

Pohľad na súčasnú klasifikáciu neuroendokrinných nádorov

Kristína Mikuš Kuracinová

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Nádory vychádzajúce z buniek neuroendokrinného systému vytvárajú samostatnú skupinu nádorov s charakteristickou histologickou stavbou a funkčnými vlastnosťami, vyskytujúcimi sa na rôznych miestach v organizme, najmä v oblasti gastrointestinálneho systému a pľúc. Aj keď ide o nádory, ktoré zo začiatku rastú pomaly a správajú sa indolentne. Všetky majú malígný potenciál, ktorý je v mnohých prípadoch ťažko predpovedateľný a môžu metastázovať, napriek malým rozmerom primárneho nádoru. V súčasnosti neexistuje jednotná univerzálna klasifikácia a terminológia neuroendokrinných neoplázií. Tá sa odlišuje v závislosti od lokalizácie nádoru a primárne vychádza z dvoch WHO klasifikácií, z klasifikácie neuroendokrinných neoplázií gastropankreatického systému z roku 2010 a pľúc aj týmusu z roku 2015. Prognosticky je dôležitá primárna lokalizácia nádoru a jeho veľkosť, ako i histologické vlastnosti, najmä proliferatívna aktivita charakteristická prítomnosťou mitóz a expresia markera Ki-67.

Kľúčové slová: neuroendokrinné neoplázie; klasifikácia; histologická charakteristika nádorov

Overview of the present classification on the neuroendocrine tumors

Tumors of the neuroendocrine system represent a separate group of tumors with a characteristic histological structure and functional properties occurring at various sites in the body, particularly in the gastrointestinal system and in the lungs. Although they are usually primary slowly growing tumors with the indolent behavior, all of them have malignant potential, which in many cases is difficult to predict and they can metastasise despite the small size of the primary tumor. At present, there is no uniform, universal classification and neuroendocrine neoplasms terminology. It differs depending on the location of the tumor and is based primarily on two WHO classifications, the classification of the neuroendocrine neoplasms from the gastropancreatic system from 2010 and the lungs and thymus from 2015. The prognosis depends on the primary tumor localization and its size, as well as on the histological properties, particularly on the proliferation activity characterized by the presence of mitoses and Ki67 expression.

Keywords: neuroendocrine neoplasms; classification; histological characteristics of tumors

NewsLab, 2018; roč. 9 (1): 42 – 45

Úvod

Neuroendokrinný systém človeka tvorený bunkami so spoločnými vlastnosťami buniek nervového aj endokrinného systému predstavuje fascinujúcu skupinu buniek vyskytujúcich sa difúzne v mnohých orgánoch a tkanivách s dôležitou regulačnou úlohou. Napriek neustálemu pokračujúcemu výskumu od čias Nikolaja Kulčického zostávajú tieto bunky v mnohých ohľadoch záhadné a oprávnené aj v súčasnosti vzbudzujú pozornosť histopatológov. Sú to bunky s nejasným embryonálnym pôvodom, nespochybniteľným neural-like fenotypom a schopnosťou na základe rôznych stimulov vylučovať peptidové hormóny do krvi s dosahom na celý organizmus (endokrinná aktivita), prípadne ich hormonálna aktivita je limitovaná na okolie bunky (parakrinná aktivita)⁽¹⁾.

Názov buniek vychádza z pôvodnej predstavy, že tieto bunky pochádzajú embryologicky z neurálnej lišty. Táto predstava bola už koncom minulého storočia spochybnená a v súčasnosti sa predpokladá, že bunky majú endodermálny pôvod. Ani táto predstava však nevysvetľuje všetky vlastnosti buniek a ponecháva priestor na rôzne úvahy poukazujúc na fakt, že napriek vedeckým pokrokom a súčasným technickým možnostiam zostávajú v histológii mnohé otázky nezodpovedané. Z praktického hľadiska však vzhľadom na fenotyp a funkčné vlastnosti buniek všetky klasifikácie naďalej používajú pri opise týchto buniek termín neuroendokrinný.

Neuroendokrinné nádory

Bunky neuroendokrinného systému sú základom vzniku neuroendokrinných nádorov. Ide o nádory, ktoré sú všeobecne definované ako epitelové nádory s predominantne neuroendokrinnou diferenciáciou⁽²⁾. Frekvencia ich výskytu koreluje s hustotou neuroendokrinných buniek v tkanivách. Vo všeobecnosti sa v súčasnosti uznáva, že všetky NET majú malígný potenciál, ktorý je však v mnohých prípadoch ťažko predpovedateľný.

Ročná incidencia výskytu neuroendokrinných nádorov predstavuje 8,4 na 100 000, avšak predpokladá sa, že ich celková incidencia je vyššia, pretože mnohé ostávajú nedagnostikované⁽³⁾. NET sa typicky vyskytujú v gastrointestinálnom systéme a v pľúcach, boli však opísané aj v pohlavno-močovom systéme vrátane obličiek⁽⁴⁾, prostaty⁽⁵⁾, v ovariách⁽⁶⁾, prsníku⁽⁷⁾ a v ďalších orgánoch. Neuroendokrinné nádory sa môžu klinicky prejavovať ako karcinoidový syndróm, ktorý vzniká v dôsledku zvýšeného vylučovania hormónov. Prejavuje sa vznikom záchvatovitého začervenania tváre (flush), hnačkami, bronchospazmom, môže viesť k poškodeniu srdca. Pozorujeme ho u 8 % až 35 % pacientov a je typicky asociovaný s prítomnosťou nádorov v tenkom čreve, ale aj v časti pľúcnych tumorov⁽⁸⁾.

V súčasnosti neexistuje jednotná univerzálna klasifikácia a terminológia neuroendokrinných nádorov. Tá sa odlišuje

v závislosti od lokalizácie nádoru. Historicky sa najdlhšie používal termín karcinoid (karcinoid, teda podobný karcinómu). Ten prvýkrát použil Siegfried Oberdorfer v roku 1907 pri opise morfológicky veľmi špecifického typu nádoru čreva pozostávajúceho z uniformných malých buniek. Aj keď sa v literatúre používanie tohto termínu opakovane kritizuje, zostal súčasťou WHO klasifikácie neuroendokrinných nádorov v pľúcach a niekedy sa nesprávne používa aj ako synonymum v bežnej komunikácii pre NET G1 v ostatných lokalizáciách⁽²⁾.

Neuroendokrinné nádory môžeme všeobecne v závislosti od gradingu zaradiť do troch skupín:

1. G1, alebo low grade, dobre diferencované neuroendokrinné tumory;
2. G2, alebo intermediate grade, dobre diferencované neuroendokrinné tumory;
3. G3, alebo high grade, slabo diferencované neuroendokrinné karcinómy.

Kritériá na zaradenie nádoru do jednotlivých skupín sú však odlišné v závislosti od lokalizácie tumoru (**tabuľka 1-3**).

Podľa výskytu rozlišujeme 3 najčastejšie skupiny neuroendokrinných nádorov, tie, ktoré vychádzajú z buniek gastrointestinálneho traktu (okrem pankreasu), z pankreasu (tiež známe ako tumory buniek ostrovčekov pankreasu) a neuroendokrinné nádory, ktoré vyrastajú z bronchopulmonálneho systému. V minulosti sa často používala aj schéma rozdelenia nádorov podľa rôznych úsekov embryonálneho čreva na karcinoidy predného (foregut), stredného (midgut) a zadného (hindgut) čreva. Aj keď je táto klasifikácia v súčasnosti už prekonaná, poukazuje na vzťah medzi morfológiou a topografiou výskytu, ktorý má význam aj v súčasnosti.

Súčasná terminológia vychádza primárne z dvoch WHO klasifikácií, a to z:

1. klasifikácie gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov z roku 2010⁽⁹⁾ (**tabuľka 1**)
2. klasifikácie neuroendokrinných nádorov pľúc a týmusu z roku 2015⁽¹⁰⁾ (**tabuľka 1**).

Problematické je aj používanie pojmov karcinóm a tumor, ktoré v literatúre často nie je jednotné. WHO odporúča vo svojich klasifikáciách používať pojem karcinóm len pre high grade neuroendokrinné nádory.

Okrem čistých NET rozoznávame zmiešané tumory s neuroendokrinnými a epitelovými vlastnosťami, napr. zmiešané adenoneuroendokrinné karcinómy (MANEC), v ktorých každý komponent tvorí viac ako 30 % tumoru. Opísané sú aj dlaždicovobunkové karcinómy koexistujúce s neuroendokrinnými tumorami⁽⁹⁾.

Prognóza jednotlivých skupín súvisí najmä s gradingom, ktorý závisí hlavne od proliferatívnej aktivity nádoru. Tá je podmienená počtom mitotických figúr na 10 HRF, resp. pozitívitou imunomarkera Ki-67.

Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne neuroendokrinné nádory predstavujú geneticky rôznorodú skupinu nádorov, vyrastajú z buniek, produkujúcich hormóny koordinujúce funkciu čriev a spôsobujúce charakteristický hormonálny syndróm. V závislosti od hormonálnej produkcie môžu byť tieto nádory klinicky symptomatické „funkčné“ alebo tiché „nefunkčné“. Incidencia nádorov závisí od lokalizácie, najčastejšie sú pozorované v tenkom čreve a pankrease (39 %), apendixe (26 %) a rekte (15 %); najmenej často postihujú hrubé črevo (5 – 7 %) a žalúdok (2 – 4 %) ^(11,12). V GIT existuje najmenej 13 typov neuroendokrinných buniek produkujúcich bioaktívne peptidy alebo amíny. Tvorba jednotlivých hormónov je často závislá od lokalizácie primárneho nádoru. Štúdie však nepreukázali jednoznačne prediktívnu hodnotu hladiny príslušných hormónov v sére v korelácii s malígnym potenciálom nádoru⁽⁸⁾.

Kým v minulosti sa nádory označovali súborne ako karcinoidy (WHO klasifikácia z roku 1980), súčasná klasifikácia z roku 2010 rozpoznáva neuroendokrinné tumory grade 1 a 2, neuroendokrinné karcinómy grade 3 a zmiešané nádory (**tabuľka 1**). Zaradenie tumoru do klasifikácie a jeho prognóza závisia od definovaných histologických vlastností, ako je veľkosť tumoru, lymfovaskulárna invázia, prerastanie do

Tabuľka 1. Klasifikácia neuroendokrinných neoplázií pochádzajúcich z gastropankreatického systému podľa WHO z roku 2010 a pľúc aj týmusu podľa WHO z roku 2015^(9, 13-15)

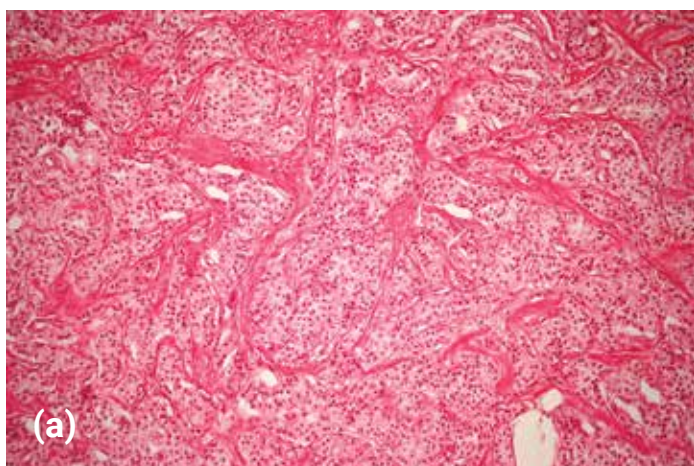
	WHO klasifikácia gastrointestinálnych neuroendokrinných neoplázií (2010)	WHO klasifikácia neuroendokrinných neoplázií pľúc a týmusu (2015)
Grade 1 low grade	NET G1 Neuroendokrinný tumor grade 1	Typický karcinoid
Grade 2 intermediate grade	NET G2 Neuroendokrinný tumor grade 2	Atypický karcinoid
Grade 3 high grade	NEC Malobunkový neuroendokrinný karcinóm Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm Zmiešaný adenoneuroendokrinný karcinóm (MANEC)	Malobunkový karcinóm Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm Kombinovaný veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm

Tabuľka 2. Grading a charakteristika neuroendokrinných nádorov z gastropankreatického systému⁽⁹⁾

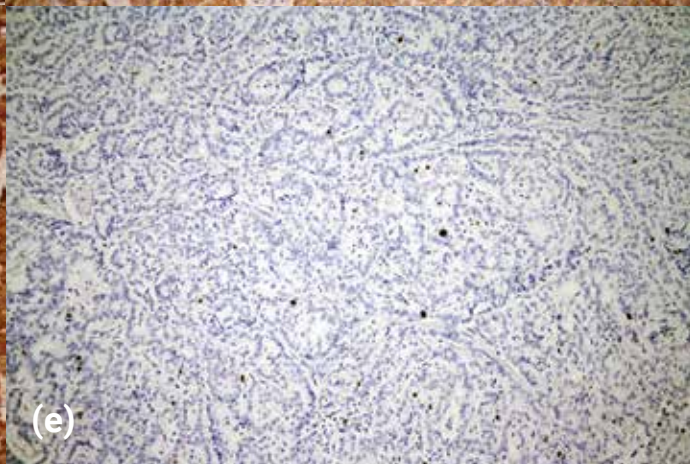
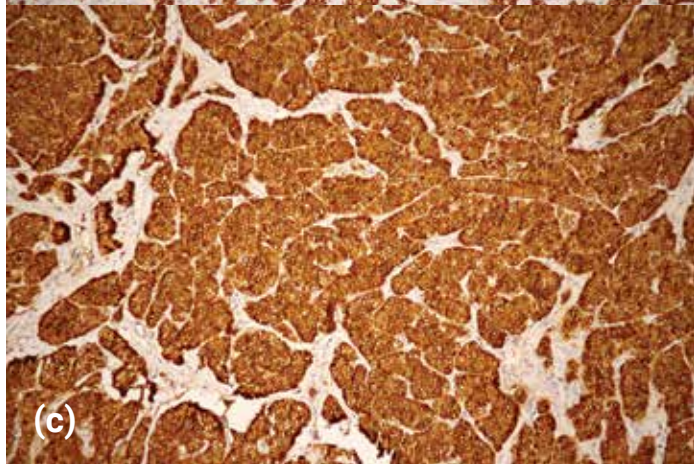
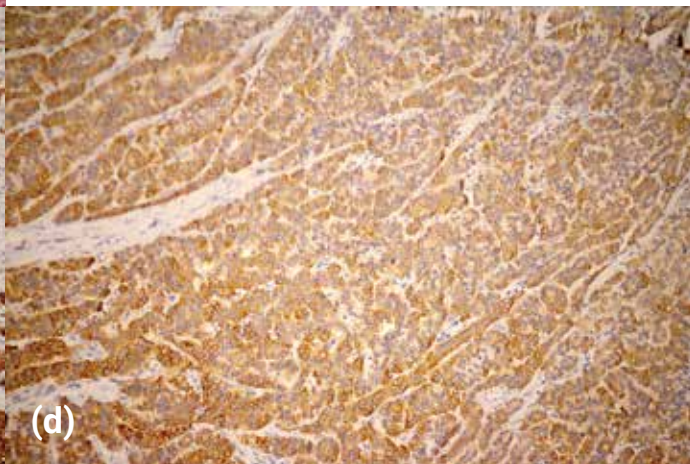
	NET G1 Neuroendokrinný tumor grade 1	NET G2 Neuroendokrinný tumor grade 2	NEC Neuroendokrinný karcinóm
Počet mitóz/10 HPF	< 2	2 – 20	> 20
Pozitivita Ki-67	< 2 %	3 % – 20 %	> 20 %

Tabuľka 3. Grading a charakteristika neuroendokrinných nádorov pľúc⁽¹⁰⁾

	Typický karcinoid	Atypický karcinoid	Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm	Malobunkový karcinóm
Počet mitóz/10 HPF	< 2	2 – 10	> 10	> 10
Nekrózy	chýbajú	ložiskovo	+ rozsiahle	+ rozsiahle
Morfológia	Uniformné, Polygonálne bunky usporiadané v trabekulách alebo v hniezdach	Polygonálne bunky usporiadané v trabekulách alebo v hniezdach	Veľké bunky, menej cytoplazmy, okrúhle jadro, jadierka, neuroendokrinná morfológia (hniezda, palisádovanie, rozety)	Malé bunky, malé množstvo cytoplazmy, bez jadierok, zrnitý chromatin jadier
IHC (synaptofyzín, chromogranín, CD56)	+	+	+ 80 – 90 %	+ 80 – 90 %
IHC (TTF1)	väčšinou negatívne	väčšinou negatívne	+ 50 %	+ 85 %



Obrázok 1. Neuroendokrinný tumor žalúdka grade 1 (NET G1). Dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor žalúdka, s tvorbou typických nádorových hniezd bez výraznejšej mitotickej aktivity (a). Imunohistochemicky vykazujú bunky pravidelnú silnú pozitívitu cytokeratínov AE1/3 (b), chromogranínu (c) a stredne silnú pozitívitu synaptofyzínu (d). Proliferačná aktivita Ki-67 je menšia ako 1 % (e). IHC, polymer-Ms-HRP, DAB, 200x.



susedných orgánov, a od prítomnosti metastáz; z histopatologického hľadiska je však rozhodujúci počet mitóz a percento Ki-67 pozitívnych buniek (**tabuľka 2**)⁽⁹⁾.

Neuroendokrinné nádory pľúc a týmusu

Primárne pľúcne neuroendokrinné nádory predstavujú pomerne heterogénnu skupinu tumorov, čo môže spôsobovať problémy pri diagnostike. Nové poznatky o neuroendokrinných nádoroch pľúc viedli v predchádzajúcom období k zásadným zmenám pohľadu na túto skupinu pľúcnych nádorov.

Súčasná klasifikácia z roku 2015 rozlišuje viacero skupín. V klasifikácii zostal zachovaný termín karcinoid. Kým typický a atypický karcinoid patria medzi malígne nádory s nízkym a so stredným stupňom malignity (grade 1 a 2), veľkobunkový a malobunkový neuroendokrinný karcinóm sú príkladom nádorov s vysokým stupňom malignity. Hranica medzi typickým a atypickým karcinoidom je definovaná počtom nájdených mitóz (**tabuľka 3**). Odlíšenie týchto dvoch tumorov je veľmi dôležité vzhľadom na to, že predstavujú závažný prognostický faktor. Atypický karcinoid častejšie metastázuje, 5-ročné prežívanie je 90 % v prípadoch typického a 60 % v prípadoch atypického karcinoidu⁽¹³⁾. Malobunkový a veľkobunkový

neuroendokrinný karcinóm majú na rozdiel od nich veľmi zlú prognózu s 2-ročným prežívaním 10 % v prípade metastatickej choroby. Aj keď sú podobné biologickým správaním, ide o morfológicky, fenotypicky aj geneticky odlišné klinické jednotky s prekrývajúcimi sa črtami. Zaujímavý je vzťah medzi nálezom nádorov a fajčením. Kým približne 40 % pacientov s karcinoidom sú nefajčiari, prakticky všetci pacienti s neuroendokrinným karcinómom sú ťažkí fajčiari⁽¹⁴⁾.

Histologické diagnostické kritériá pľúcnych neuroendokrinných nádorov sú presne definované a korelujú s klinickým správaním nádoru. Morfológia je síce charakteristická, najmä v prípade veľkobunkového NEC je však nutné aj imunohistochemické potvrdenie. Kľúčovým v histopatologickej diagnostike je dôkaz pozitivity markerov synaptofyzínu, chromogranínu a CD56, ktoré však v prípade high grade tumorov nemusia byť prítomné konštantne⁽¹³⁾.

PodĎakovanie: Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie multidisciplinárneho centra pre biomedicínsky výskum – BIOMEDIRES, ITMS 26210120041.

LITERATÚRA

- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011; 24(Suppl 2): S53-7.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6): 707-712.
- Salyers WJ, Vega KJ, Munoz JC, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(8): 301-310.
- Dvorackova J, Macak J, Brzula P, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157(3): 257-260.
- Li Z, Chen CJ, Wang JK, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Asian J Androl* 2013; 15(3): 328-332.
- Aslam MF, Choi C, Khulpateea N. Neuroendocrine tumour of the ovary. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(5): 449-451.
- Rehman A. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23(4): 282-284.
- Ardill J. Circulating markers for endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Annals of Clinical Biochemistry* 2008; 45.
- Rindi G, Arnold RS, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, in WHO classification of tumors of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., Editors. 2010; IARC: Lyon: 13-14.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. WHO classification of tumors. 2015; Lyon: IARC: 411.
- Tebbi CK, MD. Carcinoid Tumor. *Pediatrics: General Medicine* 2011; <http://emedicine.medscape.com/article/986050-overview>.
- Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 7): vii72-80.
- Beasley MB, Brambilla E, Chirieac LR, et al. Carcinoid tumour, in WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al., Editors. 2015; IARC: Lyon: 73-77.
- Brambilla E, Beasley MB, Austin JHM, et al. Neuroendocrine tumors: small cell carcinoma, in WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al., Editors. 2015; IARC: Lyon: 63-68.
- Brambilla E, Beasley MB, Chirieac LR, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma, in WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al., Editors. 2015; IARC: Lyon: 69-72.

MUDr. Kristína Mikuš Kuracinová

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
Špitálska 24, 813 72 Bratislava
e-mail: kristina.kuracinova@gmail.com