

# FORTBILDUNG

Entscheidende Basis für prognostische und therapeutische Aussagen

## Pathologie Neuroendokriner Neoplasien

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) werden in hoch differenzierte Tumoren (NET) und wenig differenzierte Karzinome (NEC) eingeteilt. Leider werden NEN in unterschiedlichen Organen nach verschiedenen Systemen klassifiziert, wobei ähnliche Namen unterschiedlich gebraucht werden. In den letzten Jahren haben sich die Therapie-Optionen von hoch differenzierten NET stark vermehrt und verbessert. Um sich zwischen der Vielzahl der Therapie-Optionen bestmöglich zu entscheiden, ist eine genaue Klassifikation, Vorhersage der Prognose sowie, falls möglich, eine Voraussage eines Therapie-Ansprechens entscheidend. Die Gewebs-Untersuchung durch die Pathologie legt hier eine entscheidende Basis.



Prof. Dr. med.  
Aurel Perren  
Bern



PD Dr. med. A.M.  
Schmitt Kurrer  
Bern



Dr. Ilaria Marinoni  
Bern

Les néoplasies neuroendocrines (NEN) sont classées en tumeurs hautement différenciées (NET) et en carcinomes peu différenciés (NEC). Malheureusement, les NEN sont classées dans de différents organes selon des systèmes différents, avec des noms similaires utilisés différemment. Au cours des dernières années, les options de traitement des NET hautement différenciés ont considérablement augmenté et se sont améliorées. Afin de prendre la meilleure décision possible entre la multitude d'options de traitement, une classification précise, un pronostic et, si possible, une prédiction de la réponse au traitement sont cruciaux. L'examen des tissus par pathologie fournit ici une base décisive.

### Nomenklatur und WHO-Klassifikation

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind durch Eigenschaften von Neuronen (neurosekretorische Granula) und die Fähigkeit einer Hormonproduktion definiert. Beim Grossteil der neuroendokrinen Neoplasien handelt es sich um epitheliale Tumoren, nur die Phäochromozytome/Paragangliome haben einen neuro-ektodermalen Ursprung. NEN kommen in praktisch allen Organen vor, werden deshalb von unterschiedlichsten Organ-Spezialisten diagnostiziert, behandelt und benannt, was in einer heterogenen Nomenklatur resultiert. Die Nomenklatur im Gastro-Entero-Pankreatischen Bereich hat sich über die letzten Jahre am besten den neu entdeckten biologischen Erkenntnissen angepasst und wird deshalb hier am ausgedehntesten beschrieben (Tab.2). Problematisch und verwirrend ist der Gebrauch des Begriffs «neuroendokrines Karzinom» für biologisch unterschiedliche Entitäten. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Begriffe der unterschiedlichen Klassifikationen gegenübergestellt.

Der Begriff NEN umfasst zwei biologisch/konzeptionell komplett unterschiedliche Tumorgruppen: Neuro-endokrine Tumoren (NET) sind hoch differenziert, langsam progredient, gering

proliferierend und weisen genomisch eine geringe Anzahl von Mutationen auf. Diese NET entsprechen den von Oberndorfer im Dünndarm beschriebenen «Karzinoiden Tumoren» (1). Seit 2010 werden diese Tumoren aufgrund der organoiden Histo-Morphologie als hoch differenziert («well differentiated») bezeichnet. Hoch-differenzierte NET zeigen genetisch keine Verwandtschaft zu Adenokarzinomen der entsprechenden Organe. Davon klar abzugrenzen sind die wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinome (NEC). Bei diesen sehr aggressiven und hoch proliferativen NEC handelt es sich nicht um eine Transformation aus NET,

TAB. 1 Nomenklatur von NEN in unterschiedlichen Organen

	Neuroendokriner Tumor (NET)		Neuroendokrines Karzinom (NEC)
Differenzierung	Well differentiated		Poorly differentiated
Grading	G1/G2	G1/G2	G3
WHO 2017 (Pankreas) WHO 2010 (GI)	NET G1/G2 NET G1/G2	NET G3 NET G3*	SCC/LCNEC
WHO 2015 (Lunge)	Cd/atypical Cd <sup>+</sup>	atypical Cd	poorly differentiated endocrine carcinoma
WHO 2016 (UroGen)	wd endocrine tumor/wd endocrine carcinoma*		poorly differentiated endocrine carcinoma
WHO 2017 (HNO)	wd endocrine tumor/wd endocrine carcinoma*		poorly differentiated endocrine carcinoma
WHO 2000 (GI-Pancreas)	wd endocrine tumor/wd endocrine carcinoma*		

\* Die Kriterien für eine Klassifikation als atypisches Cd sind ähnlich, jedoch nicht Deckungsgleich mit den Kriterien für eine Grading G2  
\* Der Begriff «carcinoma» steht hier für das Vorliegen von Metastasen und nicht für die Differenzierung

sondern (häufig) um eine Transformation aus einem Adeno-Karzinom des entsprechenden Organs. Deshalb findet man histologisch oft Adenokarzinom-Reste oder entsprechende Vorläuferläsionen. Genomische Untersuchungen von NEC zeigen die von Adenokarzinomen bekannten Driver-Mutationen, wobei meist zusätzliche Mutationen in Rb oder P53 vorliegen (2). Bei der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 ging man noch davon aus, dass alle hochproliferativen NEN G3 (Ki-67 > 20%) zu dieser Kategorie von NEC zählen. In den folgenden Jahren hat es sich jedoch gezeigt, dass auch neuroendokrine Tumoren selten, insbesondere im lange andauernden Verlauf, hoch proliferativ sein können. Deshalb wurde 2017 der Begriff des NET G3 eingeführt (3): diese NET G3 sind ebenfalls aggressiv, liegen prognostisch zwischen NET G2 und echten NEC, könnten aber auf andere Therapien als NEC ansprechen. Auch wenn diese Unterscheidung bisher lediglich für pankreatische NEN nach WHO gültig ist, wird die Klassifikation bei der nächsten Edition der Gastrointestinalen NET angepasst werden. Die Einführung dieser neuen Einteilung ermöglicht es, in den kommenden Jahren klinische Studien zur Therapie dieser seltenen Entität der NET G3 durchzuführen.

### Aufarbeitung durch den Pathologen

Bei Biopsaten steht die Diagnosestellung sowie die Unterscheidung zwischen NET und NEC im Vordergrund. Bei einer am Biopsat erstellten Gradierung besteht aufgrund der Möglichkeit eines sogenannten «sampling error» das Risiko einer Unter-Gradierung (4), jedoch sollten NET von NEC unterschieden werden können. An Resektaten wird wie bei allen malignen Tumoren eine TNM-Stadieneinteilung vorgenommen.

Aufgrund von morphologischen Kriterien identifiziert der Pathologe eine NEN; die Diagnose wird durch die Bestimmung der neuroendokrinen Marker Synaptophysin und Chromogranin A bestätigt. Die Systematische Anwendung dieser Zusatzuntersuchungen dürfte einen Faktor der beschriebenen Inzidenz-Zunahme von NET darstellen (Abb. 1).

Bei proliferativ aktiven NEN ist die Bestimmung der Differenzierung wichtig. Hoch differenzierte NET weisen ein neuroendokrines (organoides/trabekuläres/azinäres) Wachstumsmuster und ein Pfeffer- und Salz-Chromatin auf. Im Gegensatz dazu wachsen wenig differenzierte NEC infiltrativ, solide, manchmal mit Pseudorosetten und können kleine Adenokarzinom-Komponenten aufweisen. Während kleinzellige NEC hochgradig atypische Kerne mit Eindellungen aufweisen, können grosszellige NEC prominente Nukleolen zeigen. Ist die morphologische Unterscheidung zwischen einem NET und einem NEC unklar, können immunhistochemische Zusatzuntersuchungen (DAXX/ATRX/P53/Rb) als genetische Surrogat-Marker oder genomische Panel-Untersuchungen hinzugezogen werden, um aufgrund der typischen Driver-Mutationen zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden (2) (Abb. 2).

Zur Gradierung wird der mitotische Index (Mitosen/2 mm<sup>2</sup>) und der Ki-67 Index in Prozent erfasst (5). Bei Diskrepanz muss zuerst die Qualität beider Untersuchungen hinterfragt werden, bei Bestehen der Diskrepanz erfolgt die Gradierung aufgrund des höheren Wertes. Zusätzlich zur Gradierung wird die Angabe des Ki-67 Wertes im Bericht empfohlen (6), da insbesondere der Grad G2 mit 3–20% Ki-67 sehr breit gestreut ist. Das Risiko eines Rezidives scheint linear mit steigendem Ki-67-Index zu steigen (1% Ki-67 entspricht einer um 2% erhöhten Rezidiv-Rate bei PanNET) (7) (Tab. 2).

TAB. 2 Nomenklatur von NEN in Organen					
	Gradierung	Ki-67	Mitosen	Differenzierung	Mutationen
NET	G1	<3%	<2	hoch	DAXX, ATRX, MEN1, SETD2, ATM ... mTOR pathway
NET	G2	3–20%	2–10		
NET	G3	>20%	>10		
NET	G3	>20%	>10	gering	P53, RB

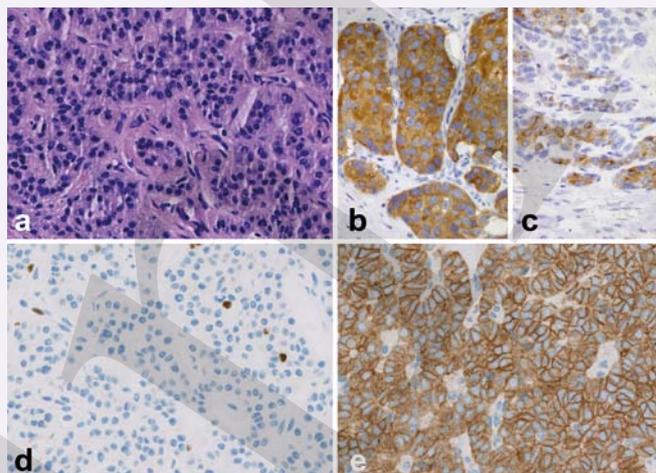


Abb. 1: Diagnose eines NET

a: Organoides Wachstum in Nestern, b: Positivität für Synaptophysin (alle Tumorzellen), c: Positivität für Chromogranin-A (Teil der Tumorzellen), d: Proliferationsrate von 1% entsprechend NET G1 (Ki-67), e: Starke Expression des Somatostatinrezeptors 2a

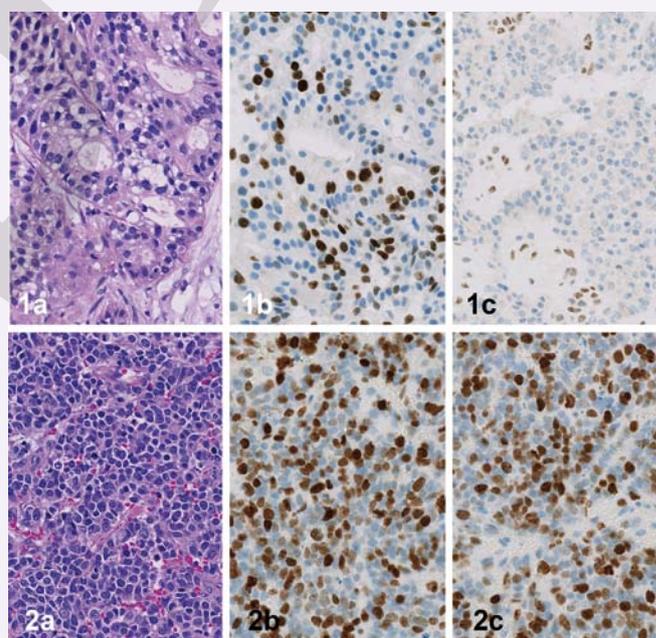


Abb. 2: Pankreatische NEN G3

**NET G3** 1a: Organoide Morphologie, zahlreiche Mitosen (HE). 1b: Proliferationsrate in Ki-67 von 30%. 1c: Immunhistochemischer Verlust von ATRX (nicht neoplastische Kerne bleiben positiv) als Marker einer ATRX-Mutation  
**2 NEC** a: Solides Wachstum, grosse Zellen eines grosszelligen NEC (HE). b: Proliferationsrate in Ki-67 von 70%. c: Überexpression von p53 als Marker einer p53 Mutation

Für hoch differenzierte GEP-NET gibt es separate UICC/AJCC TNM-Stadien, welche weitestgehend die ENETS-Stadieneinteilung übernommen haben. Die Stadieneinteilung der NEC sowie der gemischten neuroendokrinen-nicht neuroendokrinen Karzino- me beruht auf der Einteilung der entsprechenden Adenokarzi- nome (8).

Als zusätzlicher Marker wird bei Resektaten die Bestimmung des Somatostatin-Rezeptors-2 empfohlen, da dieses Wissen die Beur- teilung einer entsprechenden negativen Rezeptor-Bildgebung erleichtert (6). In Abhängigkeit der klinischen Situation kön- nen spezifische Hormone nachgewiesen werden, in der Situation eines CUP-NET kann die Bestimmung der Transkriptionsfaktoren TTF-1 (Lunge, Schilddrüse), CDX-2 (Ileum) und Isl1 (Pankreas) Hinweise auf die Lokalisation des Primarius geben (9).

### Genomik und organabhängige Unterschiede

Unterschiedliche Ansprechraten auf medikamentöse Therapien in Abhängigkeit des Ursprungsorgans haben schon lange auf wich- tige biologische Unterschiede hingewiesen. Genomische Unters- uchungen von NET der Lunge, des Pankreas und des Ileums haben grosse Unterschiede ergeben. Diese Unterschiede auf Mutations- ebene hängen stark vom Ursprungsorgan ab, es finden sich jedoch auch innerhalb der jeweiligen Organe genetisch unterschiedli- che Gruppen (10). Allen NET gemeinsam ist eine sehr niedrige Mutationsrate verglichen mit Adenokarzinomen. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom hat mit häufigen RET-Mutationen einen klaren onkogenen Driver, und es kann mittels TKI behandelt wer- den. Phäochromozytome und Paragangliome zeigen entweder einen Pseudo-Hypoxie-, einen Kinase-Signal- oder einen Wnt-Sig- nal-Phänotyp (11). Ileale NET weisen fast keine rekurrierenden

Gen-Mutationen auf, können jedoch aufgrund von Methylierungs- mustern und in Abhängigkeit vom Verlust des Chromosoms 18 in zwei genomische Formen mit unterschiedlichem Verlauf unterteilt werden (12). Pankreas-NET und Lungen-NET haben beide eine hohe Rate von Mutationen in Genen, welche für die Chromatin- Organisation wichtig sind, wobei unterschiedliche Gene in beiden Organen betroffen sind. Innerhalb von Pankreas-NET sind geno- misch die Gruppen DNA-Reparatur, mTOR-Signalweg, Telomer- Pathologie und Chromatin-Modifikation beschrieben (13). Da epigenetische Veränderungen für diese NET sehr wichtig erschei- nen, könnten neue epigenetische Therapie-Optionen daraus fol- gen. Leider können aufgrund von fehlenden Behandlungsdaten diese zahlreichen genetischen Subtypen noch nicht mit Therapie- Ansprechen verglichen werden, solche Studien sollten bei allen kli- nischen Studien durchgeführt werden. Der interdisziplinäre Verein SwissNET ([www.swissnet.net](http://www.swissnet.net)) führt ein Register, in welchem sol- che Behandlungsdaten in der Schweiz erfasst werden können.

**Prof. Dr. med. Aurel Perren**

**PD Dr. med. Anja M Schmitt Kurrer**

**Dr. Ilaria Marinoni**

Institut für Pathologie der Universität Bern  
Murtenstrasse 31, 3008 Bern  
[aurel.perren@pathology.unibe.ch](mailto:aurel.perren@pathology.unibe.ch)

**Interessenskonflikt:** Dr. Ilaria Marinoni und Dr. Anja Schmitt Kurrer haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag de- klariert. Prof. Aurel Perren hat Vortragshonorare von Novartis und Ipsen. **Unterstützung:** Die Forschungsaktivitäten von Dr. Ilaria Marinoni (Epigenetik) und Prof. Aurel Perren (Rolle von DAXX) in endokrinen Pankreastumo- ren wurden vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (PMP- DP3\_164484/1 und 310030\_144236)

#### Take-Home Message

- ◆ NET und NEC sind biologisch/genetisch komplett unterschiedlich: NET haben einen langsamen Verlauf und eine geringe Mutations-Last. NEC sind häufig entdifferenzierte Adenokarzinome, mit entsprechen- den Mutationen in Abhängigkeit des Ursprungsorgans und zusätzli- chen p53-/Rb-Mutationen.
- ◆ Es gibt zwei Arten von hoch proliferativen NEN: NET G3 und NEC G3
- ◆ Neben Gemeinsamkeiten zwischen NET wie der Expression von Somatostatin-Rezeptoren, finden sich in Abhängigkeit des Ursprungs- organs unterschiedliche Spektren mutierter Gene
- ◆ Die Stadieneinteilung von NET ist speziell, NEC-Stadien entsprechen denjenigen der entsprechenden Adenokarzinome

#### Messages à retenir

- ◆ Le NET et le NEC sont biologiquement/génétiquement complètement différents: les NET ont une évolution lente et une faible charge de mutations. Les NEC sont souvent des adénocarcinomes dé-différen- ciés, avec des mutations correspondantes dépendant de l'organe d'origine et des mutations supplémentaires de p53/Rb.
- ◆ Il existe deux types de NEN hautement prolifératifs: le NET G3 et le NEC G3
- ◆ En plus des similitudes auprès les NET tels que l'expression des récepteurs de la somatostatine, on trouve de différents spectres de gènes mutés, en fonction de l'organe d'origine
- ◆ La classification des stades de NET est spéciale, les stades de NEC sont similaires à ceux des adénocarcinomes correspondants

#### Literatur:

1. Oberndorfer, S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-32
2. Tang, LH et al., A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(9):1192-202
3. Klöppel, G et al. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: Introduction, in WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition 2017, IARC, Lyon
4. Jin, M et al. Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases. *J Am Soc Cytopathol* 2016;5(5):286-95
5. Rindi, G et al., TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401
6. Perren, A et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroen- docrinol* 2017;105(3):196-200
7. Panzuto, F et al. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012;96(1):32-40
8. Brierley, J.D. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons 2017
9. Schmitt, AM et al. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic en- docrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):420-5
10. Di Domenico, A et al. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer* 2017;24(9):R315-R334
11. Fishbein, L et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocyto- ma and paraganglioma. *Cancer Cell* 2017;31(2):181-93
12. Karpathakis, A et al. Prognostic Impact of Novel Molecular Subtypes of Small In- testinal Neuroendocrine Tumor. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):250-8
13. Scarpa, A et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017;543(7643):65-71