

# 2020年3月度がん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。

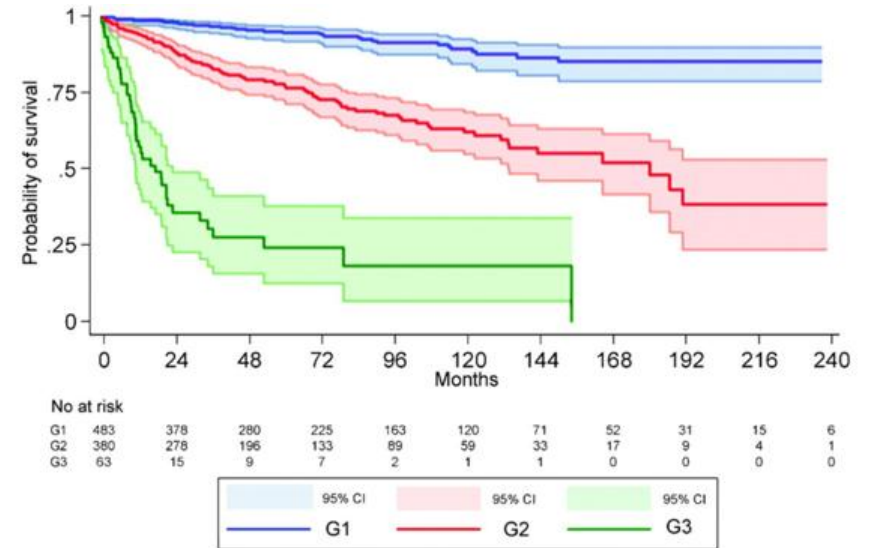
NEC は高度異型を示す高悪性度腫瘍で、小細胞型・大細胞型に分類される。

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

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

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チ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 としてよいのか？NET-G3 とすべきではないのか？という問題があった。

# 2020年3月度がんサード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違いがある。

	Small cell NEC	Large cell NEC	NET
<i>KRAS</i>	25%	33%	0%
p16	11%	50%	0%
p53	100%	90%	0%
Rb	89%	60%	0%
Bcl-2	100%	50%	18%
<i>DAXX/ATRX</i>	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 にはソマトスタチンアナログ、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(膵・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 <sup>2</sup> )
NET, G1	Well differentiated	Low	<3%	<2
NET, G2		Intermediate	3-20%	2-20
NET, G3		High	>20%	>20
NEC, small cell type	Poorly differentiated	High	>20%	>20
NEC, large cell type			>20%	>20
<i>MINEN</i>	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、膵臓では腺癌、膵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