

A gasztroenteropankreatikus neuroendokrin daganatok klinikopatológiája

BORKA KATALIN

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

Levezései cím:

Dr. Borka Katalin, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93. Tel.: 06-20-825-9660, e-mail: borka.katalin@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2018. március 10.

Elfogadva:

2018. április 3.

A diffúz neuroendokrin (NE) rendszerből kiinduló daganatok leggyakrabban a gasztroenteropankreatikus (GEP) rendszerben és a tüdőben alakulnak ki, emelkedő incidenciát és széles spektrumú megjelenést mutatnak. A különböző terápiás lehetőségek megkívánják a pontos diagnózist, klasszifikációt és a prognosztikai besorolást, melyek meghatározása a patológiai diagnosztika számára nagy kihívást jelent. Mindezek alapja a WHO-klasszifikáció, a különböző lokalizációjú daganatok TNM-klasszifikációja és a klinikopatológiai karakterizáció. Az összefoglaló áttekintést nyújt a NE daganatok általános jellemzőiről, különös tekintettel a gasztroenteropankreatikus daganatok klinikopatológiai tulajdonságaira és a kezelést meghatározó korrekt patológiai diagnózis követelményeire. *Magy Onkol* 62:90–97, 2018

Kulcsszavak: gasztroenteropankreatikus daganatok, neuroendokrin tumor, neuroendokrin karcinóma, klasszifikáció, grade

Tumors arising from the diffuse neuroendocrine (NE) system are mostly located in gastro-entero-pancreatic (GEP) tract and in the lung, and show increasing incidence and wide spectrum appearance. Different therapeutic possibilities need accurate diagnosis, classification and prognosis prediction, which determination for pathological diagnostics is a great challenge. All of these are based on the WHO classification, TNM classification of tumors of different location, and clinicopathological characterization. This review provides a comprehensive overview of the general characteristics of NE tumors, in particular the clinical-pathological properties of gastro-entero-pancreatic tumors and the requirements of correct pathological diagnosis for treatment.

*Borka K. Clinicopathological characterization of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Magy Onkol* 62:90–97, 2018*

Keywords: *gastro-entero-pancreatic tumors, neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, classification, grade*

Rövidítések:

GEP-NET: gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumor, **MEN:** multiplex neuroendokrin neoplázia, **NE:** neuroendokrin, **NEC:** neuroendokrin karcinóma, **NET:** neuroendokrin tumor, **NF:** neurofibromatózis, **NSE:** neuronspecifikus enoláz, **PSAP:** prosztataspecifikus acidikus foszfatáz, **RB:** retinoblasztóma, **STC:** sclerosis tuberosa complex, **VHL-SZINDRÓMA:** von Hippel-Lindau-szindróma

BEVEZETÉS

A neuroendokrin (NE) daganatok a diffúz neuroendokrin rendszer csoportosan vagy elszórtan előforduló enterokromaffin (APUD – amine precursor uptake and decarboxylation) sejteiből erednek. A sejtek részben neurogén, részben endokrin, részben epiteliális tulajdonságokkal rendelkeznek. A termelt neurotranszmitterek, neuromodulátorok és neuropeptidok ún. dense core neuroszekréciós granulomokban tárolódnak, melyekből a hormonok exocitózissal távoznak. Ezek az axonon és szinapszissal nem rendelkező sejtek NE markereket (kromogranin A, szinaptofizin, neuronspecifikus enoláz (NSE) expresszálják (1). A szervezet különböző szerveiben (tüdő, emésztőrendszer, urogenitális traktus, tímusz, fej-nyak régió, bőr) kialakuló daganatok némenklatúrája nem egységes.

Az első NE daganatot 1867-ben Langhans írta le, majd 1907-ben Oberndorfer egy vékonybél-karcinoid leírását közzölte a Frankfurter Zeitschrift für Pathologie-ben. A daganat szövettani megjelenése a karcinómákéhoz hasonlított, azonban jobb prognózis volt, így karcinoidnak nevezte el. Jelenleg a WHO-klasszifikációt használjuk a daganatok nevezéktanában. A karcinoid elnevezés csupán a jól differenciált, tüdőeredetű daganatok (típusos és atípusos karcinoid) esetén maradt meg, bár karcinoid szindrómát okozó daganatok a gasztroenteropankreatikus (GEP) rendszer számos szervében kialakulhatnak (2, 3).

A NE tumorok a malignus daganatok mindössze 0,3%-át alkotják. A rosszindulatú daganatos megbetegedések száma világszerte emelkedik, de az utóbbi években a NE daganatok incidenciája az elmúlt 4 évtizedben mintegy 7-szeresére emelkedett (6-7/100 000 lakos/év). Leggyakrabban a tüdőben, vékonybélben, rektumban és pankréaszban alakulnak ki, őket követik a gyomor-, appendix-, vastagbél- és vakbél eredetű daganatok (4). Az incidencia valódi növekedése mellett ebben szerepet játszik a diagnosztikus lehetőségek széleskörű alkalmazása és azok érzékenységének növekedése, valamint a szövettani vizsgálatok fejlődése is.

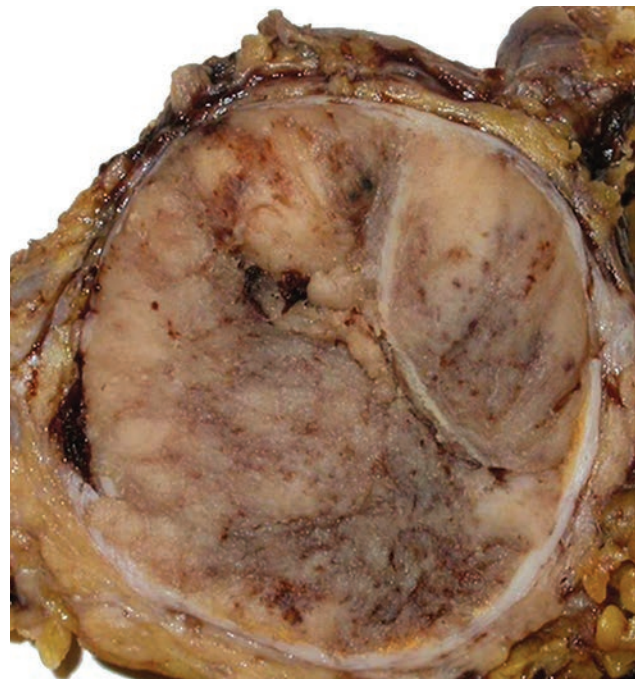
A GASZTROENTEROPANKREATIKUS NEUROENDOKRIN TUMOROK (GEP-NET)**A daganatok általános patológiai jellemzői**

A heterogén betegcsoportot alkotó emésztőszervi NE daganatok változatos makroszkópos képet mutatnak. A szolid, szürkésfehér tumorokban cisztózus átalakulást, bevérzést,

nekrózist is megfigyelhetünk (1. ábra). A NE daganatok potenciálisan malignusak, gyakran már a primer tumor diagnózisakor a beteg áttéttel rendelkezik. Az áttétképződés esélye a diagnóziskor vékonybél-, hasnyálmirigy- és vastagbél eredetű tumorok esetében 40–45%. A betegség prognózisát elsősorban a távoli áttétképzés határozza meg, de nagy jelentőséggel bír a differenciáció mértéke, a grade értéke, valamint a TNM-besorolás is (5).

A sejtek differenciációja alapján jól és rosszul differenciált daganatokat különíthetünk el. A jól differenciált sejtek eozinofil, granuláris citoplazmával és ún. „só és bors” szerkezetű, diszpergált kromatinnal rendelkező maggal bírnak, és acináriás, trabekuláris, inzuláris és szolid struktúrákat alkotnak (2.a ábra). A strómában amiloid lerakódása is megfigyelhető lehet. A rosszul differenciált elváltozások részben a tüdő kissejtes daganatára jellemző citomorfológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, részben nagy, kifejezett polimorfia mutató tumorsejtek is megjelenhetnek (2.b ábra).

Immunhisztokémiai vizsgálattal az epiteliális tumorsejtekre granuláris, ún. dot-like citokeratinexpresszió jellemző. Az organoid szerkezetet mutató jól differenciált NE daganatok kifejezett kromogranin A- (3.a ábra) és szinaptofizin-pozitivitást (3.b ábra) mutatnak, valamint hormontermelő esetben a sejtekben specifikus hormonok (gasztrin, inzulin, glukagon, VIP, PP-peptid, szomatosztatin stb.) is kimutathatóak. A GEP daganatok NSE, CD56 és CD57 markereket is expresszálhatnak, de ezek nem specifikus NE-markerek. A kolorektális daganatokban PSAP- (prosztaspecifikus acidikus foszfatáz), CDX2- és CD117-expresszió is jelen lehet (6). Ezzel ellentét-

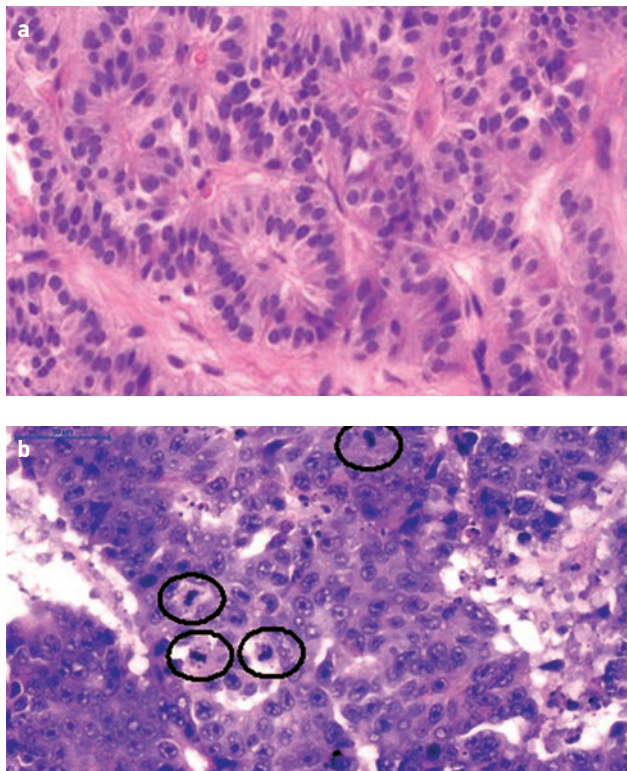


1. ÁBRA. Hasnyálmirigy neuroendokrin daganata

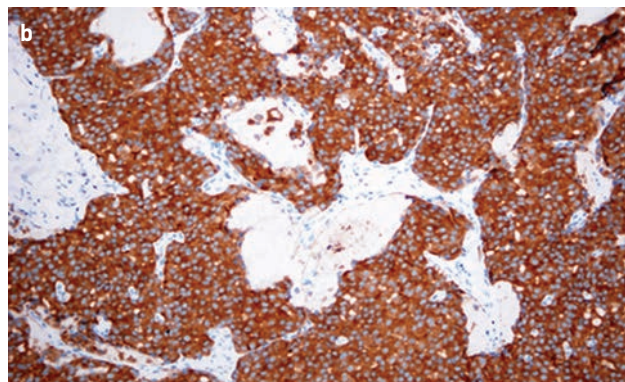
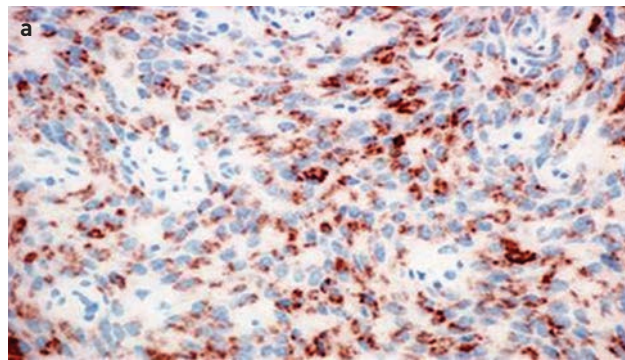
ben a tüdőeredetű daganatok neuroendokrin differenciációjának bizonyítására immunhisztokémiai panel elvégzését javasolják, mely során kromogranin A, szinaptofizin, NSE (neuronspecifikus enoláz), CD56 és CK elleni antitestekkel javasolt a reakciók elvégzése, és bármely antitest pozitivitása esetén már a neuroendokrin eredet bizonyítható. A kifejezett fizikális károsodást mutató bronhoszkópos biopszia esetén a károsodott sejtekben sokszor csupán az NSE, CD56 vagy citokeratin pozitivitása észlelhető [7].

A GEP-NET WHO-klasszifikációja (2017)

A GEP-NET-betegek személyre szabott terápiáját és a betegség prognózisát elsősorban a WHO 2017-es klasszifikációja határozza meg [8]. A sejtek differenciációja és a grade értéke alapján a NE daganatokat grade I, II és III neuroendokrin tumor (NET), valamint rosszul differenciált grade III-as neuroendokrin karcinóma (NEC) csoportba soroljuk. A NEC ritkán konvencionális adenokarcinómával, laphámkarcinómával vagy acinussejtes karcinómával keveredhet, ezért neuroendokrin-nem neuroendokrin neopláziának (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN) nevezük e daganatokat. A diagnózishoz mindkét komponens min. 30%-os jelenléte szükséges; amennyiben a NE sejtek aránya e mértéket nem éri el, akkor csupán NE differenciációt mutató daganatról beszélhetünk [1. táblázat].



2. ÁBRA. (a) Jól differenciált NE daganat típusos szövettani szerkezete (200×). (b) Kifejezett polimorfíát mutató sejtekből felépülő nagysejtes NEC (mitózisok jelölve, 200×)



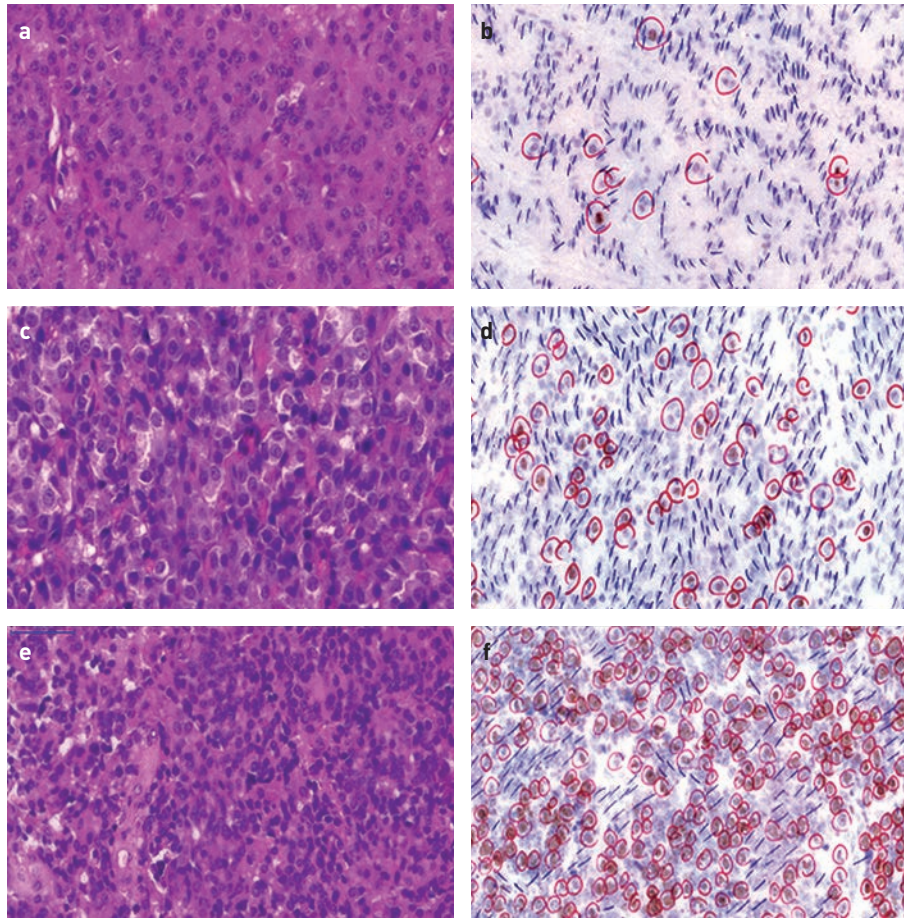
3. ÁBRA. Immunhisztokémiai vizsgálattal a NE daganatok kromogranin A- (a, 200×) és szinaptofizin- (b, 100×) pozitivitást mutatnak

A grade-érték meghatározása és heterogenitása

A daganat grade-értékét a mitózisszám és a Ki-67 proliferációs index határozza meg [1. táblázat]. A két különböző módszerrel megállapított grade közül a magasabb adja a daganat végső grade-jét. A mitózisok értékelése során a legjobban osztódó (hot spot) területen számoljuk a mitotikus alakokat legalább 50 nagy nagyítású látótérben (NNL: 400-szoros nagyítás), majd a 10 NNL-re adódó mitózisszámot adjuk meg. A Ki-67 proliferációs indexet immunhisztokémiai módszerrel vizsgáljuk. A legmagasabb

1. TÁBLÁZAT. A GEP-NE daganatok 2017-es WHO-klasszifikációja

	Ki-67-index	Mitózisszám
Jól differenciált NE tumor (NET)		
Grade 1	<3%	<2/10 NNL
Grade 2	3–20%	2–20/10 NNL
Grade 3	>20%	>20/10 NNL
Rosszul differenciált NE tumor (NEC)		
Grade 3 (kis- és nagysejtes)	>20%	>20/10 NNL
Kevert (mixed) neuroendokrin-nem neuroendokrin neoplázia (MiNEN)		



4. ÁBRA. (a, b) Jól differenciált, grade I-es NET, (a) HE (200×), (b) 2,5% Ki-67 (200×). (c, d) NET grade II-es proliferációs indexszel, (c) HE (200×), (d) 15% Ki-67 (200×). (e, f) Rosszul differenciált NEC magas proliferációs aktivitással, (e) HE (200×), (f) 70% Ki-67 (200×)

proliferációs aktivitást mutató, azaz a legtöbb pozitív sejtet tartalmazó területen (hot spot) számoljuk a pozitív sejtek számát 500–2000 sejt értékelése során. Amennyiben a kapott értékünk a grade-érték határértéke körül van, akkor a 2017-es ajánlás alapján a hot spot régiókból készült digitális felvételen kell manuálisan leszámolni a pozitív sejtek számát. Nem ajánlott az ún. „eye-balling” módszer, minden esetben a mikroszkópos vizsgálattal a látótérbe eső összes tumorsejt értékelésével és leszámolásával kell megadni a pozitív sejtek számát (4. ábra). A vastagtű-biopsziás minták gyakran nem tartalmazzak a mitózisszámoláshoz szükséges 50 NNL-t, ilyenkor csupán a Ki-67 immunhisztokémiai reakció értékelése lehetséges (8). Egy 2014-es tanulmány felveti a Ki-67 index citológiai keneteken végzett értékelését, azonban napjainkig sem alkotott a szakma erre vonatkozó protokollt (9).

A NET-ek és NEC-ek karcinogenezisében észlelt különbségek magyarázzák azt a jelenséget, hogy a grade I-es

és grade II-es tumorok mellett grade III-as szubklónok is előfordulhatnak, míg NEC kivételes esetben kombinálódik alacsony proliferációs rátát mutató (grade I, grade II) daganattal. A hasnyálmirigy-eredetű NET-ek kialakulásában a MEN1, DAXX és ATRX gének genetikai eltérése játszik szerepet, míg a NEC-ek a retinoblasztóma (RB) gén hiányát, illetve fokozott P53-expressziót mutatnak (10, 11).

Az elmúlt években számos tanulmány foglalkozott a GEP-NET-ek intra- és intertumorális heterogenitásával, mely morfológiai, funkcionális és genetikai szinten is megjelenhet, valamint a terápiát meghatározó grade szempontjából is heterogenitás figyelhető meg. Jól differenciált grade I, grade II daganat esetén a progresszió és metasztázisképződés idején ismételt biopszia végzése javasolt, mivel az újonnan felismert daganat emelkedett proliferációs rátával (grade III) rendelkezhet. Vastagtű-biopsziás mintavétel esetén javasolt a mintát a legnagyobb áttétből venni, mivel egyes tanulmányok alapján

1 cm-es tumorméret-növekedés esetén akár 29%-kal is nőhet a Ki-67 proliferációs index, valamint egy 43, hasnyálmirigy- és vékonybél-eredetű NE daganatot vizsgáló tanulmány alapján a metasztázisok kb. 30%-ában upgrading (grade-emelkedés) észlelhető [12, 13].

A jól és rosszul differenciált daganatok szövettani sokszínűsége mellett számos biológiai paraméter tekintetében (hormontermelés, genetikai eltérések stb.) is különbségeket mutatnak, melyeket a 2. táblázatban foglaltunk össze.

Szomatostatinreceptor-expresszió

A NE daganatok szomatostatinreceptorokat (SSTR1-5) expresszálnak. A receptorhoz kötődő szomatostatin e transzmembrán lokalizációjú, G-protein-kapcsolt receptoron keresztül fejt ki komplex intracelluláris hatását. A szomatostatin szabályozza az emésztőenzim- és hormonszekréciót, így szomatostatinanalóggal a betegek klinikai tüneteit okozó hormonszekréció csökkenthető. Másrészt a szomatostatinanalóg-kezelés antiproliferatív, tumorelles hatással is rendelkezik; gátolja a mitózist, a neoangiogenezist, viszont fokozza az apoptózist [14]. A szomatostatinanalógok tumorelles hatását vizsgálta a PROMID és a CLARINET vizsgálat is, melyek a progresszió csökkenését, illetve a teljes túlélés növekedését mutatták a jól differenciált daganatok esetén [15, 16]. A daganatok SSTR-expresszióját a szcintigráfiai vizsgálat, illetve szövettani metszeten az immunhisztokémiai reakciók igazolhatják. A NEC-ek alacsony szomatostatinreceptor-expressziója következtében enyhe és fokális aktivitásfokozódás látható az oktrotid szcintigráfia során [17].

TNM-klaszifikáció

A NE daganatok stádiumbeosztása az ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), illetve a UICC (Union for International Cancer Control) klaszifikáció alapján történik.

A két klaszifikáció eltér egymástól, de mivel a terápiás ajánlások az UICC-beosztáson alapulnak, így a szövettani leletben ennek a megadása ajánlott. A NET-ek besorolása külön fejezetben olvasható, míg NEC esetén az adott szervek karcinómájára vonatkozó fejezet szerint kell megállapítani a TNM-kategoriat [18].

A KÜLÖNBÖZŐ LOKALIZÁCIÓJÚ GEP-NET-EK BIOLÓGIAI VISELKEDÉSE

A nyelőcsőben ritkán előforduló (GEP-NET 1,4%-a), néha laphám-, illetve glanduláris differenciációt is mutató NE daganatok főként a nyelőcső alsó harmadában észlelhetőek kis-, illetve nagysejtes karcinómaként. A diagnózis időpontjában többnyire már metasztatikus daganatot észlelünk [6, 19].

A gyomor NE daganatai (GEP-NET 14,6%-a) három klinikopatológiai csoportba sorolhatók. Az I-es típusú daganat mindig krónikus atrófiás gasztritisszel összefüggésben alakul ki a fundusz és korpusz területén. A típusosan multiplex, grade I-es polipoid daganatok 1 cm-nél kisebbek, a szubmukózát infiltrálják, érinváziót nem mutatnak. A krónikus atrófiás gasztritisz aklorhidriához, majd hipergasztrinémiához, majd ECL-sejtes lineáris vagy noduláris hiperpláziához vezet a korpusz területén, mely tumormegelőző állapot. A hiperplázia és tumor elkülönítésében nincs konszenzus; határértékként gyakran 5 mm, de néha 0,5 mm szerepel az irodalomban. Endoszkópia során látott nodulus esetén az elváltozást mindenképpen daganatként kell értékelni. Nyirokcsomó-metasztázis kialakulásának rizikója alacsony, így a tumort endoszkópos úton el lehet távolítani. Ritkán műtetre lehet szükség 1 cm-nél nagyobb tumorméret, nyirokér-invázió és/vagy a muskuláris propria infiltrációja esetén. A II-es típusú daganatok MEN1-szindrómával asszociált duodenális gasztrinóma okozta Zollinger–Ellison-szindróma következtében alakulnak ki nem atrófiás korpuszmukóza

2. TÁBLÁZAT. Neuroendokrin tumor (NET) és neuroendokrin karcinóma (NEC) klinikopatológiai sajátosságainak összehasonlítása

	NET	NEC
Lokalizáció	70–75% gyomor, duodenum, vékonybél, rektum, pankreász	GEP-traktusban ritka (90-95% tüdő)
Szövettan	szolid, trabekuláris, glanduláris struktúrák	nagy szolid struktúrák, sokszor nekrozissal
Citológia	kerek magok, gyakran kis nukleolusszal	polimorf kis- vagy nagysejtes morfológia
Immunhisztokémia	szinaptofizin mindig pozitív kromogranin A pozitív (rektum kivételével)	szinaptofizin mindig pozitív kromogranin A sokszor negatív
Növekedési ütem	lassú	gyors
Mitózis/Ki-67 index	kevés/többnyire <20%, ritkán >20%	sok/>20%, többnyire >50%
Prognózis	kedvező	rossz
Hormonális tünetek	betegek kb. 30%-ában	nagyon ritkán
Genetikai szindrómák	előbél-eredetű: MEN1, NF1 pankreász: MEN1, MEN4, NF1, VHL, TSC	nem fordul elő
Genetika	előbél-eredetű: gyakori a MEN1-mutáció	TP53, RB gén mutációja

ECL-sejtes hiperpláziájából. Amennyiben a daganat 1 cm-nél nagyobb, érinváziót és/vagy az izomréteg infiltrációját mutatja, nyirokcsomóáttét képződésével számolhatunk, ezért a reszekció a megfelelő kezelési mód. Az I- és II-es típusú daganatok szomatostatinanalóg-kezelésre kifejezett regressziót mutatnak. Az ugyancsak ECL-sejtes III-as típusú daganat szoliter, „sporadikus” tumor, mely a gyomor bármely területén felléphet, és nem kíséri NE sejtes hiperplázia vagy krónikus atrófiás gasztritisz. Sok daganat már a diagnóziskor 1-2 cm-nél nagyobb, emelkedett proliferációt (grade II, kb. 10%) és angioinváziót mutat. A gyakori nyirokcsomóáttét miatt a reszekció elvégzése szükséges. Endoszkópos eltávolítás csupán a pT1, G1, L0 és V0 daganatok esetén javasolt. Májmetasztázis esetén a nagymértékű hisztaminfelszabadulás miatt karcinoid szindróma alakulhat ki. Az ektópiás ACTH-termelés okozta Cushing-szindróma ritka éppen úgy, mint az antrum gasztrinpozitív daganatai miatt kialakult Zollinger–Ellison-szindróma. A nagyon rossz prognózisú grade III-as nagysejtes daganatok exulcerált, metasztatizáló karcinómaként jelentkeznek és gyakran immunhisztokémiai vizsgálattal CD117-pozitivitást mutatnak KIT-mutáció nélkül [6, 19–21].

A vékonybélben fordul elő a GEP-NET-ek 7,7%-a [19]. A duodenális NE daganatok a hormonszekréció alapján osztályozhatók. A gasztrinprodukciónal járó G-sejtes tumorok a duodenum NE daganatai mintegy 60%-át alkotják, nagyjából funkcionálisan inaktívok. A ritka, Zollinger–Ellison-szindrómát okozó T1-es, vaszkuláris inváziót nem mutató duodenális gasztrinómák 60–90%-ban nyirokcsomó-metasztázist okoznak. A nagyméretű nyirokcsomóáttétek mellett sok esetben a duodenum nyálkahártyájában primer tumorként csupán „mikrogasztrinóma” van jelen, így az ún. primer „nyirokcsomó-gasztrinóma” esetén a daganat a duodenumban keresendő. A duodenális gasztrinómák sporadikusan és MEN1-szindrómával asszociáltan is előfordulnak. MEN1-szindróma esetén multiplex megjelenést mutatnak és G-sejtes hiperpláziával állnak összefüggésben. A sporadikus daganatok rendszerint szoliterek. A MEN1-szindrómához asszociált gasztrinómák 90%-a, illetve a sporadikus gasztrinómák 75%-a duodenális kiindulású. A daganatok prognózisa a nyirokcsomóáttét-képződés ellenére kedvező, májmetasztázis ritkán fordul elő. A szomatostatin termelő (D-sejtes), szoliter megjelenésű tumor a Vater-papilla területén alakul ki, szövettani megjelenésére a glanduláris struktúrák, illetve a pszammómatestek jellemzőek. Az esetek 1/3-ában NF1-szindróma részeként alakul ki. A legtöbb daganat 1 cm-nél nagyobb, a muskuláris réteget infiltrálja és/vagy érinváziót mutat, és ilyen esetekben regionális nyirokcsomó-metasztázisokkal kell számolnunk. Az intenzív szomatostatinprodukciónal járó szomatostatin-szindróma a betegeknek nem alakul ki. A duodenumban leggyakrabban szerotonintermelő NE tumor jön létre, mely általában 1 cm nagyságú, hormonálisan inaktív és jó prognózisú daganat. A periampulláris területen

kialakuló gangliocitás paraganglióma a nagy mérete ellenére, néhány kivételtől eltekintve, benignus viselkedésű, neurofibromatózisos betegekben szomatostatin termelő NE tumor mellett jelenhet meg. Az ampulláris daganat grade III-as NEC-ként vagy MiNEN-ként alakul ki, és már a diagnózis időpontjában nyirokcsomó- és távoli metasztázisokat mutat. Az ileum főként disztális részén megjelenő szoliter vagy multiplex NE daganatok 0,5–2 cm nagyságúak. A muskuláris propriát, illetve a szubszerózális kötőszövetet infiltráló, dezmozplasztikus strómával rendelkező daganatok bélsztenózt, mezenterialis nyirokcsomóáttétet, illetve az erek lumenszűkületét okozzák következményes bélelhálással. Az inzuláris, szolid, kribriiform struktúrákat alkotó daganatsejtek általában alacsony proliferációs aktivitással (grade I) rendelkeznek. Az 1 cm-nél kisebb daganatok esetén is több mint 2%-ban számolhatunk metasztázissal, ezért a daganat műtéti eltávolítása ajánlott. A májáttétek miatt a szerotonint termelő tumoros betegeknek karcinoid szindróma alakul ki [6, 21].

Az appendixeredetű neuroendokrin daganatok (GEP-NET 2,5%-a) általában incidentálisan kerülnek felismerésre. Az apex területén található a legtöbb esetben, kisméretűek (1–1,5 cm) és szerotonint termelnek. A beteg további kezelésének megítélésében jelentős szerepe van a patológusnak, hiszen amennyiben a daganat kisebb, mint 1,5 cm, nem mutat érinváziót és/vagy a szubszerózát/mezoappendixet kevesebb mint 3,5 mm-re infiltrálja, az appendektómia elegendő terápiás megoldásnak tekinthető. Az ún. kehelysejtes karcinoid az esetek felében disszeminált betegségként jelenik meg [6, 19, 21].

A kolonban (GEP-NET 7,9%-a) főként NEC, illetve MiNEN fordul elő, rossz prognózisú daganatok, melyek CD117-pozitivitást és mikroszatellita-instabilitást (MSI) mutatnak. NET extrém ritkán kerül diagnosztizálásra és többnyire mikrokarcinómaként jelenik meg colitis ulcerosa mellett a vakbélben [6, 19, 21].

A GEP-NET-ek 48%-a a rektumban alakul ki. A NET-ek típusosan 1 cm-nél kisebb nyálkahártyapolipként jelennek meg, így endoszkópos úton eltávolíthatóak. A glukagont és PP hormont termelő, trabekuláris struktúrákat alkotó daganatok CDX2- és kromogranin A-negatívok, viszont sokszor PSAP-t expresszálnak. Az 1 cm-nél nagyobb tumor gyakran ad nyirokcsomóáttétet. A ritka kis- és nagysejtes NEC-ek kifejezetten rossz prognózisú daganatok [6, 19, 21].

Az összes hasnyálmirigy-daganat kb. 2–5%-a szigetsejtes daganat, melyek a GEP-NET-ek 8,7%-át adják. A tumorok 45–60%-a hormonálisan inaktív. A sporadikus daganatokhoz képest 15–20 évvel korábban manifesztálódó örökletes, multiplex formák leggyakrabban multiplex endokrin neoplázia eseteiben (MEN1, MEN4) jelennek meg, de VHL-szindróma 10–15%-ában, NF1 (Recklinghausen-kór) 10%-ában és sclerosis tuberosában is megfigyelhető. A MEN1-szindrómával asszociált esetekben szigetsejtes hiperplázia, mikroadenóma (kisebb mint 0,5 cm) vagy nagyobb daga-

nat is megjelenhet. A fiziológiásan is termelődő hormonok (inzulin, glukagon, szomatosztatin, PP, gasztrin, VIP) mellett ritkán egyéb peptideket is szekretálhatnak (ACTH, renin, eritropoetin, LH, IGF 2, HCG, grelin). A funkcionáló tumorokat a klinikai tüneteket okozó hormonszekréción alapján nevezzük el. Az inzulinómák általában kicsiny, jól körülhatárolt daganatok és 90%-uk benignusként viselkedik, nem metasztatizál, MEN1-szindrómával való asszociációja 4%-ban fordul elő. A Zollinger–Ellison-szindrómát okozó gasztrinómák nagyon rossz prognózisú daganatok, 60–90%-uk metasztatikus. A glukagonóma glükózintoleranciát, diabetes mellitust, migráló nekrolitikus eritémát okoz, és már a daganat felfedezésekor májmetasztázisokat észlelhetünk. A Verner–Morrison-szindrómához vezető VIPómák szintén korán metasztatizáló daganatok. A szomatosztatinóma az esetek felében okoz áttétet és szövettani vizsgálattal pszammómatestek, illetve glanduláris struktúrák láthatóak. Fontos megemlíteni a főként gyerekkorban jelentkező, hiperinzulinémiával járó β -sejtes hiperpláziát is, mely diffúz, illetve adenomatózus formában jelenhet meg. A glukagonsejtes adenomatózis egy nemrég leírt kórkép, melyben a hasnyálmirigy területén számos, akár 100 mikroadenóma is kimutatható. A mikroadenómák és a szigetsejtes hiperpláziák elkülönítésében az immunhisztokémiai reakcióknak nagy a jelentősége, hiperpláziában az α -sejtek a Langerhans-szigetek perifériáján, míg a β -sejtek diffúzan helyezkednek el. A hasnyálmirigy-eredetű malignus daganatok elsősorban a regionális nyirokcsomókba és a májba adnak áttétet, de gyakoriak a csontáttétek is, ellentétben a klasszikus adenokarcinómákkal.

ÖSSZEFOGLALÁS

A heterogén klinikai tüneteket okozó és szövettani megjelenést mutató GEP-NE daganatok patológiai diagnosztikája – az új kutatási eredményeknek köszönhetően – az elmúlt 20 évben jelentős változáson ment keresztül. A megfelelő kezelési mód kiválasztásában jelentős szerepe van a precíz patológiai diagnosztikának.

A kórszövettani lelet minimumkövetelményei a következők:

- lokalizáció, méret (3 dimenzió), többszörös
- differenciáció (jól vagy rosszul differenciált daganatsejtek)

- szokatlan szövettani szerkezet (onkocitás, világossejtes, mirigyes)
- grade: mitózisszám és Ki-67-index (WHO 2017-es nomenklatúrája alapján)
- nem endokrin komponens
- tumornekrózis
- immunhisztokémia: kromogranin A, szinaptofizin (SSTR kimutatása opcionális)
- invázió mélysége, más szervek érintettsége
- tumor körüli elváltozás (krónikus gasztritisz)
- vaszkuláris invázió, perineurális invázió
- nyirokcsomóáttét
- reszekciós szélek érintettsége (0,5 cm alatt pontosan meg kell adni)

A részletes szövettani leírás után javasolt rövid vélemény megfogalmazása is, mely tartalmazza a differenciáció és grade alapján meghatározott WHO-klasszifikációt, a TNM-besorolást, a reszekciós felszín tumoros érintettségét, a vaszkuláris és perineurális invázió jelenlétét is.

A patológiai lelet fontos része a BNO- (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) kód. Az általában benignus viselkedésű, kisméretű, hasnyálmirigy-eredetű inzulinóma, az atrófiás gasztritisz mellett kialakult gyomor-, valamint az incidentális appendix-NET diagnózisakor javasolt BNO-kódként a „bizonytalan viselkedésű (borderline) daganat” alkalmazása, de minden esetben szükséges az utóiratban a WHO-, TNM-klasszifikáció, illetve a grade megadása [22].

A prognózis megítélésében és a megfelelő terápia választásában a szövettani vizsgálat alternatívája lehet a NE-Test, mely során perifériás vérből (liquid biopsy) egy 51 gén mRNS-expressziójából álló mintázat meghatározása történik [23].

A pontos patológiai diagnózist a klinikai adatok (tünetek, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményei, hormontermelés tünetei, PPI (protonpumpa-inhibitor), atrófiás gasztritisz) mellett, amennyiben a betegnél más tumor is szerepel az anamnézisben, annak említése szükséges. Többszörös daganat fennállása esetén a beteget genetikai vizsgálatra kell irányítani a multiplex endokrin szindróma igazolása céljából. A patológus a multidiszciplináris onkoteam fontos tagja, véleményével hozzájárul a beteg specifikus kezelésének meghatározásához, és kérdéses esetben a szövettani lelet rekonzíliumát kérheti.

IRODALOM

1. Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann N Y Acad Sci* 733:1–17, 1994
2. Eggenberger JC. Carcinoid and other neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg* 24:129–134, 2011
3. Travis W, Brambilla, Burke A, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, forth ed. Ed. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2015
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–1342, 2017
5. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 15:e8–e21, 2014
6. Klöppel G. Neoplasms of the disseminated neuroendocrine cell system of the gastrointestinal tract. *Pathologie* 36:237–245, 2015
7. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers* 4:777–798, 2012

8. Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs WHO Classification of Tumours. Ed. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. IARC, Lyon 2017, pp. 209–239
9. Franchi G, Manzoni MF. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumors: a new „must”? *Gland Surg* 3:219–221, 2014
10. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 36:173–184, 2012
11. Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci* 18:143, 2017
12. Shi C, Gonzalez RS, Zhao Z, et al. Liver metastases of small intestine neuroendocrine tumors: Ki67 heterogeneity and WHO grade discordance with primary tumors. *Am J Clin Pathol* 14:398–404, 2015
13. Panzuto F, Cicchese N, Partelli S, et al. Impact of Ki67 re-assessment at time of disease progression in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. *PLoS One* 12:e0179445, 2017
14. Ferone D, Gatto F, Arvigo M, et al. The clinical-molecular interface of somatostatin, dopamine and their receptors in pituitary pathophysiology. *J Mol Endocrinol* 42:361–370, 2009
15. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656–4663, 2009
16. Caplin ME, Pavel M, Ówiktła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumours. *N Engl J Med* 371:224–233, 2014
17. Körner M, Waser B, Schonbrunn A, et al. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol* 36:242–252, 2012
18. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Eds. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Wiley-Blackwell, 2017
19. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000–2009: multicenter study. *Cancer Res Treat* 44:157–165, 2012
20. Delle Fave G, O’Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 103:119–124, 2016
21. Montgomery EA, Voltaggio L. In: Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 2: Neoplastic Ed. Epstein JI, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2012, pp. 1–282
22. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 61:6–32, 2012
23. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 16:e435–e446, 2015