



SPOLEČNOST  
ČESKÝCH PATOLOGŮ

# Neuroendokrinní nádory trávicího traktu

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

**Tomáš Jirásek, Václav Mandys**

Oponenti: Markéta Hermanová, Ondřej Daum





# Neuroendokrinní nádory trávicího traktu

## DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Tomáš Jirásek, Václav Mandys

Oponenti: Markéta Hermanová, Ondřej Daum

### OBSAH

#### A. Úvod

#### B. Náležitosti formálního obsahu histopatologického nálezu

#### C. WHO klasifikace NEN trávicího ústrojí 2019

#### D. NEN jednotlivých orgánů

#### E. Literatura

#### F. TNM klasifikace NEN trávicího traktu

### A. Úvod

Přibližně po šesti letech od vydání první verze publikace „Doporučený postup pro histologické vyšetření neuroendokrinních nádorů trávicího traktu“ Společností českých patologů na přelomu let 2013/2014, předkládáme její nové a aktualizované vydání. Impulsem pro úpravu předchozího textu bylo vydání nové (v pořadí 5.) edice WHO klasifikace nádorů trávicího traktu v létě roku 2019. Tato klasifikace nahrazuje předchozí 4. vydání z roku 2010 a uvádí i pankreatické endokrinní nádory, jejichž klasifikace byla publikována samostatně již v roce 2017.

Nová WHO klasifikace (2019) používá pro celou skupinu označení neuroendokrinní nádory (NEN). Ve srovnání s předchozími vydáními z roku 2010 jsou zde uvedeny spíše menší úpravy v několika oblastech:

1. U histologicky diferencovaných neuroendokrinních tumorů (NET), jejichž grading je určován podle mitotické a proliferativní aktivity nádorových buněk, byl k původním NET G1 a NET G2 přiřazen NET G3, vykazující vyšší proliferativní a mitotickou aktivitu, než je arbitrárně stanovená hranice pro NET G2. Z důvodu srozumitelnosti i s ohledem na možné riziko záměny s karcinomem však doporučujeme v textu histologického nálezu použít označení nádoru zkratkou NET G3.
2. U neuroendokrinních karcinomů, které jsou definovány jako nízké diferencované neuroendokrinní nádory, výhradně grade 3, je vhodné používat pouze zkratku NEC, místo dříve používané zkratky NEC G3 (neuroendokrinní karcinomy G1 a G2 neexistují!), s možností doplnění malobuněčného typu tohoto nádoru - SCNEC, či velkobuněčného typu nádoru - LCNEC). Jedním z důvodů je i eliminace možné záměny NEC a NET G3.
3. Došlo k terminologické změně u smíšených nádorů: pro NEN s dvojitou histologickou strukturou je nově používáno označení smíšený neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádor (MiNEN). Důvodem je, že druhou komponentou nádoru (kromě neuroendokrinní) může být nejen adenokarcinom (stav zavedený WHO klasifikací v roce 2010, kdy

smíšené nádory byly označovány jako mixed adenoneuroendocrine carcinoma - MANEC), ale i karcinom acinární nebo dlaždicobuněčný.

4. Karcinoid z pohárkových buněk („goblet cell carcinoid“) byl ze skupiny NEN odstraněn a byl přesunut mezi adenokarcinomy s označením adenokarcinom z pohárkových buněk („goblet cell adenocarcinoma“).
5. Opět jsou uvedeny primární NEN jater, které nebyly ve WHO klasifikaci z roku 2010 zmíněny.
6. Upřesněn byl postup při histologickém gradingu NEN, včetně nádorů smíšených. Patrný je odklon od semikvantitativního stanovování proliferativního (Ki-67) indexu u NEN (zmíněno již ve WHO klasifikaci nádorů endokrinních orgánů v roce 2017). Proliferativní aktivita NEN se stanovuje podle procentuelního zastoupení nádorových buněk s Ki-67 jadernou pozitivitou. Hodnoceno má být nejméně 500 buněk v oblastech nádoru s nejvyšší pozitivitou (tzv. hotspots). Pokud není pro hodnocení k dispozici morfometrická analýza, je doporučeno nepoužívat „semikvantitativní“ hodnocení. Oblasti „hotspots“ se mají vizualizovat, vytisknout a následně manuálně stanovit počty pozitivních a negativních nádorových buněk. Mitotická aktivita NEN je definována jako počet mitóz na 2 mm<sup>2</sup> nádorové tkáně, stanoveno spočítáním počtu mitóz v celkovém rozsahu 10 mm<sup>2</sup>. Při hodnocení je nutné přepočítat počet zorných polí pro vlastní mikroskop na základě plochy zorného pole, u většiny moderních mikroskopů odpovídají 2 mm<sup>2</sup> 10 polím velkého zvětšení (HPF); v celkovém hodnoceném rozsahu 10 mm<sup>2</sup> odpovídá 50 HPF. V případě rozdílných hodnot mezi oběma metodami pro stanovení gradu nádoru (mitotická/proliferativní aktivita) je pro určení grade nádoru rozhodující hodnota vyšší.

Staging NEN se provádí podle 8. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů. V textu jsou dále zohledněny doporučené postupy European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, [www. https://www.enets.org/enets\\_guidelines.html](https://www.enets.org/enets_guidelines.html)).

NEN patří v trávicím ústrojí k méně častým epitelovým novotvarům, jejichž klinický význam v současné době pod-

trhuje širší škála terapeutických přístupů; jejich volba závisí na přesném určení typu nádoru. Vzhledem k tomu, že klasifikace NEN byla v uplynulých letech modifikována a že nemocní s diagnózou některých NENů přežívají při současných terapeutických možnostech několik vydání WHO klasifikace, mohou mít onkologové (a dle jejich vyjádření stále častěji mají) po mnoha letech problém zjistit u daného nemocného, jak byl určitý, t. č. např. recidivující, či progredující nádor v době diagnózy přesně zařazen. Z tohoto důvodu je nutné, aby patolog hodnotil histologicky vzorky NENů, do finálního nálezu uvedl, podle kterého vydání WHO klasifikace je nádor zařazen.

Pro histopatologickou diagnózu NEN jsou používány jak endoskopicky/punkčně získané bioptické vzorky a resekáty postižených orgánů, tak materiál z cytologických odběrů (především vzorky získané z oblasti pankreatu či jater); u nádorů dutých orgánů stále naprosto převažuje diagnostika histopatologická nad diagnostikou cytopatologickou.

## B. Náležitosti formálního obsahu histopatologického nálezu:

### 1. Biopsie vzorků primárního nádoru:

- anatomická lokalizace nádoru
- základní histologický obraz
- imunodetekce základních znaků neuroendokrinní diferenciace: chromogranin-A, synaptofyzin
- detekce dalších hormonálních působků v situaci, kdy může být prospěšná korelace s funkčním syndromem u pacienta
- hodnocení grade nádoru - mitotická a proliferační aktivita nádorových buněk (popsat užitý hodnotící systém)
- přítomnost neischemických nekrotů v nádoru
- přítomnost dalších histologických komponent (míněno neendokrinní komponenty nádoru)
- diagnostický závěr a explicitní uvedení WHO klasifikace, podle které je nádor zařazen (v současné době by měla být uváděna výhradně klasifikace WHO 2019)

### 2. Resekát primárního nádoru:

- anatomická lokalizace nádoru
- velikost resekátu (ve třech rozměrech), velikost nádoru (ve třech rozměrech)
- základní histologický obraz
- případná přítomnost jiné nezvyklé histologické složky v nádoru
- multifokální výskyt nádoru
- imunodetekce základních znaků neuroendokrinní diferenciace: chromogranin-A, synaptofyzin
- detekce dalších hormonálních působků v situaci, kdy může být prospěšná korelace s funkčním syndromem u pacienta
- hodnocení grade nádoru (popsat užitý hodnotící systém)
- popis přítomnosti neischemických nekrotů v nádoru
- přítomnost dalších histologických komponent (míněno neendokrinní komponenty nádoru)
- rozsah invaze nádoru
  - trávicí trubice: určení hloubky invaze do jednotlivých vrstev stěny / prorůstající celou stěnou; u appendixu přítom-

nost a rozsah nádorové infiltrace mezoappendixu; ve všech lokalizacích postižení povrchu peritonea; invaze nádoru do okolních orgánů/struktur

- pankreas: přítomnost extrapankreatické invaze nádoru, invaze nádoru do stěny žlučovodu, duodena, nebo Vaterovy ampuly
- přítomnost angioinvaze nádoru (fakultativně užití imunodetekce endotelových znaků)
- přítomnost perineurální invaze
- vzdálenost nádoru od resekčních okrajů (fakultativně lze měřit vzdálenost nádoru od okraje resekátu, pokud je menší než 0,5 cm)
- hyperplastické, prekancerózní, proliferační, či jiné změny neuroendokrinních buněk mimo nádor
- přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách - celkový počet vyšetřených uzlin, počet pozitivních uzlin
- diagnostický závěr a explicitní uvedení WHO klasifikace, podle které je nádor zařazen (v současné době by měla být uváděna výhradně klasifikace WHO 2019)
- rozsah nádoru dle TNM systému

### 3. Biopsie metastatického nádoru:

- analogicky s bodem 1.
- dále uvést lokalizaci metastázy
- pokus o identifikaci lokalizace primárního nádoru - imunodetekce CDX2 a TTF1, popřípadě hormonálních působků

### 4. Resekát nádorové metastázy:

- analogicky s bodem 2.
- v nálezu je nutné navíc uvést počet resekovaných metastatických ložisek
- procentuálně rozsah postižení resekované tkáně nádorem
- největší rozměr u největší metastázy
- vztah nádoru k chirurgickému okraji resekátu (fakultativně lze měřit vzdálenost nádoru od okraje resekátu, pokud je menší než 0,5 cm)
- pokus o identifikaci lokalizace primárního nádoru - imunodetekce CDX2 a TTF1, popřípadě hormonálních působků

Pozn.: dle některých, především amerických autorů, je imunodetekci chromograninu-A, synaptofyzinu a Ki-67 možné provádět pouze fakultativně, nikoli mandatorně; v tomto doporučeném postupu jsou uvedeny „evropské“ požadavky podle platných ENETS guidelines, které detekci těchto tří znaků vyžadují. K průkazu dalších znaků epitelové a neuroendokrinní diferenciace nádorových buněk (cytokeratiny 8 a 18 detekované protilátkou Cam 5,2; CD56; CD57; NSE; chromogranin-B) panuje obecně shoda, že jejich imunohistologický průkaz není nutné provádět rutinně v každém nádoru.

## C. WHO klasifikace NEN trávicího ústrojí 2019

Koncepce klasifikace WHO z roku 2019 v zásadě odpovídá předchozí klasifikaci z roku 2010 s určitými výše uvedenými modifikacemi. Klasifikace i nadále vychází z toho, že NEN představují heterogenní skupinu nádorů, které se liší v závislosti na stupni diferenciace nádorových buněk a na místě vzniku

ku. Pokud se týče hodnocení biologických vlastností, spadají NEN v této klasifikaci (až na jednu výjimku) do kategorie nádorů **maligních**. Riziko agresivního chování (maligní potenciál) nádoru je určováno na základě hodnocení stupně diferenciace nádoru („grade“) a rozsahu jeho progresu („stage“) vztaženého k lokalizaci nádoru. Grading nádoru vychází ze základního mikroskopického obrazu a z mitotické a proliferační aktivity nádorových buněk. Staging dodržuje základní pravidla TNM systému pro jednotlivé lokalizace nádorů. Ke každému typu nádoru je přiřazen morfologický kód podle Mezinárodní klasifikace nádorů pro onkologii (MKN-03). V klasifikaci jsou definovány tři základní typy nádorů:

### Neuroendokrinní tumor (NET)

Je definován jako dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor sestávající z cytologicky převážně pravidelných polygonálních buněk uspořádaných do solidních hnízd nebo trabekulárních (pentlicovitých) formací; méně obvyklá je tvorba většinou drobných tubulárních struktur (obr. 1). V některých nádorech mohou být tyto struktury kombinované. Nádorové buňky vykazují imunohistologickou pozitivitu znaků neuroendokrinní diferenciace; obvykle se používá detekce chromograninu-A a synaptofyzinu (obr. 3). Podle mitotické a proliferační aktivity nádorových buněk se NET dělí na nádory grade 1 (G1), grade 2 (G2) a grade 3 (G3); zde je nutné zdůraznit, že **histologicky** jde o identické dobře diferencované nádory. **NET G1** je definován mitotickou aktivitou nádorových buněk méně než 2 mitózy na 10 zorných polí mikroskopu při velkém zvětšení objektivu (HPF) a proliferační aktivitou hodnocenou pomocí detekce Ki-67 (Ki-67 index < 3 %). **NET G2** je definován mitotickou aktivitou nádorových buněk (2–20 mitóz/10 HPF) a jejich proliferační aktivitou (Ki-67 index 3–20 %). Nově zavedenou kategorií je **NET G3**. Do WHO klasifikace byl zaveden v roce 2017, nejprve u nádorů endokrinní pankreatické tkáně ve WHO klasifikaci endokrinních nádorů. **NET G3** je definován proliferační a mitotickou aktivitou přesahující hranice NET G2, tedy mitotickou aktivitou >20 mitóz/10 HPF a Ki-67 indexem přesahujícím 20 %. Proti původním návrhům není zaveden žádný horní limit ani pro mitotickou ani pro proliferační aktivitu nádorových buněk (původně navrhovaná hranice 55 % se do klasifikace neprosadila). Z dostupných pramenů se zatím zdá, že NET G3 se nejčastěji vyskytuje v pankreatu. Klíčové je odlišení NET G3 od neuroendokrinního karcinomu (NEC). Základním rozlišovacím znakem je histomorfologie – „high grade“ obraz svědčí pro NEC, „low grade“ obraz pro NET G3. Samostatné stanovení mitotické a proliferační aktivity nádoru již k odlišení NET a NEC nestačí. Jako pomocné kritérium v rozlišení může u pankreatických nádorů pomoci genetické vyšetření: pro možnost NETu svědčí záchyt mutací v genech *MEN1*, *DAXX*, *ATRX* a dalších tzv. chromatin remodelujících genech, zatímco pro NEC svědčí časté změny v genech *TP53* a *RB1*. Typický imunoprofil NEC zahrnuje jadernou akumulaci p53, negativní průkaz exprese RB1 a ISL1 a zachovalou expresi *DAXX* a *ATRX* v nádorových buňkách. Pro extrapancreatické nádory není zatím v literatuře stále známo dostatečné množství informací o jejich genetickém pozadí. Genetické testování tedy rozhodně v současné době nepředstavuje rutinní nástroj k odlišení NET G3 a NEC v podmínkách běžného diagnostického provozu.

Určitým pomocným kritériem pro diagnózu NET G3 může být (i podle WHO klasifikace) anamnéza pacienta: pokud u pacienta s dříve diagnostikovaným NET (zpravidla NET G1, nebo NET G2) vznikne recidiva/metastatické postižení NEN, je doporučeno se při splnění kritérií mitotické a proliferační aktivity přiklonit k možnosti NET G3; to však samozřejmě neplatí pro nádory s nepochybnými histologickými znaky odpovídajícími neuroendokrinnímu karcinomu (LCNEC či SCNEC). Je totiž známo, že část pacientů s anamnézou NET a recidivou/metastatickým postižením, hodnoceným jako NEC, nereagovala na chemoterapii indikovanou na NEC a přežívala déle než pacienti, initiačně diagnostikovaní jako NEC. Právě u této skupiny nemocných, jejichž klinický průběh je velmi podobný případům NET G1/G2, se předpokládá, že se v ložiscích progresu nejedná o NEC, ale o NET G3.

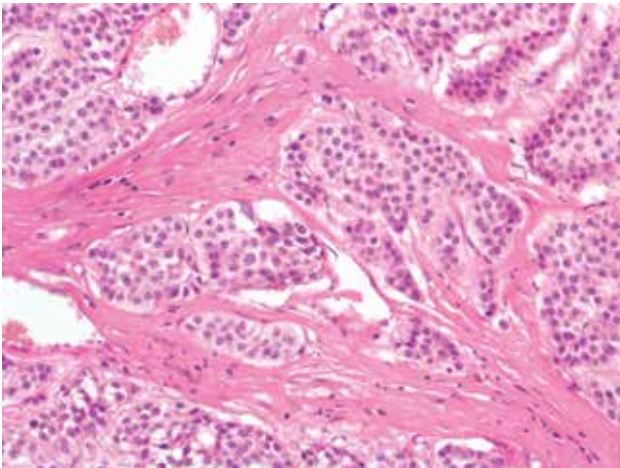
### Neuroendokrinní karcinom (NEC)

Je definován jako nízce diferencovaný maligní nádor, sestávající z malých, fenotypicky primitivních nebo intermediárních buněk (malobuněčný karcinom - SCNEC), nebo z velkých buněk často s vezikulárními jádry a obširnější cytoplazmou (velkobuněčný karcinom - LCNEC) – obr. 2. NEC je vždy hodnocen jako nádor nízce diferencovaný (high grade), číselné vyjádření gradu v názvu (NEC G3) není doporučováno (viz vysvětlení výše). Nádorové buňky vykazují vysokou aktivitu mitotickou (> 20 mitóz/ 10 HPF) i proliferační (Ki-67 index > 20%). Znaky neuroendokrinní diferenciace jsou vyjádřeny variabilně, nejčastěji je difúzně pozitivní synaptofyzin. Dle WHO klasifikace je aktuálně pro diagnózu NEC nutná typická morfologie nádoru; dále je nutný imunohistochemický průkaz synaptofyzinu, nebo chromograninu-A (samozřejmě případně i současná přítomnost obou těchto znaků) v nádorových buňkách.

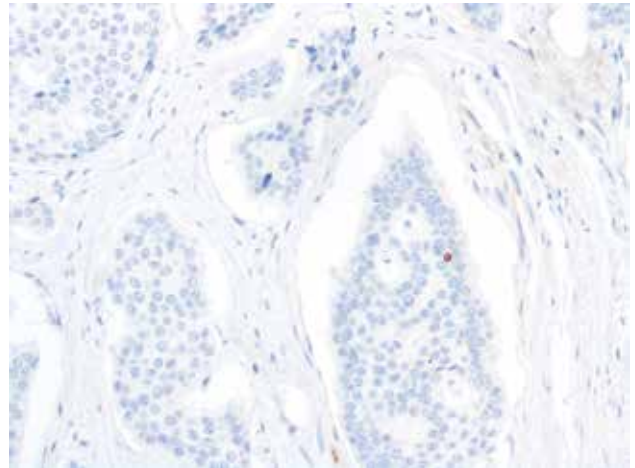
**Smíšený neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádor (MiNEN)** je tvořen dvěma komponentami, z nichž jednu představuje neuroendokrinní nádor a druhou jiný epitelový nádor (obr. 2), nejčastěji karcinom (adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom, acinární karcinom), ale i adenom. Arbitrárně bylo stanoveno, že každá z těchto komponent musí tvořit minimálně 30 % nádoru. Z toho vyplývá, že přítomnost ojedinělých rozptýlených neuroendokrinních buněk v karcinomu jiné morfologie neopravňuje k diagnóze MiNEN.

Histologický nález u NEN je v některých lokalizacích vhodné doplnit o **imunohistologickou detekci hormonálního produktu/produktů**. V případě, že je imunohistologicky hormonální produkce prokázána, je nutné uvést tento nález do diagnostického závěru (například „neuroendokrinní tumor, G1, produkující gastrin“). Názvy nádorů podle hormonálního produktu (například „gastrinom, somatostatinom“) je doporučeno používat pouze v případech, kdy byla imunohistologicky nebo jinou metodou zjištěna produkce příslušného hormonu a zároveň je vyjádřen odpovídající klinický syndrom.

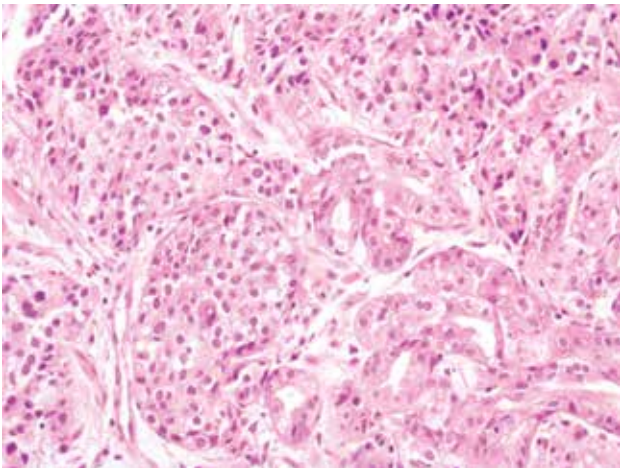
**Genetické testování** se rutinně neprovádí a je doporučováno pouze u pacientů s *MEN1* pozitivní rodinnou anamnézou nebo u pacientů, u kterých je podezření na *MEN1* a dále pak u případů vícečetných nádorů a vzácných případů familiálního výskytu NEN.



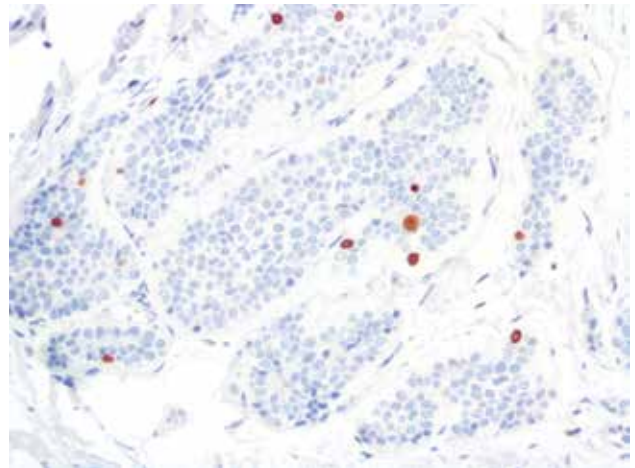
Obr. 1a NET G1, Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



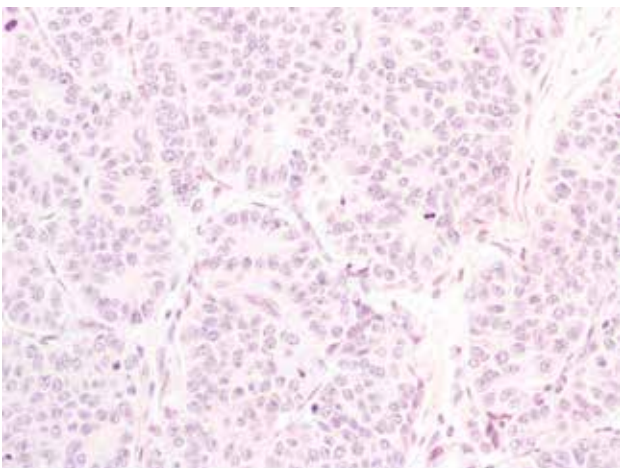
Obr. 1b NET G1 Ki67, pův. zvětšení x 20



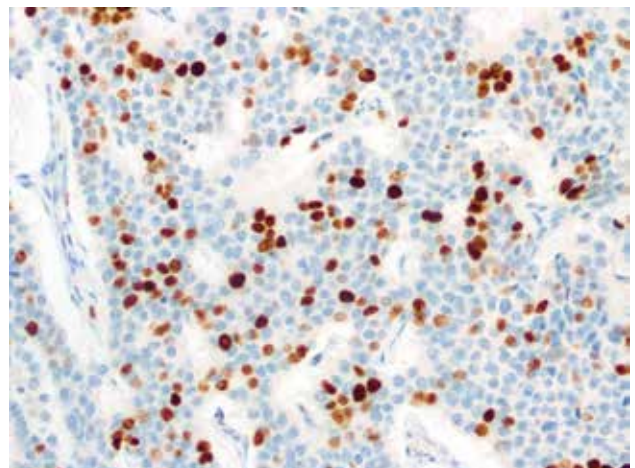
Obr. 1c NET G2 Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



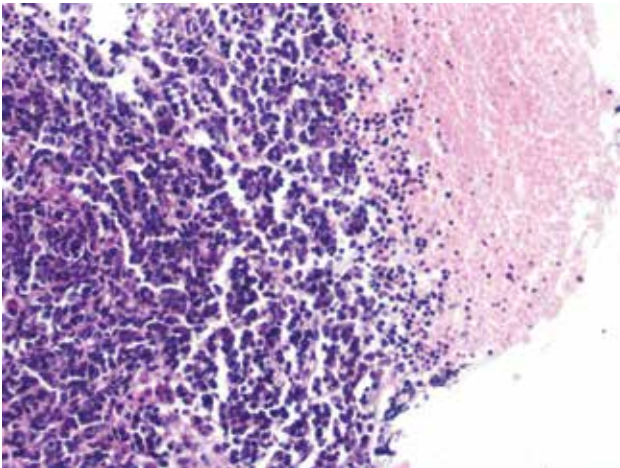
Obr. 1d NET G2 Ki67 hotspot, pův. zvětšení x 20



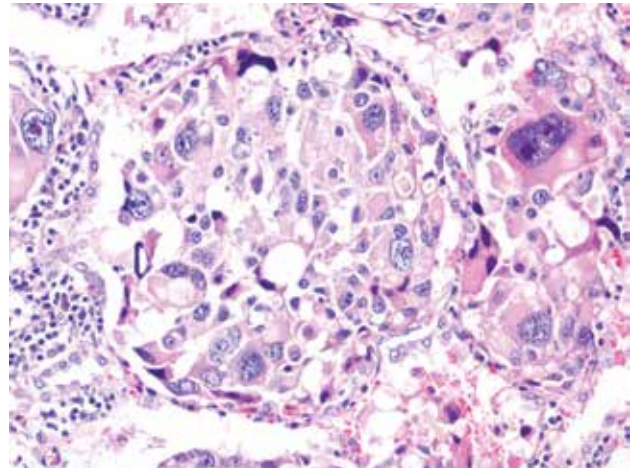
Obr. 1e NET G3 Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



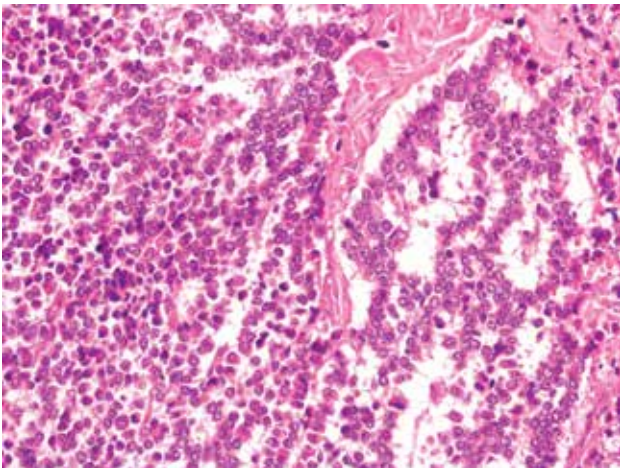
Obr. 1f NET G3 Ki67, pův. zvětšení x 20



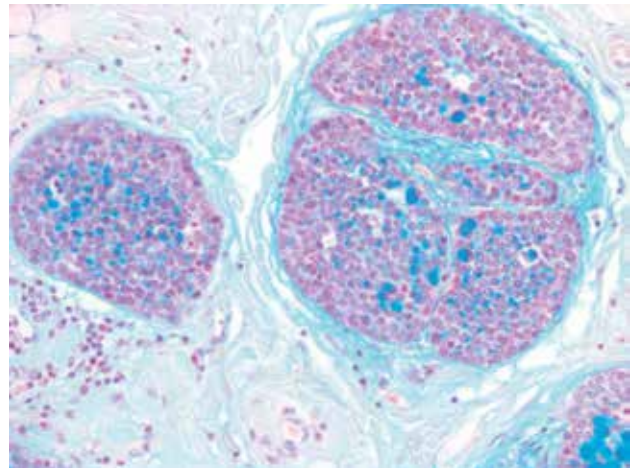
Obr. 2a SCNEC Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



Obr. 2b LCNEC Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



Obr. 2c MiNEN - struktura NEC v levé části snímku, žláznová struktura nádoru v pravé části snímku, Haematoxylin-eosin, pův. zvětšení x 20



Obr. 2d MiNEN alcianová modř, pův. zvětšení x 20

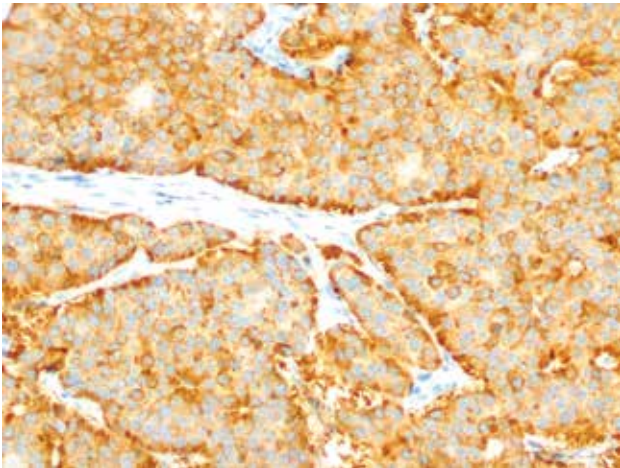
## D. NEN jednotlivých orgánů

**Doporučení ENETS pro diagnostiku a terapii NEN** vycházejí z WHO klasifikace. Detailnější charakteristiky nádorů jsou uváděny podle anatomické lokalizace v GIT a v pankreatu:

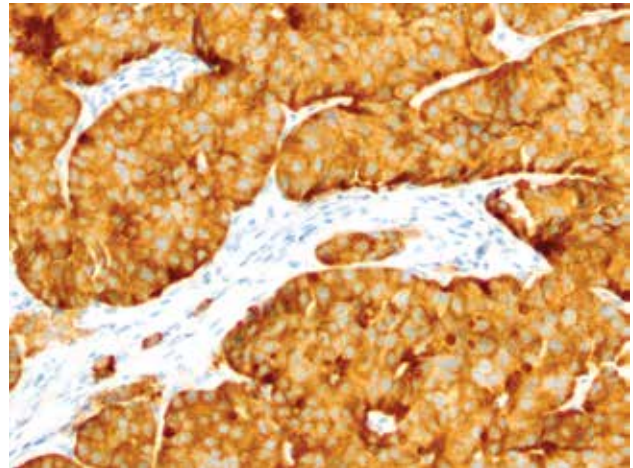
**NEN jícnu** jsou velmi vzácné. Relativně častější jsou neuroendokrinní karcinomy (SCNEC i LCNEC), které představují asi 90 % všech jícnových NEN; vyskytují se kdekoli v jícnu. Je známo, že až 70 % těchto nádorů exprimuje TTF1. **CAVE:** jedná se o **diagnózu per exclusionem**, na prvním místě je nutné vyloučit sekundární postižení jícnu nádorem primárně lokalizovaným v plicích. Ojediněle byl popsán MiNEN (kombinace SCC-NEC, adenokarcinom-NEC, adenokarcinom-NET). Jako raritní diagnóza se může vyskytnout NET, obvykle v dolním jícnu, často ve spojitosti s Barrettovým jícnem.

**NEN žaludku** (g-NEN) jsou poměrně vzácné. Převažují diferencované NET, z nich jsou nejčastější NET z buněk produkujících histamin (ECL buněk), vznikající v souvislosti s hypergastrinemií. **Typ 1 NET z ECL buněk** tvoří cca 70–80 % všech NET žaludku. Převážně se jedná o vícečetné malé polypoidní léze omezené na sliznici/submukózu, zpravidla G1. Jejich vznik je spojen s chronickou atrofickou gastritidou. **Typ 2 NET z ECL buněk** je méně častý (5–6 % všech NET žaludku). Makroskopicky jde o malé, polypoidní, zpravidla mnohočetné nádory, převážně G1, vzácněji i G2, asociované s hypergastrinemií při gastrinomu u pacientů s MEN1 a hypertrofickou hypersekreční gastropatií.

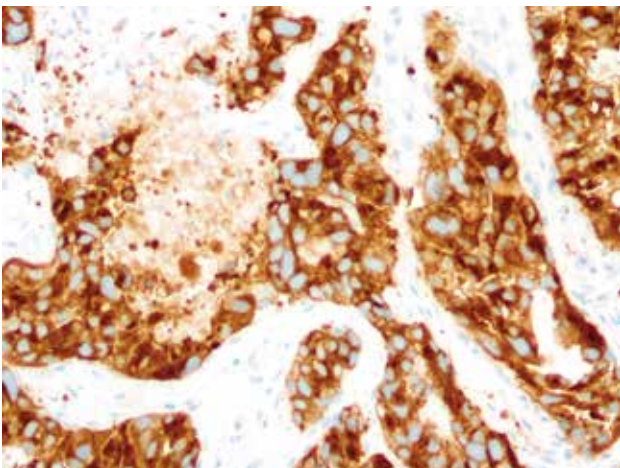
Genetické vyšetření je doporučováno u pacientů s MEN1 pozitivní rodinnou anamnézou, pacientů s podezřením na postižení v rámci MEN1 a dále pak u případů vícečetných nádorů při absenci histologického obrazu chronické atrofické gastritidy.



Obr. 3a NET chromogranin-A, pův. zvětšení x 20



Obr. 3b NET synaptofyzin, pův. zvětšení x 20



Obr. 3c LCNEC synaptofyzin, pův. zvětšení x 20

**Typ 3 NET žaludku** tvoří přibližně 13 % všech g-NET. Nemá histogenetický vztah k ECL buňkám, vyskytuje se bez souvislosti s hypergastrinémií. Makroskopicky mívá charakter sporadické solitární větší polypozní léze (> 2 cm). Histologicky se jedná ve většině případů o NET G2, nádor často infiltruje hlubší vrstvy žaludeční stěny a vykazuje vyšší metastatický potenciál.

V žaludku se dále mohou vyskytovat i další NETy (produkcující gastrin, somatostatin nebo serotonin), popřípadě i NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC, adenokarcinom-NET). Poměrně recentně byl v žaludku popsán smíšený polypózní nádor, tvořený strukturou běžného tubulárního, či tubulovilózního adenomu, v hluboké centrální části se strukturou NET, spojený s příznivou prognózou, který podle WHO není hodnocen jako MiNEN, ale jako **smíšený adenom-NET. Nově byl také popsán výskyt mutací ATP4A genu, kódujícího část protonové pumpy, asociovaný s rozvojem NETů z ECL buněk a manifestovaný u vzájemně příbuzných jedinců.**

**NEN duodena a Vaterovy ampuly (d-NEN)** představují vzácnější, převážně polypoidní nádory, jejich histologická klasifikace vychází z výše uvedeného členění dle WHO. Více než 95 % všech d-NEN má sice schopnost tvořit hormonálně aktivní substance, ale asi jen 10 % všech d-NEN vykazuje klinickou symptomatologii funkčního syndromu; v těchto případech převládá Zollinger-Ellisonův syndrom, následovaný syndromem karcinoidním a vzácně i jinými funkčními syndromy. V klinicky podezřelých případech je vhodné doplnit imunohistochemický průkaz gastrinu, somatostatinu a serotoninu. Somatostatin-produkcující NETy v ampulární oblasti mají zpravidla tubuloglandulární uspořádání a často jsou přítomna psammomatózní tělíska. Duodenální gastrin-produkcující NETy jsou zpravidla uspořádány trabekulárně. V duodenu se vzácně mohou vyskytnout NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC). Ve WHO klasifikaci je zmíněn i gangliocytický paragangliom, který sestává ze tří buněčných typů, a to neuroendokrinních buněk, S-100 pozitivních vřetenitých buněk se schwannoidní diferenciací a buněk gangliových. Nádor obvykle vykazuje benigní chování, pokud dosáhne větší velikosti (nad 2 cm), může metastazovat do regionálních lymfatických uzlin.

**NEN jejun a ilea (Si-NEN)** patří v GIT k nejčastějším. Histologicky vykazují zpravidla uspořádání do solidních hnízd s nápadným fenoménem periferního palisádování, jindy mají pseudoglandulární úpravu. Jako vhodná, nicméně nepovinná, je doporučována imunohistologická detekce serotoninu, která může mít i klinický význam (monitorování hladiny HIOK, metabolitu serotoninu). V této oblasti se mohou vzácně vyskytovat i NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC).

**NEN appendixu** patří k nejčastějším nádorům tohoto orgánu. Obvykle se jedná o náhodně zachycené nádory („incidentally“) v apendixech odstraněných z jiných důvodů (záněty, apod.). Z důvodu správné volby dalšího léčebného postupu je u apendikálních NEN vyžadováno v biotickém nálezu udat přesnou lokalizaci (hrot, střední část, báze), rozměr nádoru a změřit případnou invazi nádoru do mesoappendixu. NETy appendixu se neliší od obecně výše uvedeného schématu. Jed-



ná se jednak o nádory histogenetický odvozené z EC-buněk, jednak o nádory se vztahem k L-buňkám (viz níže); WHO klasifikace zdůrazňuje, že ve finálních bioptických nálezech není nutné odlišovat, zda se jedná o EC- či o LC-NETy, tato informace nemá v současné době další dopad na volbu léčebné strategie, či prognózu pacientů. Zvláštní nádor vyskytující se v apendixu představuje tubulární NET, dříve označovaný jako tubulární karcinoid; tento nádor vzniká v oblasti báze slizničních krypt a bývá někdy mylně diagnostikován jako metastatický adenokarcinom. Histologicky nádor vytváří drobné tubuly, výjimečně krátké trabekuly. Nádorové buňky nevykazují výraznější cytologické atypie. V apendixu se dále mohou vzácně vyskytnout NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC, adenokarcinom-NET).

V současné WHO klasifikaci je **zrušena jednotka „karcinoid z pohárkových buněk“ (goblet cell carcinoid)**. Tento nádor byl přearžován do skupiny adenokarcinomu s novým označením „**adenokarcinom z pohárkových buněk (goblet cell adenocarcinoma)**“ a není klasifikován jako MiNEN.

**NEN kolorekta** představují z histogenetického hlediska poněkud heterogenní skupinu. Jedná se jednak o nádory blízké nádorům tenkého střeva, produkující serotonin, jednak o nádory odvozené z L buněk (tvorí glukagon-like peptid a PP/PYY), převážně v rektální oblasti. NET z L buněk je klasifikován jako nádor **maligní (M8152/3)**, na rozdíl od WHO klasifikace předcházející, kde byl hodnocen jako nádor s nejistým biologickým chováním. Histologicky v nádoru převažuje trabekulární uspořádání, imunohistochemicky lze prokázat (kromě chromograninu-A - zpravidla pouze fokálně) a synaptofyzinu, také přítomnost glukagon-like peptidů (GLP-1, GLP-2, gli-centin) a/nebo PP/PYY substance někdy i serotoninu a somatostatinu. Relativně častá je imunoreaktivita nádorových buněk v průkazu prostatické kyselé fosfatázy (PAP) v NETu z L-buněk, ukazující na histogenetický vztah ke kloakogenní oblasti zadního střeva (hindgut). Naproti tomu v NETu z EC buněk bývá zachycena exprese CDX2 (při současné negativitě PAP). V kolorektální oblasti se dále mohou vyskytovat NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC, adenokarcinom-NET; v těchto případech bývá popisován častější vznik v terénu IBD).

**NEN análního kanálu** se nevymykají obecnému schématu klasifikace, popsanému výše. V této oblasti se dále mohou vzácně vyskytnout NEC a MiNEN (adenokarcinom-NEC, dlaždicobuněčný karcinom-NEC). V diferenciální diagnostice zejména k malobuněčnému NEC je třeba v této lokalitě zmínit i možnost karcinomu z Merkelových buněk (který je ale TTF1 negativní, s CK20 tečkovitou perinukleární cytoplazmatickou pozitivitou, což platí zejména pro jeho Merkel cell virus pozitivní typ).

**NEN jater** jsou jako primární v nové klasifikaci uvedeny, jsou ale velmi vzácné. Při zjištění NEN je v této lokalitě vždy nutné vyloučit mnohem častější možnost metastatického postižení nádorem z jiné primární lokalizace. V játrech se může vyskytnout i primární MiNEN (smíšený hepatocelulární karcinom-NEC, smíšený cholangiokarcinom karcinom-NEC) a „čistý“ NEC. Jako zajímavost WHO klasifikace uvádí, že primární NET G3 jater nebyl dosud v literatuře popsán.

**NEN žlučníku a vývodných cest žlučových** jsou extrémně vzácné. V této oblasti se může vyskytnout i MiNEN (smíšený

adenokarcinom-NEC) a NEC, u kterého až 1/3 případů obsahuje i přidruženou příměs žláznové komponenty, poměrné zastoupení obou komponent má být uvedeno v histologickém nálezu.

**NEN pankreatu (Pan-NEN)** se dělí na základě přítomnosti či absence syndromů vyvolaných hypersekrecí hormonálních působků do dvou základních skupin – na funkční a nefunkční NEN. Většinu pankreatických NEN představují nádory nefunkční. Obecně jsou Pan-NEN zařazovány podle výše uvedené WHO klasifikace z roku 2019 (NET G1-G3, NEC, MiNEN). Původně byla kategorie NET G3 definována ve WHO klasifikaci nádorů endokrinních orgánů vydané v roce 2017, ve skupině Pan-NEN a právě zde se s NET G3 můžeme setkat nejčastěji. Pankreatické NEN mohou vznikat sporadicky, jejich významná část však vzniká jako součást hereditárních nádorových syndromů, jako jsou MEN1, VHL, NF1, tuberózní skleróza, „glucagon cell hyperplasia and neoplasia“ a familiální insulinomatóza. Diagnostika Pan-NEN pomocí tenkojehlové cytologie není obecně doporučována, může být však užitečná ve stanovení preoperační/peroperační diagnózy; cytologické vyšetření umožňuje rozlišení mezi NET a NEC. Imunohistochemická detekce hormonálních působků je u nefunkčních Pan-NEN možná, nikoli však nezbytná. Ze studií vyplývá, že až 40 % nádorů produkuje více než jeden hormonální působek (tzv. multihormonální nádory), nejčastěji lze v nádorech zachytit pozitivitu glukagonu, pankreatického polypeptidu a somatostatinu.

Pan-NEN nevykazují expresi acinárních znaků trypsinu a carboxyl ester hydrolázy (NEN jsou tedy negativní v průkazu BCL10).

Zvláštní kategorií představuje nefunkční pankreatický NET menší než 0,5 cm, který je označován jako **pankreatický neuroendokrinní mikroadenom (M8150/0)**. Neuroendokrinní mikroadenomy mají tendenci spíše exprimovat pouze jeden hormon, nejčastěji glukagon.

Menší část Pan-NEN představují **funkční NEN**, u kterých nadprodukce hormonu vede ke klinicky manifestnímu syndromu. Funkční NEN jsou označovány podle produkovaného hormonu:

**Inzulinom** je nejčastější funkční Pan-NEN (až 20 % všech resekovaných Pan-NENů). Vzácně se může vyskytnout i extrapankreaticky. Diagnóza spočívá v klinickém obrazu hypoglykemického syndromu. Histologické vyšetření má být doplněno o imunohistochemický průkaz inzulínu, jehož význam je zdůrazňován v případech nálezu mnohočetných pankreatických NETů. Ve stromatu se vzácněji vyskytují amyloidová depozita tvořená amylinem (islet amyloid polypeptide - IAPP). Převážná většina inzulinomů je menších než 2 cm, tyto nádory mají nízký maligní potenciál. Metastazující inzulinom bývá větších rozměrů (kolem 3 cm a více).

**Gastrinom** představuje druhý nejčastější funkční Pan-NEN (až 8 % všech resekovaných Pan-NENů). Kromě pankreatu se častěji vyskytuje i v žaludku a duodenu (tzv. gastrinomový trojúhelník). Diagnóza se odvíjí od klinického obrazu – Zollinger-Ellisonova syndromu. Histologické vyšetření má být doplněno o imunohistochemickou detekci gastrinu. Až 60 % gastrinomů vykazuje v době diagnózy přítomnost uzlinových metastáz.

**VIPom** je vzácnější nádor, mezi funkčními Pan-NEN je na třetím místě (do 1,5 % všech resekovaných Pan-NENů). Vyskytuje se i extrapankreaticky (v cca 10-25 %), zvláštností je výskyt v sympatických paragangliích nebo v nadledvinách

u dětí. Klinicky vyvolává Vernerův-Morrisonův syndrom. Histologicky vykazuje převážná většina nádorů charakteristiky NET G1 nebo G2. V době diagnózy jsou u 50-80 % VIPomů prokázány hematogenní metastázy.

**Glukagon** je mezi funkčními Pan-NEN uváděn na 4. místě (cca 1-2 % všech resekovaných Pan-NENů). Nádorové buňky mohou kromě glukagonu produkovat i preproglukagon-derivovaný peptid. Klinicky je manifestován glukagonomovým syndromem. Histologicky odpovídá NET G1 nebo G2, popsána je i progresí do NET G3. Prognosticky nejvýznamnější je stupeň progresí v době diagnózy.

**Další méně časté funkční NEN** (somatostatinom, ACTH-produkující NET, serotonin-produkující NET, vzácně i další) lze diagnostikovat při odpovídajícím klinickém obrazu. Histologické vyšetření se provádí podle obecných pravidel pro ostatní NEN.

V pankreatu se mohou vzácněji vyskytnout i NEC a MiNEN (smíšený dukální adenokarcinom-NEC, smíšený dukální adenokarcinom-NET, smíšený acinární adenokarcinom-NEC a smíšený acinární adenokarcinom-NET).

**Hodnocení metastáz NEN** - histologický nálezn má obsahovat všechny náležitosti uvedené výše. U nádorů vznikajících v rámci MEN1 může detekce příslušného hormonu (gastrin, inzulin, glukagon) přispět k určení primární lokalizace nádoru, podobně u jiných NEN s neznámou primární lokalizací je možné pomocí imunohistologické detekce některých zna-

ků nasměrovat klinický diagnostický postup pro zjištění primárního nádoru (TTF-1 pro plicní NEN a medulární karcinom štítné žlázy, CDX2 pro střevní NEN, serotonin pro NEN tenkého střeva, ISL-1 a PP/glukagon pro pankreatické NEN, gastrin/somatostatin pro duodenální či pankreatické NEN).

**Poznámka ke stagingu NEN** - v biotických nálezech se má používat v současné době platné znění UICC/AJCC TNM klasifikace 8. vydání (2017), Praha: ÚZIS (český překlad z roku 2018), kde jsou separátně a podrobně uvedena pravidla pro hodnocení NEN (viz tabulky 4). Textu této klasifikace se doslovně držíme z důvodu nezakládání rozporů mezi tímto postupem a TNM klasifikací; pouze u TNM klasifikace pankreatických NEN jsme odstranili zjevný překlep v původním textu českého vydání (chybějící kategorie T2 a T3). High grade neuroendokrinní karcinomy mají být klasifikovány podle kritérií pro klasifikaci karcinomů příslušných lokalizací.

Jak bylo uvedeno již v původním doporučeném postupu, platí pro analogické neuroendokrinní nádory plic a dýchacích cest samostatný doporučený postup. Jedním z důvodů je, že stále nedošlo ke sjednocení klasifikace NEN lokalizovaných v trávicím ústrojí a NEN v plicní lokalizaci. Minimálně v oblasti odpovídající embryonálnímu přednímu střevu („foregut“) jsou nádory v obou uvedených lokalizacích (horní oddíl GIT, plíce) pokládány za histogeneticky identické.

## LITERATURA

- Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Creel A, editors (2019). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, (5th edition) IARC Press, Lyon 2019
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th edition). Lyon (France): IARC; 2017
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Digestive system. Lyon (France): IARC; 2010
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání, Praha: ÚZIS; 2018
- Delle Fave GF, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage J, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016; 103:119–124.
- Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R; all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasm of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 2016; 103:125–138.
- O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: An Update. Neuroendocrinology 2016; 103:117–118.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwakkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus Guidelines Update for the Management of Functional p-NETs (F-p-NETs) and Non-Functional p-NETs (NF-p-NETs). Neuroendocrinology 2016; 103:153–171.
- Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla J, Caplin M, O'Toole D, Perren A; all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus Guidelines for High Grade Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) Neuroendocrine Tumours and Neuroendocrine Carcinomas (NEC). Neuroendocrinology 2016; 103:186–194.
- Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K; all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 2016; 103:172–185.
- Ramage J, De Herder WW, Delle Fave GF, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms (NEN). Neuroendocrinology 2016; 103:139–143.
- Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D; all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 2016; 103:144–152.
- Matěj R, Dundr P, Hornychová H, Ryška A, Tichá I. Nádory plic – doporučený postup pro biotické vyšetření. Společnost českých patologů ČLS JEP 2019.
- Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. Semin Oncol 2013; 40: 23-36.

**Tabulka 1. použité zkratky**

Zkratka	Význam
NEN	neuroendokrinní neoplázie
WHO	Světová zdravotnická organizace
NET	neuroendokrinní tumor
NEC	neuroendokrinní karcinom
HPF	high power field
MANEC	mixed adenoneuroendocrine carcinoma
MiNEN	mixed neuroendocrine - non-neuroendocrine neoplasm
HIOK	kyselina 5-hydroxyindoloctová
SCNEC	malobuněčný neuroendokrinní karcinom
LCNEC	velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
MEN1	mnohočetná endokrinní neoplázie typ 1
ECL	enterochromaffin-like cells

**Tabulka 2. klasifikace NEN trávicího traktu dle WHO 2019**

WHO 2019	Ki-67 index	mitotická aktivita
NET G1	< 3 %	< 2 /10 HPF
NET G2	3-20 %	2-20 / 10 HPF
NET G3	> 20 %	> 20 / 10 HPF
NEC	> 20 %	> 20 / 10 HPF
MiNEN	variabilní	variabilní

**Tabulka 3. histologická klasifikace NEN (dle WHO 2019)**

Histologický typ	M kód
NET G1	8240/3
NET G2	8249/3
NET G3	8249/3
NET NOS	8240/3
nefunkční pankreatický NET	8150/3
NEC NOS	8246/3
NEC – velkobuněčný	8013/3
NEC – malobuněčný	8041/3
MiNEN	8154/3
MANEC	8244/3
kombinovaný malobuněčný karcinom-adenokarcinom	8045/3
kombinovaný malobuněčný karcinom-dlaždicobuněčný karcinom	8045/3
smíšený acinární/endokrinní/neuroendokrinní/duktální karcinom	8154/3
NET tvořící serotonin	8241/3
NET tvořící inzulin (insulinom)	8151/3
NET tvořící glukagon (glukagonom)	8152/3
NET tvořící gastrin (gastrinom)	8153/3
VIPom	8155/3
NET tvořící somatostatin (somatostatinom)	8156/3
NET tvořící ACTH	8158/3
NET tvořící glukagon-like peptid	8152/3
NET tvořící substanci PP/PYY	8152/3
NET z L-buněk	8152/3
pankreatický neuroendokrinní mikroadenom	8150/0

**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - ŽALUDEK**

T - primární nádor					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	nádor postihující lamina propria mucosae nebo submukózu do 1 cm včetně, v největším rozměru				
T2	nádor postihující tunica muscularis nebo větší než 1 cm v největším rozměru				
T3	nádor postihující subserózu				
T4	nádor prorůstá na viscerální peritoneum (serózu) nebo postihuje jiné orgány či přilehlé struktury				
Poznámka:					
U vícečetných nádorů se k jakékoli T doplňuje označení (m).					
N - Regionální mízní uzliny					
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách				
M - Vzdálené metastázy		Rozdělení do stadií			
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium I	T1	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium II	T2, T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium III	T4	N0	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)		jakékoliv T	N1	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - DUODENÁLNÍ/AMPULÁRNÍ NÁDORY**

<b>T - primární nádor</b>					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	<i>Duodenální:</i> nádor postihuje mukózu a submukózu do 1 cm včetně, v největším rozměru				
	<i>Ampulární:</i> nádor do 1 cm včetně v největším rozměru a omezený na Oddiho svěrač				
T2	<i>Duodenální:</i> nádor postihuje muscularis propria nebo je větší než 1 cm v největším rozměru				
	<i>Ampulární:</i> nádor prorůstá skrze svěrač do duodenální submukózy nebo muscularis propria, nebo je větší než 1 cm v největším rozměru				
T3	nádor postihuje pankreas nebo peripankreatickou tukovou tkáň				
T4	nádor prorůstá na viscerální peritoneum (serózu), nebo postihuje jiné orgány či přilehlé struktury				
Poznámka:					
U vícečetných nádorů se k jakékoli T doplňuje označení (m).					
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>					
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách				
<b>M - Vzdálené metastázy</b>		<b>Rozdělení do stadií</b>			
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium I	T1	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium II	T2, T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium III	T4	N0	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)		jakékoliv T	N1	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - JEJUNUM/ILEUM**

<b>T - primární nádor</b>					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	nádor postihující lamina propria mucosae nebo submukózu, 1 cm nebo méně v největším rozměru				
T2	nádor postihuje muscularis propria nebo je větší než 1 cm v největším rozměru				
T3	nádor prorůstá muscularis propria do subserózní tkáně bez penetrace na serózu (jejunální nebo ilickou)				
T4	nádor prorůstá na viscerální peritoneum (serózu) nebo postihuje jiné orgány či přilehlé struktury				
Poznámka:					
U vícečetných nádorů se k jakékoli T doplňuje označení (m).					
<b>N - Regionální mizní uzliny</b>					
NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mizní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v méně než 12 regionálních mizních uzlinách bez mezenterické nádorové masy (nádorových mas) větší(ch) než 2 cm				
N2	metastázy ve 12 a více regionálních mizních uzlinách a/nebo mezenterická nádorová masa (nádorové masy) větší než 2 cm v maximálním rozměru				
<b>M - Vzdálené metastázy</b>		<b>Rozdělení do stadií</b>			
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium I	T1	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium II	T2, T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium III	T4	jakékoliv N	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)		jakékoliv T	N1, N2	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - APENDIX**

<b>T - primární nádor<sup>a</sup></b>					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru				
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru				
T3	nádor větší než 4 cm, nebo s postižením subserózy, nebo postižením mezoappendixu				
T4	nádor prorůstá na peritoneum nebo do sousedních orgánů či struktur, jiné než přímé šíření stěnou do přilehlé subserózy, např. do stěny břišní nebo kosterního svalu <sup>b</sup>				
Poznámka:					
<sup>a</sup> High grade neuroendokrinní karcinom, smíšený adenoneuroendokrinní karcinom a karcinoid z pohárkových buněk (goblet cell karcinoid) se klasifikuje podle klasifikačního schématu pro karcinom					
<sup>b</sup> Nádor adheující k jiným orgánům či strukturám makroskopicky se klasifikuje jako cT4. Pokud nejsou v adhezi mikroskopicky přítomny nádorové struktury, měla by být použita klasifikace pT1-3					
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>					
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách				
pN0	Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0				
<b>M - Vzdálené metastázy</b>		<b>Rozdělení do stadií</b>			
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium I	T1	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium II	T2, T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium III	T4	N0	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)		jakékoliv T	N1	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - TLUSTÉ STŘEVO A KONEČNÍK**

<b>T - primární nádor</b>					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	nádor postihuje lamina propria mucosae nebo submukózu nebo není větší než 2 cm				
T1a	nádor do 1 cm včetně				
T1b	nádor větší než 1 cm, do 2 cm včetně				
T2	nádor postihující muscularis propria nebo je větší než 2 cm				
T3	nádor postihuje subserózu nebo neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáň				
T4	nádor proniká na viscerální peritoneum nebo postihuje jiné orgány				
Poznámka:					
U vícečetných nádorů se k jakékoli T doplňuje označení (m).					
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>					
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách				
		<b>Rozdělení do stadií</b>			
<b>M - Vzdálené metastázy</b>		Stadium I	T1	N0	M0
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium IIA	T2	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium IIB	T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium IIIA	T4	N0	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)	Stadium IIIB	jakékoliv T	N1	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1



**Tabulka 4. pTNM klasifikace NEN (8. vydání TNM) - PANKREAS**

<b>T - primární nádor<sup>a</sup></b>					
TX	primární nádor nelze hodnotit				
T0	bez známek primárního nádoru				
T1	nádor omezen na pankreas, <sup>b</sup> do 2 cm včetně v největším rozměru				
T2	nádor omezen na pankreas <sup>b</sup> větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru				
T3	nádor omezen na pankreas <sup>b</sup> větší než 4 cm v největším rozměru nebo nádor postihující duodenum nebo žlučovod				
T4	nádor prorůstá viscerální peritoneum (serózu) nebo postihuje jiné orgány nebo přilehlé struktury				
Poznámka:					
<sup>a</sup> U vícečetných nádorů se k jakémukoliv T doplňuje označení (m)					
<sup>b</sup> Je přípustná invaze do sousední peripankreatické tukové tkáně, vyloučena je však invaze do sousedních orgánů					
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>					
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit				
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz				
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách				
<b>M - Vzdálené metastázy</b>		<b>Rozdělení do stadií</b>			
M0	bez vzdálených metastáz	Stadium I	T1	N0	M0
M1	vzdálené metastázy	Stadium II	T2, T3	N0	M0
M1a	pouze jaterní metastáza(y)	Stadium III	T4	N0	M0
M1b	pouze extrahepatální metastáza(y)		jakékoliv T	N1	M0
M1c	jaterní a extrahepatální metastázy	Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1





Za podporu vydání guideline děkujeme společnostem:

