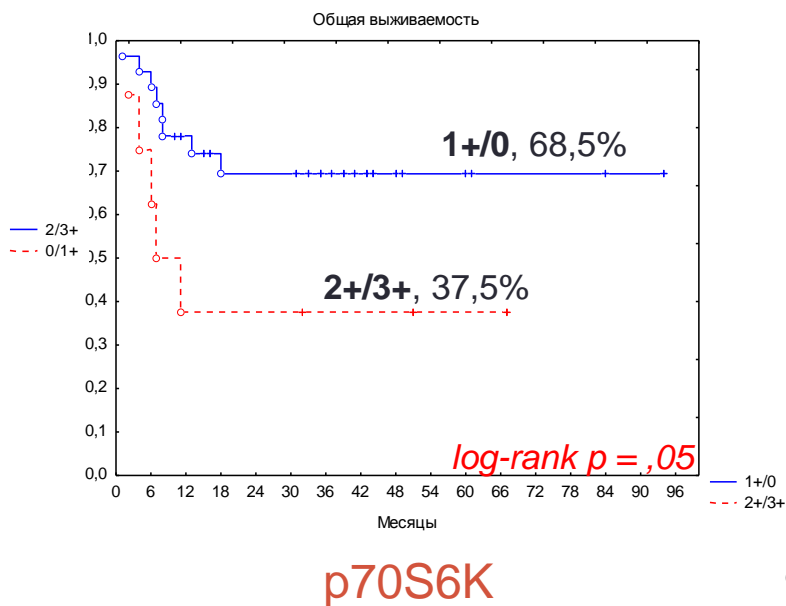
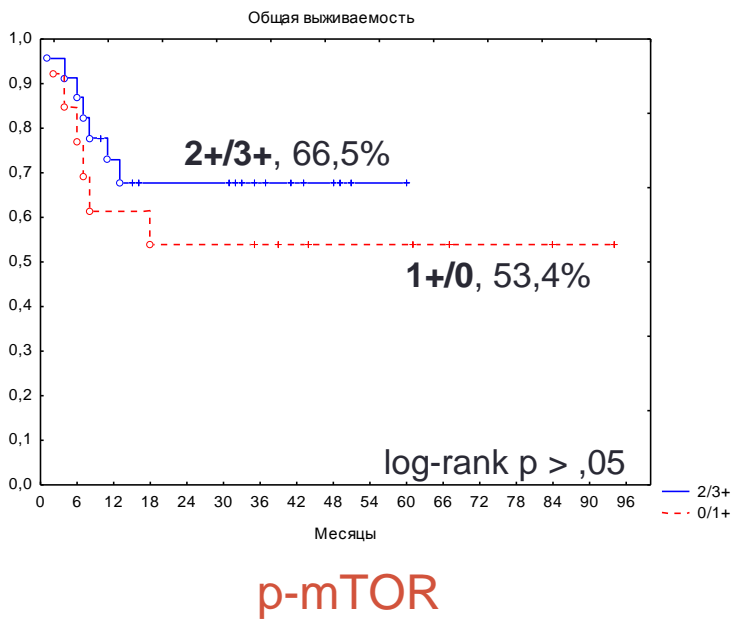
Диаметр

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
