

2020年3月度キャンサーボード特別講演トピックス

特別講演 病理診断学 平林 健一先生
膵・消化管神経内分泌腫瘍の病理診断と新WHO分類

神経内分泌腫瘍とは、神経内分泌細胞由来の腫瘍の総称である。

膵・消化管神経内分泌腫瘍の頻度は10万人に6.42人と稀少である。その由来は70%が後腸（結腸直腸）、前腸（食道・胃・十二指腸）26%、中腸（空腸・回腸・虫垂）4%である。

Ito T et al. J Gastroenterol 2015;50:58–64.

ホルモン症状の有無により機能性と非機能性に分類される。

神経内分泌腫瘍は Neuroendocrine neoplasm (NEN) と総称され、その中には Neuroendocrine tumor (NET) と Neuroendocrine carcinoma (NEC) が含まれる。

NETは以前、「カルチノイド」と呼ばれたものが含まれ、低悪性度腫瘍で小型類円形の核と好酸性の細顆粒状細胞質を特徴とし、リボン状、索状、シート状増殖が見られる。

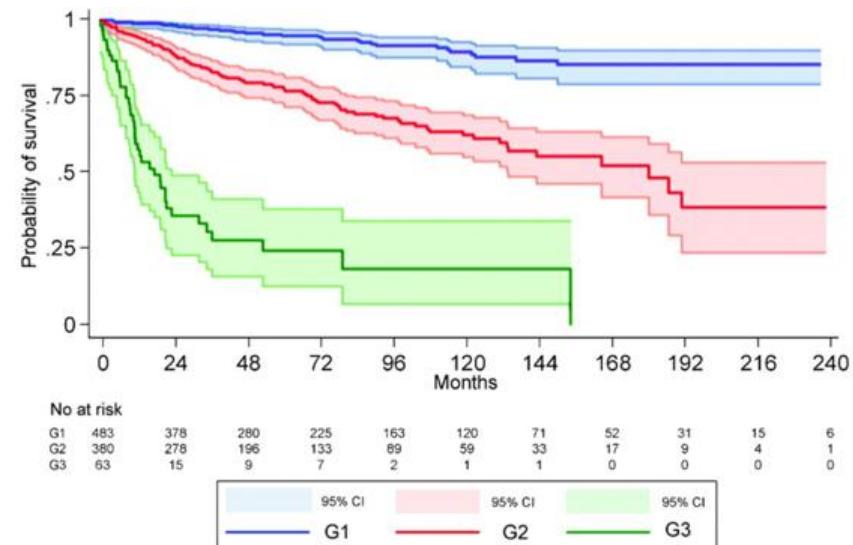
NECは高度異型を示す高悪性度腫瘍で、小細胞型・大細胞型に分類される。

神経内分泌腫瘍の名称は WHO2010 分類と各癌取扱い規約と以下のように対応していた。

WHO分類	NET G1, G2	NEC
癌取扱い規約	食道（第11版）	NET G1, G2
	胃（15版）	カルチノイド腫瘍
	大腸（9版）	カルチノイド腫瘍
	膵臓（7版）	NET G1, G2
	胆道（6版）	NET G1, G2

WHO2010 分類では NEN は Ki-67 index と Mitosis にて、NET G1, NET G2, NEC G3 に分類されていた。

WHO2010 分類別の予後は以下の通りであった。



Rindi G et al. J Natl Cancer Inst. 2012;104(10):764–777.

ちなみに WHO2017/2019 分類では、Neuroendocrine neoplasms (NENs) は最も陽性率の高い “hot spot” を最低 500 細胞カウントする方法が用いられている。SSTR (Somatostatin Receptor) はソマトスタチンアナログ製剤やソマトスタチン受容体シングラフィーの標的分子で、NET で高発現している (NEC は陰性が多い)。

WHO2010 分類には、形態的には NET だが、Ki-67 が 20%を超えたとするだけで NEC としてよいか? NET-G3 とすべきではないのか? という問題があった。

2020年3月度キャンサーボード特別講演トピックス

現在ではNETとNECは異なる腫瘍と認識されている。遺伝子発現に関しても以下のようないがる。

	Small cell NEC	Large cell NEC	NET
KRAS	25%	33%	0%
p16	11%	50%	0%
p53	100%	90%	0%
Rb	89%	60%	0%
Bcl-2	100%	50%	18%
DAXX/ATRX	0%		45%

Yachida S, et al. The American journal of surgical pathology 2012;36:173-84.

分子学的な観点から考えても、NETとNECそもそもの発生母体が異なると推測される。

一般的にNETは予後良好で、NECは予後不良と大きく予後が異なる。そして抗腫瘍薬に関しても、NETにはソマトスタチナログ、エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾシンが使用されるが、NECには小細胞肺癌の治療に用いるプラチナ系薬剤とエトポシドまたはイリノテカンの併用療法が使用される(肺・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版)。上記のように予後および治療方針が大きく異なるため、NET-G3とNECを鑑別することは重要であった。

それらをふまえ、WHO2017/2019分類では、Neuroendocrine neoplasms (NENs)は以下のように分類されている。

Terminology	Differentiation	Grade	Ki67 index	Mitotic rate (mitoses/2 mm ²)
NET, G1		Low	<3%	<2
NET, G2	Well differentiated	Intermediate	3-20%	2-20
NET, G3		High	>20%	>20
NEC, small cell type	Poorly differentiated	High	>20%	>20
NEC, large cell type		High	>20%	>20
MiNEN	Well to poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

WHO2010分類のMANEC(mixed adeno-neuroendocrine carcinoma)はMiNEN(Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm)と変更された。MiNENは神経内分泌腫瘍と非神経内分泌腫瘍が混在する腫瘍で、それぞれの成分が30%以上あるものであり、神経内分泌腫瘍成分のほとんどはNECであるが、非神経内分泌腫瘍成分のものは消化管では腺癌がほとんどであり、肺臓では腺癌、腺房細胞癌などである。

まとめ

- ▶ WHO2017/2019分類ではGEP-NENの分類が変更された
→ NET (G1, G2, G3), NEC, MiNEN
- ▶ NETとNECはKi67 index, 核分裂数だけでは決定できない
- ▶ NETとNECは形態的・分子学的手法により鑑別する
- ▶ NETとNECでは予後・治療法が異なりその鑑別は重要である