

# Νευροενδοκρινικά Νεοπλάσματα Ορθού

Ρήγα Δήμητρα,  
Παθολογοανατόμος  
ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»



# ΝΕΝs Γαστρεντερικού Συστήματος

- Το 2018 ο WHO δημοσίευσε την ενιαία ταξινόμηση για όλα τα ΝΕΝs, η οποία βασίστηκε στο consensus του Νοεμβρίου του 2017.
- Σημείο-Κλειδί: Η διάκριση μεταξύ των καλά διαφοροποιημένων ΝΕΝs (NETs), που αποτελούσαν τα καρκινοειδή στην προηγούμενη ταξινόμηση στο ΓΕΣ και των χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων (NECs), που μοιάζουν με τους NETs στην έκφραση ΝΕ δεικτών, αλλά δεν θεωρούνται στενά συσχετιζόμενα νεοπλάσματα.



- Μορφολογική διάκριση NENs σε NETs και NECs: υποστηρίζεται από μοριακά στοιχεία, κλινικά, επιδημιολογικά, ιστολογικά και προγνωστικά κριτήρια.
- Η τρέχουσα ταξινόμηση και το σύστημα βαθμονόμησης της κακοήθειας βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό στην ταξινόμηση των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (WHO, 2017) όπου



εισήχθη για πρώτη φορά η αντίληψη ότι ένα νεόπλασμα καλής διαφοροποίησης μπορεί να εντάσσεται στην κατηγορία της υψηλής κακοήθειας.



**Table 1.01** Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate <sup>a</sup> (mitoses/2 mm <sup>2</sup> )	Ki-67 index <sup>a</sup>
NET, G1		Low	< 2	< 3%
NET, G2	Well differentiated	Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	> 20	> 20%
NEC, small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High <sup>b</sup>	> 20	> 20%
NEC, large cell type (LCNEC)			> 20	> 20%
MINEN	Well or poorly differentiated <sup>c</sup>	Variable <sup>c</sup>	Variable <sup>c</sup>	Variable <sup>c</sup>

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; MINEN, mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumour; SCNEC, small cell neuroendocrine carcinoma.

<sup>a</sup>Mitotic rates are to be expressed as the number of mitoses/2 mm<sup>2</sup> (equalling 10 high-power fields at 40× magnification and an ocular field diameter of 0.5 mm) as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm<sup>2</sup> (i.e. in a total area of 10 mm<sup>2</sup>); the Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot-spots), which are identified at scanning magnification; the final grade is based on whichever of the two proliferation indexes places the neoplasm in the higher grade category. <sup>b</sup>Poorly differentiated NECs are not formally graded but are considered high-grade by definition. <sup>c</sup>In most MINENs, both the neuroendocrine and non-neuroendocrine components are poorly differentiated, and the neuroendocrine component has proliferation indexes in the same range as other NECs, but this conceptual category allows for the possibility that one or both components may be well differentiated; when feasible, each component should therefore be graded separately.

- Όταν στο υλικό μας περιλαμβάνονται περιοχές με διαφορετικό Ki-67 τότε υπολογίζεται πάντα το Ki-67 στην περιοχή με την υψηλότερη έκφραση (hotspot).



- Οι NETs και τα NECs παρουσιάζουν νευροενδοκρινική διαφοροποίηση, σύμφωνα με την ανοσοέκφραση της χρωμογρανίνης A και της συναπτοφυσίνης
- Ωστόσο οι NETs έχουν μορφολογικές διαφορές από τα NECs (SCNEC και LCNEC).
- NETs: οργανοειδής αρχιτεκτονική (φωλεές/χορδές), μονόμορφοι πυρήνες, αδρή κατανομή χρωματίνης και ελάχιστες νεκρώσεις.
- NECs: περιορισμένο φωλεακό πρότυπο, συχνά διάχυτη αρχιτεκτονική, στενά τοποθετημένοι πυρήνες με λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη (SCNEC) ή ωοειδή άτυπο πυρήνα με εμφανή πυρήνια (LCNEC) και εκτεταμένη νέκρωση.



- **MiNENs:** Μικτά νεοπλάσματα με νευροενδοκρινικό και μη νευροενδοκρινικό στοιχείο (καθένα από τα οποία αποτελεί το 30% του συνολικού όγκου), τα οποία σπάνια εμπεριέχουν υψηλής διαφοροποίησης NET σε συνδυασμό με το μη νευροενδοκρινικό νεόπλασμα. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνεται το μικτό αδενονευροενδοκρινικό καρκίνωμα (MANEC).

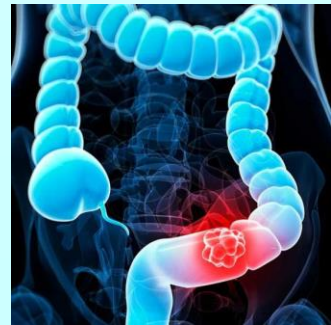


# NENs Ορθού (R-NENs)

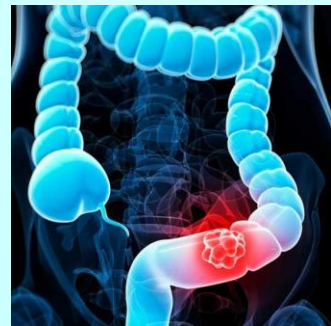
- Ετήσια επίπτωση: 1,04/100.000 άτομα
- Η πραγματική τους επίπτωση μάλλον υποεκτιμάται καθώς δεν υπάρχει συστηματική καταγραφή όλων των περιστατικών.
- Το μέγεθος του όγκου καθορίζει τη βιολογική του συμπεριφορά, με τον κίνδυνο μετάστασης να αυξάνει για τους όγκους > 10 mm.



- Ορθό: 3<sup>η</sup> κατά σειρά εντόπιση των ΝΕΝ του ΓΕΣ.
- R-NEENs:συνήθως ασυμπτωματικοί, άλλα μπορεί να εμφανίζονται με αιμορραγία από το ορθό, μεταβολή των συνηθειών του εντέρου καθώς και άλγος.
- 2% επί του συνόλου των νεοπλασιών του ορθού.
- Υψηλότερος επιπολασμός στην Ασία.
- Μέση ηλικία: 56 έτη
- Ελαφρά υπεροχή στους άνδρες, ιδιαίτερα για τα NEC και τους MiNEENs.



- Η πρόοδος στην διαγνωστική ενδοσκόπηση έχει οδηγήσει στην αύξηση των ανιχνευόμενων περιστατικών (προφανώς λόγω των εφαρμοζόμενων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τον ορθοκολικό καρκίνο).

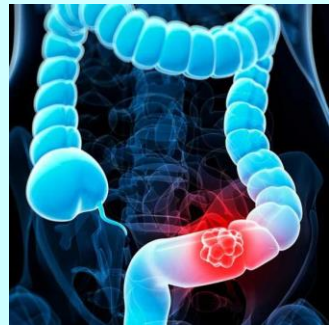


- Η ευρεία χρήση της προσυμπτωματικής κολονοσκόπησης έχει οδηγήσει στην ανίχνευση των R-NENs σε μικρότερο στάδιο όγκου κατά τη διάγνωση καθώς και στην αύξηση της 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με R-NENs στις ΗΠΑ κατά 20% κατά τη διάρκεια των τελευταίων 35 ετών.
- Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με εντοπισμένη νόσο είναι 93% και συνολικά στους ασθενείς με R-NENs φθάνει το 86%.



# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Κατά το μεγαλύτερο μέρος τους παραμένουν αδιευκρίνιστοι.
- Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση: οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, αυξημένος ΔΜΣ



# Μακροσκοπική Εικόνα

- Συνήθως μονήρεις, υποκίτρινης χροιάς, άμισχες υποβλεννογόνιες πολυποειδείς αλλοιώσεις.
- Σπανιότερα με ανώμαλη επιφάνεια, έμμισχες, υπεραιμικές ή πολυάριθμες αλλοιώσεις.
- 80% : διάμετρος < 10 mm
- 15%: διάμετρος 10-20 mm
- 5% : διάμετρος > 20 mm
- Τα περισσότερα NENs του ορθού ανευρίσκονται στο μεσο-ορθό σε απόσταση 5-10 cm από την οδοντωτή γραμμή.



# Ιστοπαθολογικά Ευρήματα (WDNENs/NETs)

- Οργανοειδές πρότυπο, μονόμορφοι πυρήνες, αδρή κοκκιώδης χρωματίνη
- Οι NETs διακρίνονται σε χαμηλής (G1), μέσης (G2) και υψηλής κακοήθειας (G3).
- NETG1 → μιτώσεις  $<2/2\text{mm}^2$ , Ki67  $<3\%$
- NETG2 → μιτώσεις:  $2-20/2\text{mm}^2$ , Ki67:  $3-20\%$
- NETG3 → μιτώσεις  $>20/2\text{mm}^2$ , Ki67  $>20\%$



- Είναι πλέον σαφές ότι σε ορισμένους WDNENs ο δείκτης κυτταρικού πολ/σμού μπορεί να υπερβαίνει το 20% και να φθάνει το 70-80% σε ορισμένες περιπτώσεις.
- Ως εκ τούτου, ο δείκτης κυτταρικού πολ/σμού δεν επαρκεί για την ασφαλή διάκριση μεταξύ των NETs και των NECs.



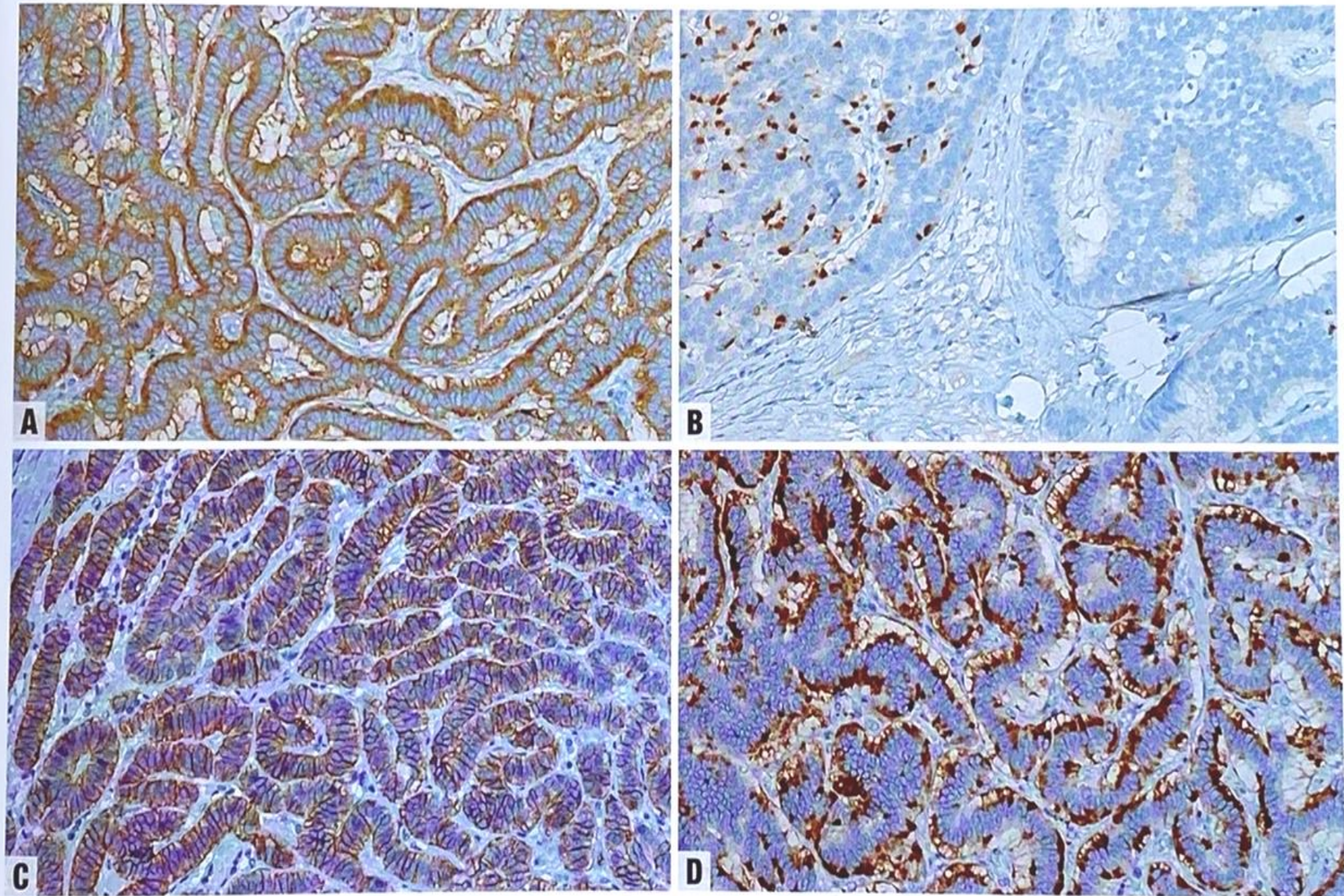
- Οι EC όγκοι που παράγουν σεροτονίνη έχουν το ίδιο ιστολογικό, κυτταρολογικό και ανοσοϊστοχημικό προφίλ με τους ειλεονηστιδικούς NETs (συμπαγής τύπος/A, αδενικός τύπος/B και δοκιδώδης τύπος/C)
- Στο ορθό παρατηρούνται συχνά και L-cell NETs (δοκιδώδης τύπος)



# Μοριακό Προφίλ WDNENs/NETs

- Απενεργοποίηση του MEN1
- Μεταλλάξεις των DAXX και ATRX
- Μεταβολές στο μονοπάτι mTOR

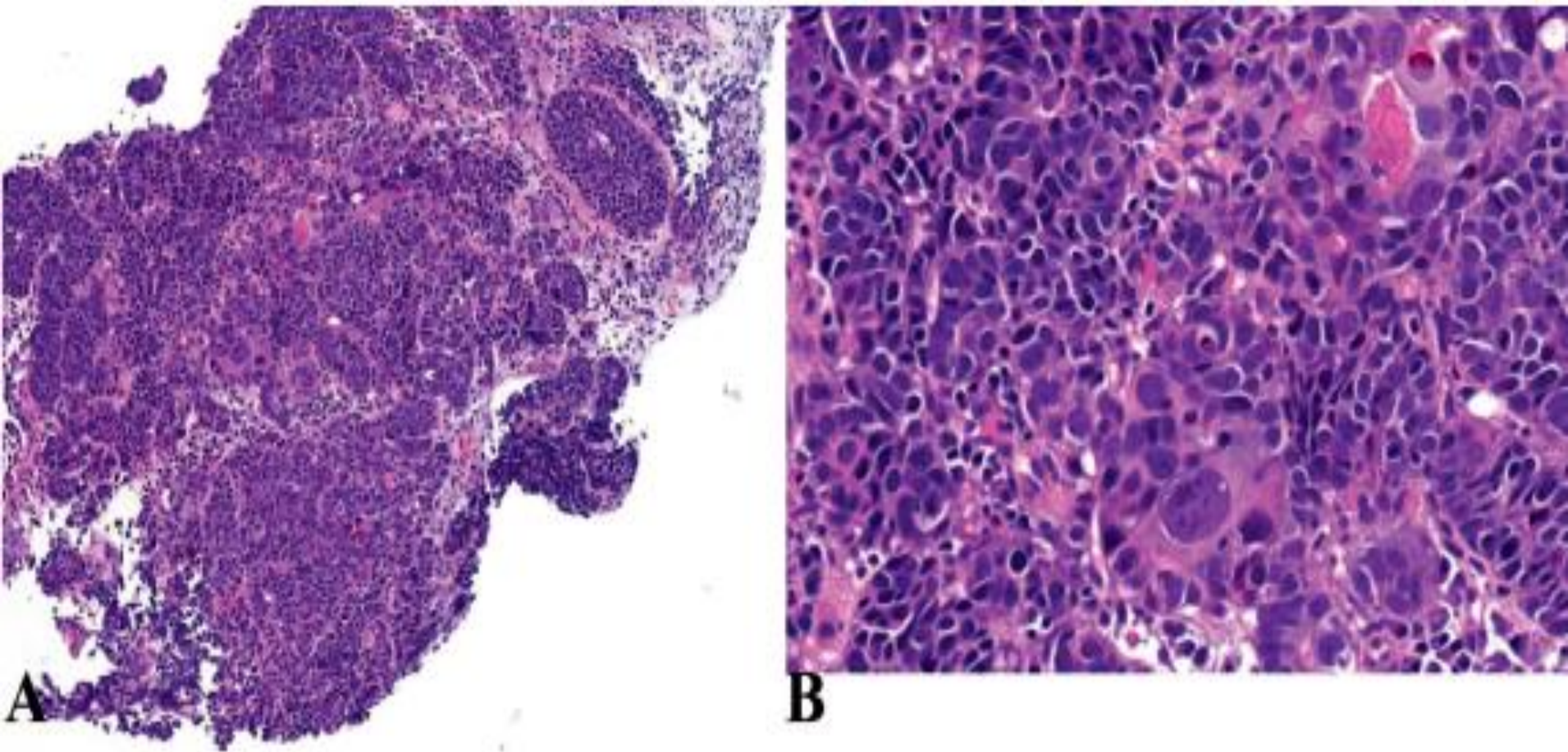




**Fig. 6.37** Neuroendocrine tumour (NET), G2, L-cell type. **A** Synaptophysin immunoreactivity in rectal G2 NET. **B** Chromogranin A immunoreactivity in rectal G2 NET; note the limited cluster of positive cells (left part of the micrograph). **C** SSTR2A immunoreactivity; note the diffuse membrane expression. **D** PAP immunoreactivity; note the diffuse expression.

# Ιστοπαθολογικά Ευρήματα (PDNENs/NECs)

- Χαμηλής διαφοροποίησης επιθηλιακά νεοπλάσματα με μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης.
- Θεωρούνται εξ' ορισμού υψηλής κακοήθειας με  $>20$  μιτώσεις/ $2\text{mm}^2$  και δείκτη κυτταρικού πολ/σμού Ki-67  $>20\%$ .
- Η νέκρωση είναι συνήθως εκτεταμένη.



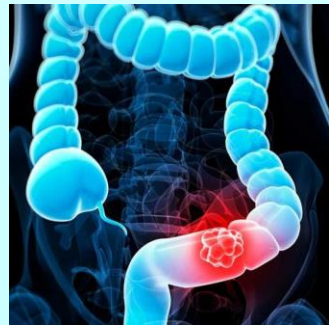
**Figure 3.** Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). A and B, LCNEC composed of sheets of large cells with dispersed chromatin, prominent nucleoli, and moderate-to-abundant eosinophilic cytoplasm (hematoxylin-eosin, original magnifications  $\times 10$  [A] and  $\times 200$  [B]).

- Μετά την έκθεση του ασθενούς στη ΧΜΘ ο δείκτης Ki-67 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ενός NEC από ένα NET G3.
- Οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης, με ευμεγέθεις δοκιδώδεις σχηματισμούς



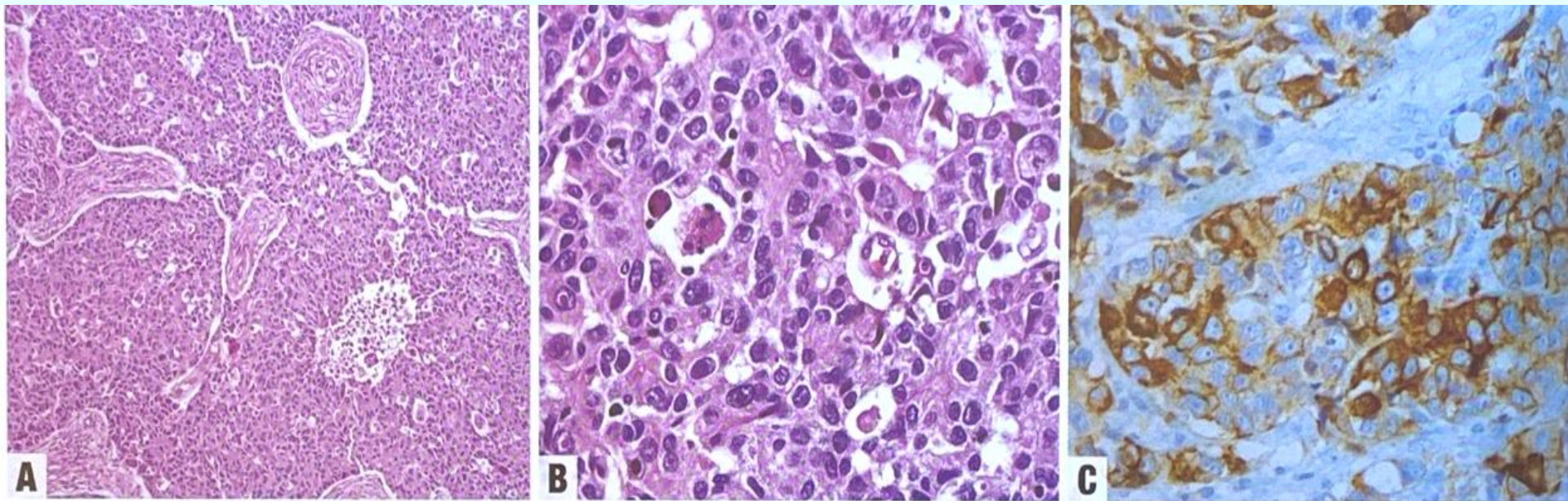
# Μοριακό Προφίλ PDNENs/NECs

- Μεταλλάξεις TP53, RB1, KRAS, p16, Cyclin-D1
- Μικροδορυφορική αστάθεια
- Μεταλλάξεις BRAF-V600E



Το σημείο κλειδί στη κλινική διάκριση μεταξύ των NETG3 και των NEC αποτελεί η ανταπόκριση των ασθενών με NEC στη ΧΜΘ με πλατίνα, σε αντίθεση με τους ασθενείς με NETG3.





**Fig. 6.38** Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). **A** LCNEC of the colon; note the solid structure with central necrosis. **B** At higher-power, the carcinoma cells show poor differentiation features with severe cytological atypia; note the cell size with relatively abundant cytoplasm and the prominent nucleoli. **C** Immunoreactivity for chromogranin in A; note the diffuse but irregular staining in the cytoplasm of the large cells.

# Ιστοπαθολογικά Ευρήματα (MiNENs)

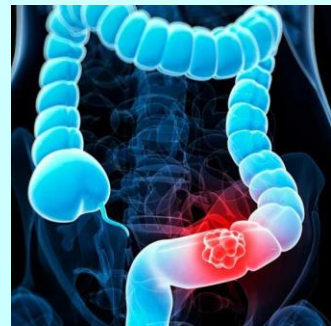
- Στο παρελθόν όταν κάθε στοιχείο του μικτού νεοπλασματος αποτελούσε το 30% αυτού, το νεόπλασμα ταξινομούνταν στην κατηγορία των MANEC.
- Η αναγνώριση ότι η μη νευροενδοκρινική συνιστώσα ενδέχεται να μην εντάσσεται στην κατηγορία του αδενοκαρκινώματος αλλά και η παρατήρηση ότι το η μία ή και οι δύο συνιστώσες ενδέχεται να μην είναι κακοήθεις, οδήγησε στη δημιουργία αυτής της νέας κατηγορίας.

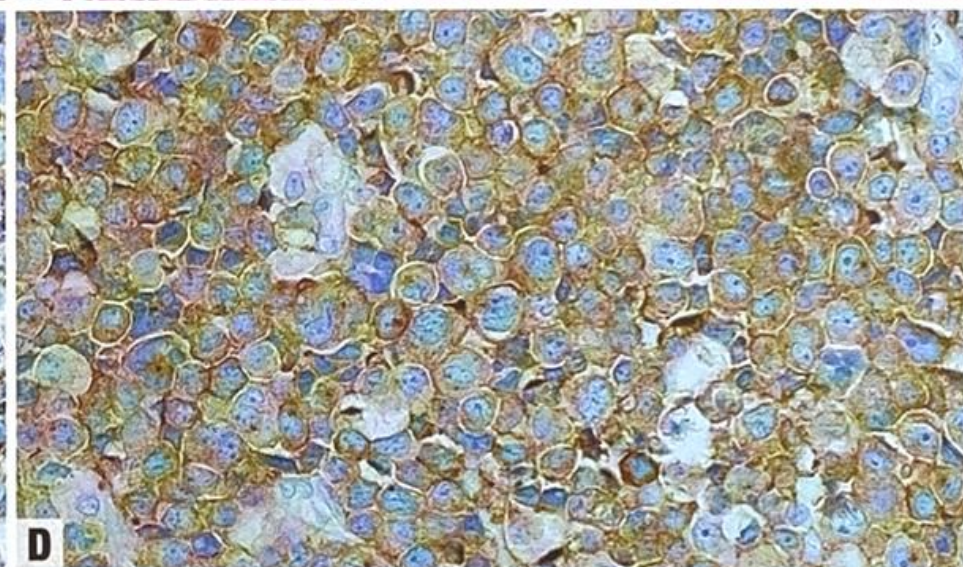
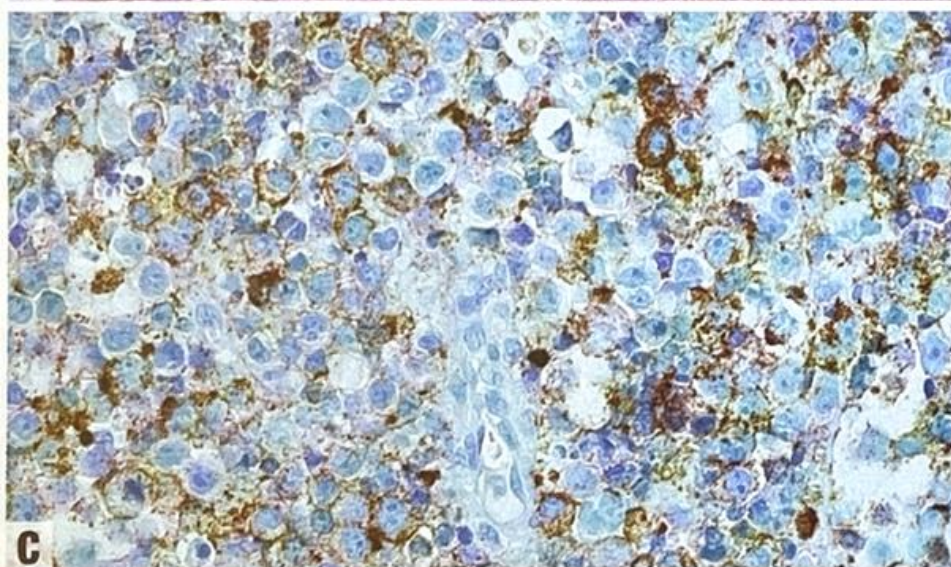
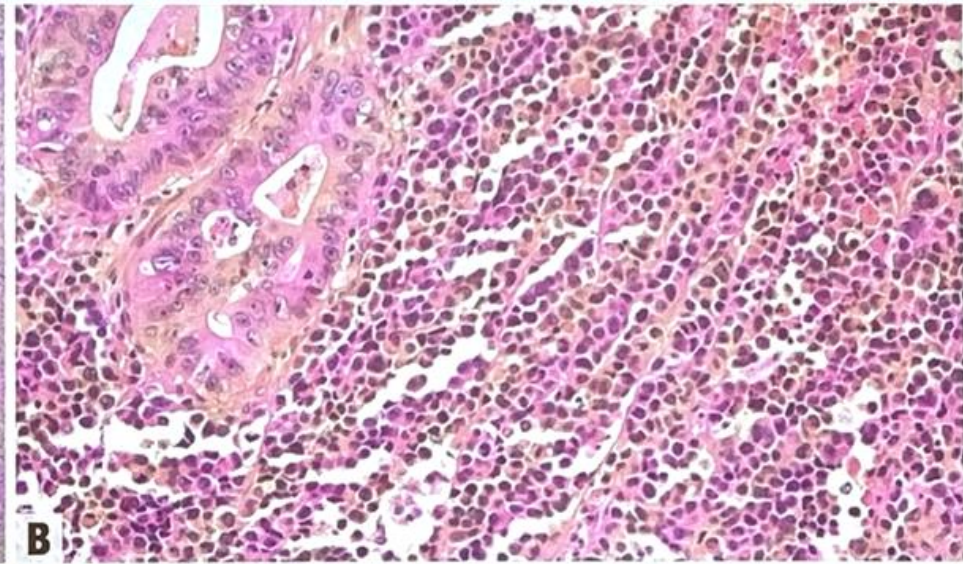
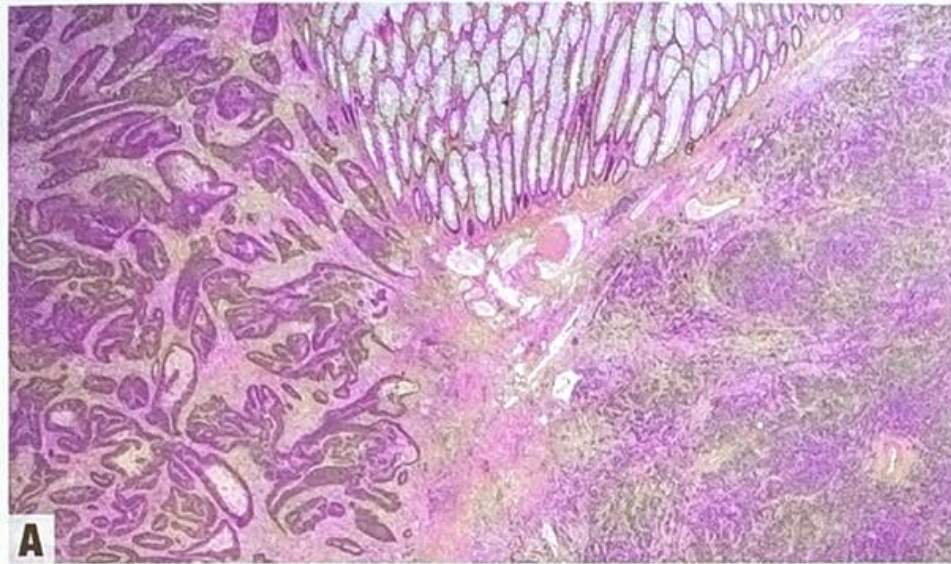


- Στο παχύ έντερο οι MiNENs ανευρίσκονται συνήθως σε έδαφος εγκατεστημένης ΙΦΝΕ.

## Μοριακό Προφίλ MiNENs

- Μεταλλάξεις TP53, RB1, APC, KRAS, FOXP2, BCL-9 (ορισμένες από αυτές είναι κοινές με τη μη νευροενδοκρινική συνιστώσα)





**Fig. 6.39** Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) with small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) and adenocarcinoma components. **A** Note the adenocarcinoma component on the left side and the SCNEC component on the right side, converging in the middle. **B** High-power view of a lymph node metastasis of the lesion shown in panel A; note the intimate admixture of the two components – the solid NEC component with abundant necrosis, small cells with severe atypia, scant cytoplasm, and inconspicuous nucleoli on the right side and the adenocarcinoma component with irregular glands and severe cytological atypia on the left side. **C** Chromogranin A immunoreactivity; note the faint but diffuse staining of the peripheral rim of the cytoplasm of small cells. **D** Immunoreactivity for synaptophysin; note the diffuse and intense staining of the cytoplasm of small cells.

# Πρόγνωση και Πρόβλεψη

- **Low-stage NET:** Μέση επιβίωση 24,6 έτη (≠21 έτη παχύ έντερο)
- **Low-grade NET:** Μέση επιβίωση 30 έτη (≠12 έτη παχύ έντερο)
- **Ορθοκολικό NETG3:** Μικρότερη επιβίωση συγκριτικά με άλλες ανατομικές εντοπίσεις
- **NECs:** Δυσοίωνη πρόγνωση και άμεση συσχέτιση επιβίωσης με Ki-67



- **NECs με Ki-67<55%**→ μέση συνολική επιβίωση 25,4 μήνες (υπόλοιποι ασθενείς 5,3 μήνες)
- **MiNENs:** Η πρόγνωση για τα MiNEN με NEC εξαρτάται από το στάδιο και το Ki-67 του NEC

Ορθοκολικό MiNEN→ 12,2 μήνες

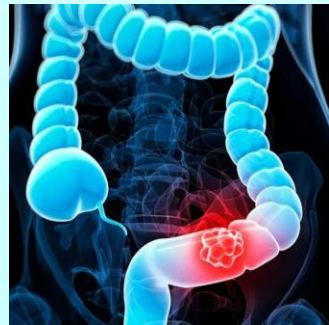
MiNEN λοιπού ΓΕΣ: 13,2 μήνες

Λόγω της πιθανής ανταπόκρισης στη ΧΜΘ με πλατίνα, η παρουσία ακόμη και πολύ μικρής συνιστώσας SCNEC θα πρέπει να αναφέρεται στη ιστολογική έκθεση.



# Σημαντικά Στοιχεία Παθολογοανατομικής Έκθεσης

- Μέγεθος όγκου
- Βάθος διήθησης
- Εγχειρητικά όρια παρασκευάσματος
- Βαθμός κακοήθειας του όγκου
- Λεμφαγγειακή διασπορά
- Διήθηση λεμφαδένων
- Αριθμός μιτώσεων
- Δείκτης Ki-67
- Παρουσία νεκρώσεων



# TNM staging of well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract

## Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours of the Gastrointestinal Tract

### Rules for Classification

This classification system applies to well-differentiated neuroendocrine tumours (carcinoid tumours and atypical carcinoid tumours) of the gastrointestinal tract, including the pancreas. Neuroendocrine tumours of the lung should be classified according to criteria for carcinoma of the lung. Merkel cell carcinoma of the skin has a separate classification.

High-grade (Grade 3) neuroendocrine carcinomas are excluded and should be classified according to criteria for classifying carcinomas at the respective site.

## Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours (G1 and G2) – Gastric, Jejunum/Ileum, Appendix, Colonic, and Rectal

### Regional lymph nodes

The regional lymph nodes correspond to those listed under the appropriate sites for carcinoma.

### TNM Clinical Classification

#### Stomach

##### T – Primary Tumour

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- T1 Tumour invades mucosa or submucosa and 1 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour invades muscularis propria or is more than 1 cm in greatest dimension
- T3 Tumour invades subserosa
- T4 Tumour perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs or adjacent structures

#### Note

For any T, add (m) for multiple tumours.

##### N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

##### M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis
  - M1a Hepatic metastasis only
  - M1b Extrahepatic metastasis only
  - M1c Hepatic and extrahepatic metastases

### Stage

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2,T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

### TNM Clinical Classification

#### Duodenal/Ampullary Tumours

##### T – Primary Tumour

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- T1 *Duodenal:* Tumour invades mucosa or submucosa and 1 cm or less in greatest dimension  
*Ampullary:* Tumour 1 cm or less in greatest dimension and confined within the sphincter of Oddi
- T2 *Duodenal:* Tumour invades muscularis propria or is more than 1 cm in greatest dimension  
*Ampullary:* Tumour invades through sphincter into duodenal submucosa or muscularis propria, or more than 1 cm in greatest dimension
- T3 Tumour invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue
- T4 Tumour perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs

#### Note

For any T, add (m) for multiple tumours.

##### N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

##### M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis
  - M1a Hepatic metastasis only
  - M1b Extrahepatic metastasis only
  - M1c Hepatic and extrahepatic metastases

### Stage

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2,T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

## TNM Clinical Classification

### Colon and Rectum

#### T – Primary Tumour

- TX Primary tumour cannot be assessed  
T0 No evidence of primary tumour  
T1 Tumour invades lamina propria or submucosa or is no greater than 2 cm in size  
    T1a Tumour less than 1 cm in size  
    T1b Tumour 1 or 2 cm in size  
T2 Tumour invades muscularis propria or is greater than 2 cm in size  
T3 Tumour invades subserosa, or non-peritonealized pericolic or perirectal tissues  
T4 Tumour perforates the visceral peritoneum or invades other organs

#### Note

For any T, add (m) for multiple tumours.

#### N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed  
N0 No regional lymph node metastasis  
N1 Regional lymph node metastasis

#### M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis  
M1 Distant metastasis  
    M1a Hepatic metastasis only  
    M1b Extrahepatic metastasis only  
    M1c Hepatic and extrahepatic metastases

## pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

#### pM – Distant Metastasis\*

- pM1 Distant metastasis microscopically confirmed

#### Note

\* pM0 and pMX are not valid categories.

#### Stage

Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

# Βιβλιογραφία

1. Who Classification of Tumours, 5<sup>th</sup> Edition, Digestive System Tumours, Lyon, 2019.
2. Eindi G., Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework from neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018. Dec;31(12):1770-86.
3. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):437-47.
4. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. Emilio Bertani, Davide Ravizza, Massimo Milione, et al. *Cancer Treatment Reviews* 66(2018):45-55.
5. Heetfeld M., Chougnat CN, Duensing A, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug;22(4):657-64.
6. Mills SE, Allen MS Jr, Cohen AR. Small cell undifferentiated carcinoma of the colon, A clinicopathological study of five cases and their association with colonic adenomas. *Am J Surg Pathol*. 1983 Oct;7(7):643-51.



Σας ευχαριστώ...