

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Перегородиев И.Н.¹, Харбедия Е.Х.¹, Бохян В.Ю.¹, Делекторская В.В.¹, Козлов Н.А.¹,
Мелконян Г.Г.², Стилиди И.С.¹

СМЕШАННАЯ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ-НЕНЕЙРОЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ (MiNEN) ЖЕЛУДКА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Минздрава России, 115478, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», 129336, Москва, Россия

По данным последней классификации нейроэндокринных неоплазий (НЭН) ВОЗ от 2022 г., под термином MiNENs понимаются смешанные эпителиальные новообразования, в которых нейроэндокринный компонент сочетается с ненеурэндокринным, при этом каждый из них подтверждается морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием. Ненеурэндокринный компонент подразумевает под собой не только аденокарциному, но и другие гистологические типы карцином, например плоскоклеточный рак. Нейроэндокринный компонент может быть представлен не только нейроэндокринным раком, но и высокодифференцированной опухолью (НЭО). Также для НЭН желудка выделены такие подгруппы MiNENs, как *Mix-adenocarcinoma-NEC* (смешанная аденокарцинома-НЭР, в которую входит как мелкоклеточный, так и крупноклеточный НЭР) и *Mix-adenocarcinoma-NET* (смешанная аденокарцинома-НЭО). MiNENs представляет собой крайне редко встречающееся заболевание. Доступные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев MiNENs нейроэндокринный компонент представлен высокоагрессивными низкодифференцированными НЭР. В основе терапии лежат принципы лечения НЭР. Говорить о точных эпидемиологических данных, прогнозе течения заболевания и утвержденных алгоритмах лечения не представляется возможным ввиду вышеперечисленных причин.

Ключевые слова: нейроэндокринная неоплазия; MiNENs; MANEC; клинический случай; онкология.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Харбедия Е.Х., Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Козлов Н.А., Мелконян Г.Г., Стилиди И.С. Смешанная нейроэндокринная-ненеурэндокринная неоплазия (MiNEN) желудка. *Клиническая медицина*. 2022; 100(9–10):470–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-470-473>

Для корреспонденции: Перегородиев Иван Николаевич — e-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com

Peregorydiev I.N.¹, Kharbediya E.Kh.¹, Bokhyan V.Y.¹, Delektorskaya V.V.¹, Kozlov N.A.¹,
Melkonyan G.G.², Stilidi I.S.¹

MIXED NEUROENDOCRINE AND NON-NEUROENDOCRINE NEOPLASIA (MiNEN) OF THE STOMACH

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russia

²Hospital for War Veterans №3 Department of Healthcare of of Moscow, 129336, Moscow, Russia

From the latest WHO classification of neuroendocrine neoplasms (NENs), the term MiNENs refers to mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine tumors. A neuroendocrine component coexists with a non-neuroendocrine one in them. They are morphologically and/or immunohistochemically validated. The non-neuroendocrine component implicates adenocarcinoma, apart from other histological subtypes of carcinomas, such as squamous cell carcinoma. The neuroendocrine component can be represented by a high-grade tumour (HGNEC) in addition to neuroendocrine cancer. Gastric NENs also have subgroups of MiNENs such as mixed adenoneuroendocrine carcinoma (Mixed-adenocarcinoma-NEC), which includes both, small or large cell type, neuroendocrine carcinoma (NEC) and mixed adenoneuroendocrine tumor (Mixed-adenocarcinoma-NET). Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs) is a rare disease. Based on the available data, neuroendocrine component has a highly aggressive biological behaviour represented by a low-differentiated neuroendocrine tumor in the majority of MiNENs cases. The treatment is based on the principles of neuroendocrine tumour therapy. The foregoing shows that it is not possible to provide precise epidemiological data, prognosis and approve treatment strategies.

Keywords: neuroendocrine neoplasia; MiNENs; MANEC; clinical case; oncology.

Для цитирования: Peregorydiev I.N., Kharbediya E.Kh., Bokhyan V.Y., Delektorskaya V.V., Kozlov N.A., Melkonyan G.G., Stilidi I.S. Mixed neuroendocrine and non-neuroendocrine neoplasia (MiNEN) of the stomach. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; 100(9–10):470–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-470-473>

For correspondence: Ivan N. Peregorydiev — e-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Согласно последней классификации нейроэндокринных неоплазий ВОЗ, 5-я редакция которой вышла в свет в 2022 г., под термином MiNENs (Mixed Neuroendocrine Nonneuroendocrine Neoplasms — смешанная нейроэндокринная и ненейроэндокринная неоплазия) понимаются смешанные эпителиальные новообразования, в которых нейроэндокринный компонент сочетается с ненейроэндокринным, при этом каждый компонент подтверждается морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием. Эпителиальные новообразования, в состав которых входят как эндокринный, так и ненейроэндокринные опухолевые компоненты, описаны для многих локализаций.

Смешанные неоплазии, локализующиеся в ЖКТ, в 2010 г. были выделены ВОЗ в отдельную группу нозологий — MANEC (Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma — смешанная адено-нейроэндокринная карцинома) [1]. Каждый компонент смешанной опухоли в соответствии с разработанными критериями должен составлять не менее 30% от общей опухолевой массы. В 2017 г. ВОЗ для новообразований поджелудочной железы заменила термин MANEC на MiNENs, сохранив при этом 30% порог, который должен составлять тот или иной компонент в общей опухолевой массе. Терминологически экзокринный компонент был заменен на более «всеобъемлющий» ненейроэндокринный (включающий не только аденокарциному, но и другие гистологические типы, например плоскоклеточные и саркоматоидные опухоли), а термин «карцинома» был заменен на «неоплазию», это означало, что нейроэндокринный компонент может быть представлен не только раком, но и высокодифференцированной опухолью. Достаточно быстро, в 2019 г., применение данного определения — MiNENs — было экстраполировано в классификации ВОЗ на опухоли всей гастроэнтеропанкреатической локализации [2]. Термин MiNENs по сравнению с MANEC более точно отражает спектр морфологической гетерогенности, возможных комбинаций нейроэндокринного и ненейроэндокринного компонентов опухоли, что во многом определяется локализацией опухоли [3].

В 2022 г. в классификацию нейроэндокринных опухолей (НЭО) эксперты ВОЗ внесли некоторые уточнения в понятие смешанных опухолей. В частности, для нейроэндокринных неоплазий желудка выделены такие подгруппы MiNENs, как Mix-adenocarcinoma-NEC (смешанная аденокарцинома-НЭР (нейроэндокринный рак), в которую входит как мелкоклеточный, так и крупноклеточный НЭР) и Mix-adenocarcinoma-NET (смешанная аденокарцинома-НЭО). Также следует отметить, что принцип 30% порога, который должен составлять тот или иной компонент в общей опухолевой массе, оставлен только для опухолей, локализующихся в ЖКТ. Для MiNENs других локализаций при постановке диагноза значение имеет наличие морфологически подтвержденных двух различных компонентов опухоли без учета доли каждого из них.

Отмечается, что сам по себе термин MiNENs скорее описывает концептуальную группу нозологий, чем конкретный диагноз [4].

MiNENs в определении ВОЗ 2017/2019/2022 гг. представляется крайне редко встречающимся диагнозом. По данным регистра Surveillance of Rare Cancers in Europe, частота встречаемости данной нозологической формы в 2008 г. составила менее 0,01 на 100 000 населения [5]. В международной литературе упоминания о MiNENs встречаются исключительно как в публикациях по клиническим случаям и небольшим ретроспективным группам пациентов. Ввиду вышеперечисленных причин говорить о точных эпидемиологических данных, прогнозе течения заболевания и утвержденных алгоритмах лечения не представляется возможным.

Основываясь на доступных данных, ограниченных и противоречивых, можно говорить о том, что в большинстве случаев MiNENs нейроэндокринный компонент представлен высокоагрессивными низкодифференцированными формами НЭР. Вследствие чего в основе терапии лежат принципы лечения НЭР [6, 7]. В прочих случаях, когда ненейроэндокринный компонент доминирует и/или представлен более агрессивной гистологической формой, ряд клиницистов предпочитает лечебные подходы по лечению аденокарциномы той или иной локализации [6]. Следует отметить, что на сегодняшний день нет рандомизированных проспективных исследований, доказывающих правомочность данных подходов.

Патогенез MiNENs остается темой для дебатов в среде патологов и клиницистов. Сегодня существуют три основные патогенетические теории: первая говорит о том, что эндокринный и ненейроэндокринный компоненты развиваются независимо, синхронно или метахронно — из разных клеток предшественников, и в последующем «сливаются» [8]. Вторая теория гласит, что оба компонента возникают из общих плюрипотентных стволовых клеток предшественников, которые приобретают бифенотипическую дифференцировку в процессе канцерогенеза. Третья теория предполагает общее моноклональное происхождение двух компонентов, но выдвигает гипотезу о том, что нейроэндокринная дифференцировка развивается из изначально ненейроэндокринного клеточного фенотипа путем прогрессирующего накопления молекулярных/генетических поломок.

Клинический случай

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратился мужчина, 52 года, которому по месту жительства в одном из центральных регионов Российской Федерации был выставлен диагноз «рак желудка». По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) опухоль бляшковидной формы локализовалась в теле желудка, диаметр ее составлял около 2 см, глубина инвазии — мышечный слой стенки желудка, морфологически — умеренно дифференцированная аденокарцинома. При компьютерной томографии (КТ) трех зон с контрастным усилением признаков отдаленной распространенности опухолевого процесса нет, подозрение на метастатически измененные парагастральные лимфатические узлы. В последующем выполнена стадирующая лапароскопия, при которой признаков диссеминации опухолевого процесса не об-

наружено. Взятые на исследование парагастральные лимфатические узлы — при гистологическом исследовании в двух лимфатических узлах обнаружены метастазы аденокарциномы. Пациенту выставлен клинический диагноз «рак желудка, cT2N1M0 (cyr-)». В рамках перитерапевтического лечения проведено 4 курса химиотерапии по схеме FLOT. Лечение было перенесено без выраженной химиотерапевтической токсичности. Для последующего хирургического лечения пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При пересмотре гистологических препаратов с места жительства в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в слизистой оболочке желудка было обнаружено разрастание тубулярной аденокарциномы, а в лимфоузлах — метастазы нейроэндокринной опухоли G1. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациент был дообследован: выполнена ЭГДС с эндосонографией и биопсией — на границе субкардиального отдела и верхней трети тела желудка в проекции малой кривизны была обнаружена бляшкоподобная опухоль вытянутой формы, на широком основании, с гиперемированной разрыхленной поверхностью, размерами 1,5–2,0 см в диаметре, плотная и неподвижная при инструментальной пальпации, глубина инвазии — мышечный слой. В свою очередь, при гистологическом исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка была выявлена нейроэндокринная опухоль. При иммуногистохимическом исследовании нейроэндокринная дифференцировка опухоли была подтверждена, индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67) составил 2%. Также было отмечено, что в слизистой оболочке желудка вблизи опухоли располагались фокусы линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток. При КТ органов грудной и брюшной полостей, а также малого таза явных признаков метастатического процесса не выявлено. По результатам проведенного обследования пациенту выставлен клинический диагноз — ПМЗО (синхронные опухоли): 1) аденокарцинома желудка cTxN0M0, 2) НЭО тела желудка G1 (Ki-67 — 2%) cT2N1Mx. Состояние после диагностической лапароскопии, биопсии парагастральных л/узлов, 4 курсов FLOT (08–12.2021). Больной был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, по результатам которого принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме гастрэктомии, лимфодиссекции D2.

Послеоперационный период протекал без особенностей. При исследовании операционного материала гастрэктомии было обнаружено, что опухоль желудка имеет смешанную дифференцировку и представлена доминирующим компонентом НЭО и меньшим компонентом тубулярной аденокарциномы (тип по Lauren — неклассифицируемый) с инвазией в мышечный слой стенки желудка, умеренным лечебным патоморфозом (Mandard — TRG-3), сосудистой инвазией, отсутствием метастазов в 16 исследованных лимфоузлах (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). С целью уточнения линии дифференцировки диморфной опухоли желудка было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами

к хромогранину А (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) и Ki-67 (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки). Индекс Ki-67 клеток эндокринного компонента опухоли составил 5%.

По результатам лечения пациенту выставлен диагноз: MiNEN тела желудка урT2N1(2/16) M0, V1, Pn0, L0, R0, III стадия (тубулярная аденокарцинома low grade + нейроэндокринная опухоль G2, Ki-67 — 5%). Состояние после диагностической лапароскопии, биопсии парагастральных л/узлов, 4 курсов FLOT (08–12.2021), гастрэктомии, лимфодиссекции D2. Больной повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме для решения вопроса о проведении адьювантной терапии — принято решение от дополнительного лечения воздержаться.

Таким образом, при работе с больными с диагнозом «рак желудка», у которых на этапе диагностики возникают сложности с получением однозначного морфологического заключения, либо в случае, когда морфологическая картина не соотносится с клиническим течением, нужно помнить о редких морфологических формах заболеваний. Так, точный гистологический диагноз будет являться залогом правильно выбранного алгоритма лечения. В свою очередь, при подозрении на MiNENs случай должен быть консультирован морфологом-экспертом из референс-центра по лечению пациентов НЭН ЖКТ.

Другим фактом, представляющим клинический интерес в данном случае, является то, что нейроэндокринный компонент в данной опухоли был представлен нейроэндокринной опухолью G2, Ki-67 — 5%, что случается редко и, в свою очередь, подтверждает правильность замены термина MANEC на MiNENs.

Обсуждение

В настоящее время в мировой литературе, касающейся MiNENs, представлены публикации клинических случаев и анализ ретроспективных серий пациентов. В подавляющем большинстве случаев представленные когорты больных объединяют в себе различные локализации опухолевого процесса, морфологические характеристики, стадии заболевания. Все это существенно усложняет выработку общепринятого подхода по ведению данной категории пациентов.

В большинстве случаев степень агрессивности MiNENs определяется нейроэндокринным опухолевым компонентом, который в 90% случаев представлен низкодифференцированным нейроэндокринным раком.

Одним из «слабых мест» в диагностике MiNENs является первичная биопсия, которая зачастую бывает неточной, что связано с рядом факторов: небольшим объемом опухолевой ткани, получаемой при гастроскопии (если же речь идет о биопсии метастатического очага, то, как правило, он представлен только одним компонентом опухолевой ткани), невозможностью точно определить процентное соотношение эндокринного и не-нейроэндокринного компонентов.

В случае, если имеет место наличие отдаленных проявлений заболевания, необходимо брать биопсийный материал не только из первичной опухоли, но и из метастаза. Причиной этому является то, что опухолевый

компонент в метастазах может отличаться от доминирующего компонента в первичной опухоли. Понимание морфологической характеристики метастатического проявления может быть полезно в следующих случаях: при наличии синхронных отдаленных метастазов, при прогрессировании заболевания после ранее проведенного радикального лечения, при стабильной на фоне лечения первичной опухоли, но активно растущих отдаленных метастазах.

В настоящее время хирургия остается методом выбора для пациентов с потенциально курабельным опухолевым процессом. Также место хирургического метода есть у диссеминированных больных с осложненным характером течения заболевания. Около трети пациентов, получивших хирургическое пособие, в дальнейшем проходят химиотерапевтическое лечение. Использование подхода адьювантной/неоадьювантной химиотерапии для снижения риска рецидива нейроэндокринного компонента не нашел подтверждения в рандомизированных исследованиях по периоперационному лечению НЭН Grade II/III [8]. Следует отметить, что международные рекомендации по лечению MiNENs практически отсутствуют и фактически представлены только рекомендациями Европейского общества по лечению НЭО и NCCN (ENETs, NCCN [7, 9]).

MiNENs остается недостаточно изученной формой опухоли, что связано со сложностями морфологической трактовки, ограниченными возможностями при исследовании биопсийного материала, ограниченностью клинических рекомендаций, отсутствием рандомизированных исследований. В силу отсутствия доказательной базы по ведению пациентов с MiNENs каждый клинический случай должен обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме, а выбор тактики лечения основываться на лечении доминирующего и более злокачественного компонента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bosman, F.T.; Carneiro, F.; Hruban, R.H.; Theise, N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France. 2010:417.
2. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tu-

mours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. DOI: 10.1111/his.13975

3. La Rosa S., Sessa F., Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2016;27(4):284–311. DOI: 10.1007/s12022-016-9432-9.
4. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2022;33(1):115–154. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2
5. [Electronic resource]. URL: <http://www.rarecare.eu/>
6. La Rosa S., Marando A., Sessa F., Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal Tract: *An Update. Cancers (Basel)*. 2012;4(1):11–30. DOI: 10.3390/cancers4010011
7. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E., Raymond E., Wiedenmann B., Niederle B., Sedlackova E., Toumpanakis C., Anlauf M., Cwikla J.B., Caplin M., O'Toole D., Perren A. Vienna consensus conference participants. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–94. DOI: 10.1159/000443172
8. Bazerbachi F., Kermanshahi T.R., Monteiro C. Early precursor of mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract: histologic and molecular correlations. *Ochsner J.* 2015;15(1):97–101.
9. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

Поступила 25.07.2022

Информация об авторах / Information about the authors

Перегорodieв Иван Николаевич (Peregorydiev Ivan N.) — канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Харбедия Елизавета Хвичевна (Kharbediya Elizaveta Kh.) — ординатор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-9315-8573>

Бохян Ваган Юрикович (Bokhyan Vahan Y.) — д-р мед. наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Делекторская Вера Владимировна (Delektorskaya Vera V.) — д-р мед. наук, заведующая отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Козлов Николай Александрович (Kozlov Nikolay A.) — канд. мед. наук, врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Мелконян Георгий Геннадьевич (Melkonyan Georgiy G.) — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии ДПО РМАНПО, главный врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0001-7234-4185>

Стилиди Иван Сократович (Stilidi Ivan S.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0493-1166>