

Neuroendokrinné nádory: bioptická (patologická) klasifikácia a jej klinický význam

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.¹, doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.¹, MUDr. Katarína Machálek, PhD.²

¹ Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Komenského Univerzity a Univerzitnej nemocnice v Martine

² Oddelenie klinickej patológie a cytológie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave

V predloženej práci sa sumarizuje prehľad súčasného stavu poznatkov o patologickej klasifikácii neuroendokrinných nádorov rôznych tkanív a orgánov, v spektre od neuroendokrinných tumorov (karcinoidov), cez málodiferencované neuroendokrinné karcinómy až po zmiešané maligné nádory s neuroendokrinnou a epitelovou (karcinomatóznou) komponentou. Ďalej sa uvádza porovnanie gradingových a stagingových prístupov podľa viacerých klasifikačných prístupov (SZO, ENETS a i.) a prehľad tzv. minimálneho bioptického protokolu vyšetrenia podľa charakteru materiálu. Hlavný dôraz bioptickej diagnostiky neuroendokrinných nádorov je v klinicky relevantnom význame identifikácie neuroendokrinnnej diferenciácie a odlišení neuroendokrinných nádorov od iných nádorov s len fokálnou neuroendokrinnou diferenciáciou.

Kľúčové slová: neuroendokrinný nádor, neuroendokrinný tumor, neuroendokrinný karcinóm, grading a staging neuroendokrinných tumorov.

Neuroendocrine tumors: biopsy (pathological) classification and its clinical significance

The paper offers a review of recent state of knowledges related to the pathologic classification of neuroendocrine neoplasms of different tissues and organs, within the spectrum from neuroendocrine tumours (carcinoids) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas to mixed tumours with neuroendocrine and epithelial (carcinomatous) component. In addition, correlations of grading and staging systems of various approaches (of WHO and ENETS classifications, etc.) and an overview of s.c. minimal biopsy protocol depending on the character of the examined material are discussed. The main importance of the biopsy diagnosis of neuroendocrine neoplasms is represented by a clinically relevant identification of the neuroendocrine differentiation and distinction of neuroendocrine neoplasms from other tumors with focal (partial) neuroendocrine differentiation.

Key words: neuroendocrine neoplasm, neuroendocrine tumour, neuroendocrine carcinoma, grading and staging of neuroendocrine tumours.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 189–193

Úvod

Neuroendokrinný nádor (neoplazma, ďalej NEN) seu neuroendokrinný tumor (ďalej NET-1) je názov pre skupinu menej častých až vzácných nádorov, ktoré charakterizuje:

1. *neuroendokrinná* (ďalej NE) *diferenciácia* nádorových buniek, ktoré sú schopné syntetizovať a uskladňovať, prípadne aj vylučovať do krvi látky s endokrinnými (hormonálne aktívnymi) a s auto- a parakrinnými vlastnosťami (neuromodulačné a transmitterové látky nervového systému GITu, respiračného systému, kože a pod.) a
2. *heterogenita väčšiny ich vlastností*: vznikajú v rôznych tkanivách a orgánoch, majú rôzne klinické prejavy vrátane rôznych symptómov a syndrémov či asociácie s inými ochoreniami, majú rozdielnu prognózu a vykazujú rôznu úspešnosť liečby a líšia sa v morfológii rastu a nádorových buniek, v ich proliferatívnej aktivite a pod.

Hlavný význam diagnostiky NEN spočíva v ich odlišení od epitelových, príp. iných nádorov. Problematika NETov pre menej zainteresovaného čitateľa neprehľadná až konfúzna, najmä pre takmer kontinuálne zmeny ich koncepcie a terminológie, ako aj posudzovania ich biologických

vlastností. Zmeny sú dnes vďaka novej klasifikácii nádorov GITu podľa SZO (1) najvypuklejšie v kategórii NETov GITu. Súčasne existuje istá diskordancia s klasifikáciami NETov iných systémov, ktorá si vyžiada zjednotenie všetkých klasifikačných princípov a terminológie. Cieľom predloženej práce je snaha o prehľad recentného stavu problematiky NEN, zameraný na ich typizáciu („typing“) a klasifikáciu, určenie stupňa malignity nádoru (tzv. grading) a štádia ochorenia (tzv. staging) ako na dôležité prediktory prežívania pacientov a indikovania ich terapie.

Definícia NEN a NET ako základ ich typizácie a klasifikácie

Nesúlad v klasifikáciách NETov rôznych orgánov súvisí s evolúciou názorov, ale aj s preferenciou kritérií dôkazu NE diferenciácie v biopticky vyšetrovanom nádore, ako sú:

- a) *histologicko-štrukturálne kritériá*: NETy vykazujú tzv. typické rastové vzory, ako sú inzulárny, trabekulárny, pseudožľazový a solídny vzor (2),
- b) *cytologické kritériá*: monomorfizmus a blandný „benigný“ vzhľad jadra a cytoplazmy nádorových buniek. Zriedkavo, zväčša len v NEToch niektorej lokalizácie (napr. pankreasu, ovária a i.) sa vyskytujú odchýlky, ako napr. svetlo-

bunkový alebo onkocytárny vzhľad, väčší stupeň pleomorfie a pod. (2, 3),

- c) *imunohistochemické kritériá*: zahŕňajú dôkaz cytoplazmatických NE markerov (napr. NSE), adhezívnych molekúl (napr. CD56), sekrečných granúl (chromograníny A-C, CD57 a i.) a synaptických vezikul (synaptofyzín) a pod. Dnes sa považuje za dostatočný dôkaz chromogranínu A a synaptofyzínu (1),
- d) *iné kritériá*: ako ultraštrukturálne a pod. sa dnes využívajú len výnimočne.

Kritériá podľa a) + b) umožňujú identifikáciu dobre diferencovaných NETov, ale nestačia vždy pre identifikáciu málodiferencovaných alebo nediferencovaných NETov. Tak napr. pre diagnostiku nízkomaligných NETov pľúc a týmusu (4) sa zdôrazňujú najmä *histologicky identifikovateľné črty* „neuroendokrinnnej morfológie“ (rastové a cytologické) a imunohistochemické parametre sa zdôrazňujú až pre vysokomaligné NEN, t. j. nediferencované malo- alebo veľkobunkové karcinómy. Naopak klasifikácia NEN GITu (1) prioritizuje *imunohistochemický dôkaz neuroendokrinného fenotypu nádoru v kombinácii s ostatnými parametrami*, čo je najvhodnejšie aj pre rutinnú diagnostickú prax.

Nedokonale zodpovedaná však ostáva otázka „cut-off“ hodnoty tohto kritéria: koľko % ná-

dorových buniek s NE diferenciáciu sa vyžaduje pre definíciu NEN? Bolo by logické očakávať, že „takmer 100 %“, a to najmä v skupine dobre diferencovaných NETov. V skupine *málo diferencovaných a nediferencovaných NETov*, t. j. *neuroendokrinných karcinómov* platí kritérium NE diferenciácie „prevažnej časti nádorových buniek“, resp. „viac ako 50 % buniek“ (5), čo umožňuje vylúčiť z kategórie NEN karcinómy s len fokálnou NE diferenciáciou. Samostatnou kapitolou sú tzv. bifázické alebo zmiešané nádory zložené z komponenty NEN a z druhej komponenty typu adenokarcinómu vrátane problematiky tzv. „goblet cell“ NETov (napr. apendixu, ovária a pod. – 1, 5, 6), ktoré sú uvedené v ďalšom.

Tu je vhodné dodať, že z klinického hľadiska sú iste oprávnené nároky, aby identifikácia NE diferenciácie bola biologicky významná, inak stráca význam.

Terminológia a typizačná klasifikácia NEN

Rozdielne kritériá definície NETov vedú k aj k odlišnostiam terminológie (tabuľka 1). V klasifikácii NETov pľúc, týmusu, ale aj i. vrátane nádorov ženského genitálu (najmä ovária), prsníka, prostaty a močového systému názov „karcinoid“, resp. „atypický karcinoid“ stále perzistuje (4, 5, 7). V terminológii NETov GITu historický názov „karcinoid“ nahradil názov NET, resp. neuroendokrinný karcinóm a názov karcinoid sa rezervuje pre NETy s „klasickým“ karcinoidovým syndrómom. V recentnej klasifikácii SZO nádorov GITu (1) sa navrhuje používať názov NEN, resp. NET ako synonymný, ktorý zahŕňa tieto podskupiny nádorov:

- NETy ako dobre diferencované NEN**, pričom sa rozlišuje NET G1 a NET G2 (tieto sú porovnateľné s kategóriou karcinoidu resp. atypického karcinoidu iných orgánov),
- neuroendokrinný karcinóm** (ďalej NeCa) **ako málo diferencovaná alebo nediferencovaná NEN**,
- zmiešaný malígný nádor s neuroendokrinnou a s karcinomatóznou** (obyčajne žľazovou a len ojedinele s epidermoidnou) **komponentou** (ďalej MANEC z angl. „Mixed AdenoNeuroendocrine Carcinoma“), pričom karcinomatózna komponenta tvorí viac ako 30% nádoru (1, 6).

Problematika NEN sa navyše prelína s týmito okruhmi problémov (obr. 1):

- a) na rozdiel od epitelových nádorov so známu sekvenciou zmien pri vzniku karcinómu vieme len málo o *prekanceromatózných léziách NEN*, tie sú známe len v niektorých

Tabuľka 1. Liečebné odpovede podľa podskupín.

Neuroendokrinné neoplázie					
stupeň diferenciácie	GEP (SZO 2000)	GEP (SZO 2010)	pľúc a týmusu (SZO 2004)	prsníka, prostaty, obličky, ovária a pod. (SZO 2003, 2004)	kože
dobre diferencované	WDET (G1)	NET (G1)	karcinoid	karcinoid (v niektorých klasifikáciách aj atypický karcinoid)	–
	WDET (G2)	NET (G2)	atypický karcinoid		
slabo (zle) diferencované	PDEC (G3)	NE Ca (G3): – malobunkový – veľkobunkový	NE Ca: – SCLC – LCNEC	NE Ca: – SCC – LCNEC	karcinóm z Merkelových buniek

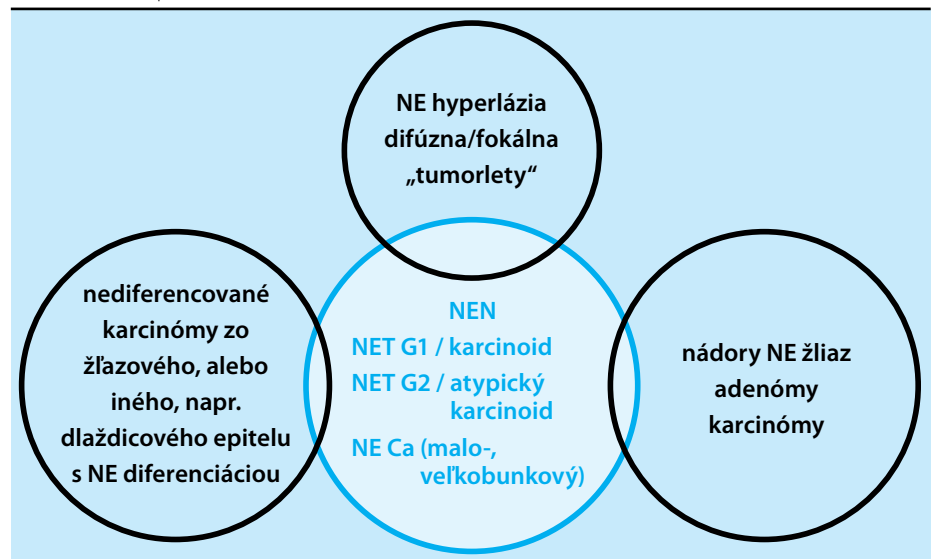
Skratky: GEP: gastroenteropankreatické, SZO: Svetová zdravotnícka organizácia, WDET: dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor, WDEC: dobre diferencovaný neuroendokrinný karcinóm, PDEC: slabo diferencovaný neuroendokrinný karcinóm, SCLC: malobunkový pľúcny karcinóm, SCC: malobunkový karcinóm, LCNEC: veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm, G: grade (stupeň malignity).

Tabuľka 2. Porovnanie gradingových systémov NEN jednotlivých tkanivových a orgánových systémov.

Neuroendokrinné neoplázie (NEN)			
stupeň diferenciácie	grading	GEP* (ENETS 2006-2007 a SZO 2010)	pľúc a týmusu (SZO, 2004) a podobne ostatné
dobre diferencované	NET G1 (nízko malígný)	< 2 mf/10 HPF a/alebo Ki-67 index ≤ 2 %	karcinoid: < 2 mf/10 HPF bez nekroz a rozmer > 0,5 cm
	NET G2 (stredne malígný)	2-20 mf/10 HPF a/alebo Ki-67 index 3-20 %	atypický karcinoid: 2-10 mf/10 HPF a/alebo ložiská nekroz
slabo diferencované	NE Ca G3 (vysoko malígný)	> 20 mf/10 HPF a/alebo Ki-67 index > 20 %	NE Ca: 11 a > mf/10 HPF

Skratky: GEP: gastroenteropankreatické, ENETS: odporúčania European Neuroendocrine Tumor Society (Rindi et al, 2006 a 2007), G: grade (stupeň malignity), SZO: Svetová zdravotnícka organizácia, WDET: dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor, WDEC: dobre diferencovaný neuroendokrinný karcinóm, PDEC: slabo diferencovaný neuroendokrinný karcinóm, SCLC: malobunkový pľúcny karcinóm, SCC: malobunkový karcinóm, LCNEC: veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm, HPF: veľké zorné pole („high power field“).

Obrázok 1. Schéma vzťahov medzi NEN (NET), preneoplastickými NE léziami a ostatnými nádormi z NE buniek, resp. s NE diferenciáciou.



lokalizáciách – napr. v pľúcach, žalúdku, pankrease a pod. (1, 4),

- b) *nádory žliaz s vnútornou sekréciou* predstavujú tiež nádory z buniek s NE diferenciáciou, ale stále sa označujú terminológiou nádorov žľazového epitelu – „adenóm“, resp. „karcinóm“,

- c) v niektorých orgánoch sa vyskytujú *osobitné nádory s „úplnou“ NE-diferenciáciou*, ktoré sa historicky označujú inak: napr. karcinóm Merkelových buniek kože (8), ktorý z hľadiska koncepcie NEN je vlastne málo diferencovaným kožným neuroendokrinným karcinómom.

Tabuľka 3. Kategória T TNM stagingového systému pre NEN gastroenteropankreatickej oblasti (GEP) podľa odporúčania ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society – Rindi et al, 2006 a 2007).

T kategória TNM klasifikácie jednotlivých GEP NEN podľa ENETS (2006, 2007)							
T:	deskripcia	žalúdok	duodenum, proximálne jejunum	dolné jejunum, ileum	apendix	hrubé črevo, rektum	pankreas
T0	primárny tumor nemožno hodnotiť						rovnako vo všetkých lokalizáciách
Tx	primárny tumor nie je prítomný						rovnako vo všetkých lokalizáciách
Tis	tumor in situ	Tis / dysplázia < 0,5 cm					
T1	tumor:	infiltruje lamina propria alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm		infiltruje sliznicu alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm	infiltruje submukózu a muscularis propria a veľkosť ≤ 1 cm	infiltruje sliznicu alebo submukózu: T1a: veľkosť ≤ 1 cm T1b: veľkosť 1-2 cm	ohraničený na pankreas a veľkosť < 2 cm
T2	tumor:	infiltruje muscularis propria alebo subserózu a veľkosť > 1 cm	infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 1 cm		≤ 2 cm infiltruje submukózu, muscularis propria a/alebo minimálne (do 3 mm) subserózu/mezoapendixu	infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 2 cm	infiltruje do pankreasu alebo do retroperitonea
T3	tumor:	penetruje serózu	infiltruje do pankreasu alebo retroperitonea	infiltruje subserózu	> 2 cm a/alebo s extenzívnou (> 3 mm) inváziou do subserózy/mezoapendixu	infiltruje subserózu / perikolické a perirektálne tukové spojivo	infiltruje do pankreasu alebo retroperitonea
T4	tumor infiltruje:	okolité štruktúry		peritoneum alebo i. orgány		i. orgány/štruktúry a/alebo perforuje viscerálne peritoneum	peritoneum alebo i. orgány

Terminológia a grading NEN

NETy sa, podobne ako iné nádory, delia na dobre a zle diferencované nádory (tabuľka 2). Stupeň diferenciácie obyčajne úzko súvisí so stupňom malignity („grade“, G), ale v prípade NEN medzi týmito pojmami existujú určité rozdiely. Stupeň diferenciácie vystihuje

- štruktúrnu podobnosť s rastovými črtami východzieho tkaniva a
- cytologickú podobnosť nádorovej populácie s bunkami, z ktorých nádor vznikol.

V dobre diferencovaných nádoroch NEN typu NET (resp. karcinoidov) sú bunky relatívne uniformné, produkujú NE granuló a sú usporiadané v už uvedených organoidných vzoroch. Naproti tomu zle diferencované NEN typu NECa vykazujú bunkové atypie, strácajú podobnosť s východným tkanivom a ich bunky sú usporiadané v nepravidelných, najčastejšie difúzných solídnych vzoroch. Expresia NE markerov je v nich značne limitovaná. Dobre diferencované rastú obyčajne pomaly, zatiaľ čo zle diferencované rýchlo progredujú a disseminujú, sú rezistentné na liečbu a osud pacienta je často fatálny (9, 10).

Pojem „grade“ lepšie odráža biologickú agresivitu nádoru a možnosť vyjadrenia sa k prognóze ochorenia. Podľa Európskej spoločnosti neuroendokrinných nádorov (ENETS) sa rozoznávajú nízko (G1), stredne malígne (G2) a vysokomaligne (G3) NETy, pričom nízkomaligne sú indolentné a vysokomaligne naopak vysoko agresívne (11 – 12). Ako

je uvedené aj v tabuľke 2, dobre diferencované NETy sú nízko- alebo stredne malígne a zle diferencované NETy sú a priori vysokomaligne nádory. Zatiaľ nie je jasné, či dobre diferencované nádory môžu byť zároveň vysokomaligne, alebo či môže dôjsť k progresii z nízko- do vysokomaligného NEN („k dediferenciacii“ NEN ako ju poznáme pri karcinómoch) a ako často sa tento fenomén vyskytuje (13). Na druhej strane je známe, že zo zmiešaných „MANEC“ nádorov, napr. z tzv. karcinoidu z pohárikových buniek (*goblet cell carcinoid* – GCC appendixu, ovária a pod.) môže vzniknúť „adenokarcinóm ex GCC“, a to typu prstencovitých buniek alebo slabšie diferencovaný difúzny (1, 6).

Klinicky relevantné a patológmi používané systémy hodnotenie stupňa malignity sú dnes zväčša založené na hodnotení mitotickej a/alebo proliferatívnej aktivity (tabuľka 2). Najjednoduchšou metódou je *počítanie mitóz*, keď sa hodnotí ich počet na 10 veľkých zorných polí (HPF), čo predstavuje približne 2 mm² plochy nádoru. Odporúča sa zhodnotiť 50 HPF a potom vyjadriť počet mitóz na 10 HPF, pričom sa hodnotí v mitoticky najaktívnejších okrskoch (tzv. „hot spots“). Alternatívnou metódou je semikvantitatívne hodnotenie *indexu proliferatívnej aktivity* pomocou imunohistochemického dôkazu Ki-67, vyjadrený % pozitívnych buniek. Táto metóda je vhodnejšia pre malé biopsické gastrofibroskopické vzorky alebo punktáty z metastatických ložísk, ktoré neobsahujú dostatok nádorového tkaniva na vyhodnotenie 10, resp.

50 HPF (9). V pľúcnych a niektorých iných NEN sa okrem toho hodnotí aj nález nekroz v nádore, ktoré sa vyskytujú len v nádoroch G2 – 3 (4, 10).

Pri určení gradingu treba pamätať na fenomén vnútronádorovej heterogenity, pričom najmä multicentrické a metastatické NETy môžu v jednotlivých ložiskách vykazovať rôzny „grade“ (9). V prípade vyšetrovania viacerých ložísk nádoru (napr. primárny nádor a jeho metastázy) treba zhodnotiť grading osobitne pre každú anatomickú lokalitu.

Patologický staging NEN

Pôvodná klasifikácia SZO nádorov endokrinných orgánov z r. 2000 (14) neobsahovala ucelený stagingový systém, ale niektoré stagingové kritériá boli súčasťou terminológie a klasifikácie NETov (rozlišovali sa na benígne, s neistým správaním a malígne). Keďže táto klasifikácia kompilovala niekoľko parametrov biologického správania, nazývali ju „hybridná klasifikácia“ (10). Neskoršie poznanie, že NETy sú malígne, resp. prinajmenej potenciálne malígne viedli ENETS po vzore TNM stagingových schém pre iné malígne nádory v r. 2006/2007 (11, 12) k vydaniu prvej stagingovej klasifikácie pre nádory tubulárneho GITu a pankreasu. Klasifikácia závisí od lokalizácie primárneho nádoru („site-specific“ – pozri tabuľku 3). Za „benígne“ nádory sa podľa nej považujú len pankreatické a analogicky pľúcne NETy menšie ako 5 mm alebo gastrické NETy menšie ako 0,5 mm (10).

Tabuľka 4. Kategória T TNM stagingového systému pre NEN gastroenteropankreatickej oblasti (GEP) podľa klasifikácie SZO (2010) s vyznačením odlišností podľa klasifikácie ENETS.

T kategória TNM klasifikácie jednotlivých GEP NEN podľa SZO 2010, odchýlky od ENETS (2006-2007) vyznačené červeným písmom na žltom pozadí							
T:	deskripcia	žalúdok	duodenum, proximálne jejunum	dolné jejunum, ileum	apendix	hrubé črevo, rektum	pankreas
T0	primárny tumor nemožno hodnotiť						
Tx	primárny tumor nie je prítomný						
Tis	tumor in situ	Tis / dysplázia < 0,5 cm					PaniN
T1	tumor:	infiltruje lamina propria alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm		infiltruje sliznicu alebo submukózu a veľkosť ≤ 1 cm	veľkosť do 2 cm, alebo menej: T1a: < 1 cm T1b: ≥ 1 cm ≤ 2 cm	infiltruje sliznicu alebo submukózu: T1a: veľkosť ≤ 1 cm T1b: veľkosť 1-2 cm	ohraničený na pankreas a veľkosť < 2 cm
T2	tumor:	infiltruje muscularis propria alebo subseróru a veľkosť > 1 cm	infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 1 cm		2-4 cm, alebo invázia do céka	infiltruje muscularis propria alebo veľkosť > 2 cm	infiltruje do pankreasu alebo do retroperitonea
T3	tumor:	penetruje serózu	infiltruje subserózu (pre NET jejuna a ilea) alebo pankreas a retroperitoneum (pre NET ampuly a duodena)	infiltruje subserózu	veľkosť > 4 cm, alebo invázia do ilea	infiltruje subserózu / perikolické a perirektálne tukové spojivo	sa propaguje mi- mo pankreasu, ale bez postihu celia- kálnej osi alebo a. mesenterica sup.
T4	tumor infiltruje:	okolité štruktúry	peritoneum alebo i. orgány		perforuje peritoneum alebo infiltruje do okolitých orgánov alebo štruktúr, napr. brušnej steny a kostrového svalstva	i. orgány/štruktúry a/alebo perforuje viscerálne peritoneum	postuhuje celia- kálnu os alebo a. mesenterica sup.

ENETS klasifikácie boli akceptované odbornou verejnosťou a umožnili koreláciu biologického správania s rozsahom ochorenia.

V rokoch 2009 a 2010 boli vydané nové TNM klasifikácie pod gesciou AJCC a UICC a v nich prvý raz v histórii sú samostatne uvedené aj NEN (15, 16). Tento klasifikačný prístup prevzala aj recentná WHO klasifikácia nádorov GITu podľa SZO z roku 2010 (1). Táto TNM klasifikácia je určená najmä pre dobre diferencované NEN (NETy G1 a 2), zatiaľ čo klasifikácia navrhnutá ENETS (11, 12) bola vytvorená aj pre vysokomalignné NEN, t. j. NE Ca (G3). To je jeden z dôvodov pre čiastočný nesúlad medzi obidvomi stagingovými klasifikáciami, a to najviac v kategórii T, najmä pre NEN apendixu a pankreasu (pozri aj tabuľku 3 a 4). Niektoré z rozdielov sú klinicky významné. Napr. podľa prístupu ENETS a jej konsenzuálnej konferencie v r. 2009 je infiltrácia mezoapendixu dôležitá pre ďalší manažment pacienta, naproti tomu prístup UICC/SZO tento parameter v stagingu apendikálneho NETu nezohľadňuje (9). V kategórii N a M je hodnotenie identické pri oboch klasifikačných stagingových prístupoch.

Na základe uvedeného možno zhrnúť, že pri všetkých resekovaných NEToch sa v kategórii T určuje veľkosť nádorového ložiska v troch rozmeroch a rozhodujúci je najväčší rozmer ložiska. Ak ide o viacpočetné nádory, tak rozhoduje rozmer najväčšieho z nich. V tubulárnom GITe treba hodnotiť

maximálnu hĺbku infiltrácie do steny a pri pankreatických NEToch do extrapancreatických tkanív. Pri apendikálnych NEToch by mala byť zaznamenaná hĺbka invázie do mezoapendixu. Posudzuje sa aj vyšetrenie lymfatických uzlín, a to ich celkový počet a počet pozitívnych. Zatiaľ nie je jasné, či má pri NEToch význam odlišovať mikrometastázy od makrometastáz, resp. zmerať rozmer najväčšieho metastatického ložiska v uzlinách. Vzhľadom na rôzne spôsoby hodnotenia štádia by patológ pri hodnotení NEN GITu mal použiť aspoň jeden z nich a v bioptickom závere ho aj špecifikovať.

V prípade NEN iných orgánových systémov sa, podobne ako v skupine NEN pankreasu, postupuje podľa princípov príslušnej TNM klasifikácie pre karcinómy a v prípade pľúcnych karcinoidov pomocou schém pre nemalobunkové karcinómy (4, 15, 16).

Patologický nález bioptického vyšetrenia NEN

V náleze patológa by mali byť uvedené všetky informácie získané makro- a mikroskopickým vyšetrením tkaniva NETu. Rozvoj poznatkov o NEToch a s tým súvisiace zmeny v typizácii, terminológii, gradingu a stagingu viedli k tvorbe medzinárodne akceptovaného štandardizovaného protokolu hodnotenia (tzv. *Minimum Pathology Data Set*). Ten poskytuje klinicky relevantné in-

formácie pre terapeutické riešenie konkrétneho pacienta a do budúcnosti by mal pomáhať pri zavádzaní nových liečebných stratégií z výskumnej bázy do rutínnej praxe (9, 10).

Rozsah protokolu, ako uvádzame v tabuľke 5, závisí od charakteru vyšetreného materiálu. Zo vzoriek probatórnej biopsie možno získať údaje o lokalizácii, type, stupni malignity a prídavné informácie o nekroze alebo nezvyčajnom histologickom obraze (napr. onkocytárne alebo svetlobunkové zmeny buniek). Tieto údaje tvoria aj základ nálezu pri vyšetrení iných typov materiálu – resekátu s primárnym nádorom, resekátu s metastázou alebo biopsii metastatického ložiska. V resekáte obsahujúcom primárny nádor treba zhodnotiť parametre štádia ochorenia a vyjadriť sa k vaskulárnej invázii, perineurálnej propagácii a dostatočnosti operačného zákroku (resekčných okrajov). V biopsii metastázy NETu alebo v resekáte obsahujúcom metastázu NETu treba identifikovať miesto primárneho nádoru pomocou neraz širokého imunohistochemického panelu vrátane dvoch markerov – TTF1 (možný pľúcny pôvod) a CDX2 (možný pôvod v lumenálnom GITe – 9, 10).

Klinický význam identifikácie NE diferenciácie a NEN

Z klinického hľadiska je identifikácia NEN významná vždy v kontexte jeho biopticky určeného

Tabuľka 5. Patologický nález bioptického vyšetrenia NEN: požadované parametre hodnotenia podľa druhu vyšetřovaného materiálu (voľne upravené podľa Klimstra et al, 2010a, Klimstra et al, 2010b).

Biopsia primárneho tumoru - základné parametre pre všetky typy materiálov

- anatomická lokalizácia
- diagnóza
- grade (mitózy, Ki-67 index)
- imunohistochemické vyšetrenia
 - chromogranin A
 - synaptofyzín
 - peptidové hormóny len pri funkčnom syndróme
- nezvyčajné histologické črty
- non-ischemická nekróza

Ďalšie doplňujúce parametre podľa typu materiálu

Resekát s primárnym tumorom

- veľkosť
- multicentricita
- štádium
 - veľkosť nádoru
 - rozsah invázie
 - stav LU
- TNM štádium
- vaskulárna invázia
- perineurálna invázia
- okraje resekátu
- zmeny okolitého nenádorového NE tkaniva

Resekát metastázy

- počet resekovaných metastáz
- rozsah infiltrácie v resekovanom tkanive
- rozmer najväčšej metastázy
- identifikácia primárneho miesta nádorového procesu (CDX2, TTF1)
- resekčné okraje

Biopsia metastázy

- identifikácia primárneho miesta nádorového procesu (CDX2, TTF1)

stupňa diferenciácie, resp. malignity (gradingu) a štádia. Prvú biologicky a klinicky významnú skupinu NEN tvoria **dobře diferencované (nízkomalígne) NETy**. Z nich sú najčastejšie aj najznámejšie NETy GI tu, respiračného systému a endokrinných žliaz, prípadne ovária. Sú uvádzané v SZO klasifikáciách aj iných orgánov ako týmusu, obličky, močového systému, prsníka, prostaty a pod., celosvetovo sú však udávané v počtoch rádovo len niekoľko desiatok (napr. v obličke bolo v r. 2004 známych pribl. 50 prípadov „karcinoidov“ – 7). Mimo GI tu a pľúc sú to teda, aj podľa našich vlastných skúseností, extrémne vzácne až „neexistujúce“ nádory. Inde, napr. v koži, je známa len existencia NE Ca (z Merkelových buniek), ale jej lepšie diferencovaný protajšok typu NETu opísaný nebol. Príčiny týchto rozdielov nie sú známe.

Druhú klinicky významnú skupinu NEN tvoria **neuroendokrinné karcinómy** ako málodiferencované až nediferencované a zväčša agresívne nádory. Tie je potrebné odlišiť od „klasických“ karcinómov, ktoré pri imunohistochemickom vyšetrení vykazujú fokálnu NE expresiu (najmä chromogranínu A a synaptofyzínu) ako výraz heterogenity diferenciácie nádorových buniek. Tento fenomén je najčastejší v skupine adenokarcinómov, napr. žalúdka (17), je údajne prítomný až v 20 % pľúcnych adeno- a veľkobunkových karcinómov (4), 18 % karcinómov prsníka (5) a vo väčšine prípadov karcinómu prostaty (7), ale aj v 10 – 20 % prípadov bronchogénneho spinocelulárneho karcinómu (4). Počet NE-diferencovaných buniek v nich kolíše, ale per definitiam je nižší ako 50 %, pri vyššom počte sa má nádor zaradiť do skupiny

NE Ca (5). Význam fokálnej NE diferenciácie nie je jednoznačne známy, niekedy sa udáva jej spojitost s horšími prognostickými parametrami (18), inokedy môže mať aj prediktívny význam (19).

Príkladom významu identifikácie aj fokálnej NE diferenciácie je karcinóm prostaty pre jej možný súvis so vznikom hormonálne nezávislého nádoru, resp. s jeho konverziou na hormonálne-rezistentný karcinóm, pri ktorom zatiaľ nie je známa žiadna úspešná liečba. Tu sa v rámci manažmentu pacientov s pokročilým a hormonálne rezistentným nádorom diskutuje o možnosti liečebnej stratégie namierenej na NE diferenciáciu (18, 20).

S cieľom spresnenia diagnostiky NEN vznikol v SR na našom pracovisku v Martine projekt centralizovanej biptickej diagnostiky NETov, ktorý umožňuje aj selektovať pravé NEN od nádorov s fokálnou NE diferenciáciou a spresniť indikovanie špecifickej liečby pre pacientov s dobre diferencovanými NETmi.

Podakovanie

Podoporené projektom OPVaV-2008/2.1/01-SORO – Centrum excelentnosti CEPV I. (IMTS kód 26220120016) a CEPV II. (IMTS kód 26220120036) na Jesseniovej lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine, ktorý je spolufinancovaný z prostriedkov EÚ.

Literatúra

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. Eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2010: 417 s.
2. Graeme-Cook F. Neuroendocrine Tumors of the GI Tract and Appendix. In: Odze RD (Eds): Surgical pathology of the

GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. W.B. Saunders. 2004; 483-504.

3. Chetty R, Serra S. Lipid-rich and clear cell neuroendocrine tumors ("carcinoids") of the appendix: potential confusion with goblet cell carcinoid. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 401-404.
4. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2004: 417 s.
5. Tavassoli FA, Devilee P, Eds. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 433 s.
6. Tang LH, Shia J, Soslow RA et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008 a; 32(10): 1429-1443.
7. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004: 359 s.
8. LeBoit PE, Burg G, Weedon D et al. Eds. Pathology and Genetics of the Skin tumours. Lyon, France: IARC Press, 2006: 355 s.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Adasay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010a; 34: 300-313.
10. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathological classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010b; 39: 707-712.
11. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
12. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762.
13. Tang L, Shia J, Vakiani E, et al. High grade transformation of differentiated neuroendocrine neoplasms (NENs) of the entero-pancreatic system – a unique entity distinct from de novo high grade neuroendocrine carcinoma (HG-NECa) in pathogenesis and clinical behavior. *Mod Pathol* 2008 a; 21: 137A.
14. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH et al. Eds. Histological typing of endocrine tumours. WHO histological classification of tumours, 2nd Ed. Berlin, Springer, 2000.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, Eds. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. UICC, Wiley-Blackwell, 2009, 310 s.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Ed. New York, Springer, 2010.
17. Eren F, Celikel C, Güllüoğlu B. Neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinomas; correlation with tumor stage and expression of VEGF and p53. *Pathol Oncol Res.* 2004; 10 (1): 47-51.
18. Kajo K, Bartoš V, Plank L. Karcinóm prostaty a neuroendokrinná diferenciácia. *Klin Urol* 2007; 3: 139-143.
19. Petrovič M, Baskič D, Bankovič D, Ilič N. Neuroendocrine differentiation as an indicator of chemosensitivity and prognosis in non small cell lung cancer. *Biomarkers* 2011; 16: 311-320.
20. Alberti C. Neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma: focusing on its pathophysiologic mechanisms and pathological features. *G Chir* 2010; 31: 568-574.

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.
Ústav patologickej anatomie
JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 01 Martin
plank@jfmf.uniba.sk

