

Ιστορική αναδρομή των GEP-NETs

Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	1
Ιστορική αναδρομή.....	2
Σύνοψη.....	19
Βιβλιογραφία	21

Εισαγωγή

Η διεθνής ιατρική κοινότητα έχει διανύσει μακρύ δρόμο για την κατανόηση και θεραπεία των καρκινοειδών και μετέπειτα ονομαζομένων Νευροενδοκρινών όγκων (NETs) ¹, από τότε που ο Siegfried Oberndorfer επινόησε τον όρο «karzinoide» το 1907. Στην πραγματικότητα, η παραμελημένη παλαιότερα έρευνα στον τομέα των NETs, αναγεννήθηκε τα τελευταία χρόνια, με αύξηση του αριθμού των κλινικών μελετών και δημοσιεύσεων και πολλά φάρμακα εγκρίθηκαν για την θεραπεία των NETs παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια.

Τα NETs αναγνωρίζονται τώρα ως αληθή νεοπλάσματα με χαρακτηριστική νευροενδοκρινική ² διαφοροποίηση, που μπορεί να αναπτύσσονται σε διάφορες ανατομικές θέσεις, και μπορεί να σχετίζονται με συμπτώματα που προκαλούνται από απελευθέρωση διαφόρων πεπτιδίων. Η συχνότητα τους είναι στις ΗΠΑ μεταξύ 2-5/100.000 ασθενείς και αυξάνεται παγκοσμίως ¹⁻⁵. Αν και η επίπτωση των είναι μικρή, τα NETs είναι πιο διαδεδομένα από το γαστρικό και παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα μαζί, λόγω ίσως του ήπιου και νωχελικού χαρακτήρα της νόσου.

¹ Abbreviations: ADH, Antidiuretic hormone secretion. ASVS, arterial stimulation venous sampling. CAG, chronic atrophic gastritis. CCK, cholecystokinin. CEA, carcinoembryonic antigen. CgA, chromogranin A. CGRP, calcitonin gene-related peptide. CHD, carcinoid heart disease. CS, carcinoid syndrome. CT, computed tomography. CVD, cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. DOTA, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid. DTPA, diethylene-triamine-penta acetic acid. ECL, enterochromaffin. EUS, endoscopic ultrasound. FDG, 18F-labeled deoxyglucose. FMTC, familial MTC. 5-FU, 5-fluorouracil. GC, gastric carcinoid(s). GEP, gastroenteropancreatic. GI, gastrointestinal. GRP, gastrin-releasing peptide. hCG, human chorionic gonadotropin. 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid. 5-HT, 5-hydroxytryptamine. 5-HTP, 5-hydroxytryptophan. INF, interferon. IOUS, intraoperative ultrasound. MEN, multiple endocrine neoplasia. MIBG, metaiodobenzylguanidine. MRI, magnetic resonance imaging. MTC, medullary thyroid carcinoma. NE, neuroendocrine. NET, NE tumor. NF, neurofibromatosis. NIPH, noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. NME, necrolytic migratory erythema. NSE, neuron-specific enolase. PET, positron emission tomography. PP, pancreatic polypeptide. SCLC, small-cell lung carcinoma. SDH, succinate dehydrogenase. SPECT, single-photon emission CT. SS, somatostatin. STZ, streptozotocin. VEGF, vascular endothelial growth factor. VHL, von Hippel-Lindau. VIP, vasointestinal peptide. ZES, Zollinger-Ellison syndrome.

² Οι όροι Νευροενδοκρινής και νευροενδοκρινικός χρησιμοποιούνται αδιάκριτα μια και έχουν την ίδια σημασία.

Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) για τα μεταστατικά NETs του λεπτού εντέρου (si-NENs) και του παγκρέατος (pNENs)³ είναι 24 και 56 μήνες, αντίστοιχα². Τα NETs είναι επομένως ένα μεγαλύτερο πρόβλημα δημόσιας υγείας από ό, τι προηγουμένως είχε εκτιμηθεί, και η έρευνα υψηλής ποιότητας στο πεδίο είναι επιτακτική και ειδικά για την Ελλάδα δημοσιεύσεις σαν και αυτή ίσως βοηθήσουν στην συνειδητοποίηση του προβλήματος.

Το 2009, η Task Force of the National Cancer Institute (NCI) GI Steering Committee των ΗΠΑ για τα NETs, σε ένα συνέδριο για τον σκοπό αυτό, προσπάθησε να προγραμματίσει κλινικές δοκιμές για τον εντοπισμό βασικών αναγκών και μελλοντικών προτεραιοτήτων στο πεδίο αυτό⁶.

Από τότε έχουμε μάθει περισσότερα σχετικά με τα ετερογενή κλινικά αποτελέσματα και την βιολογία των NETs, και έχει γίνει ολοένα και περισσότερο εμφανές ότι πρέπει να διαχωρίσουμε τα NETs σε υποομάδες: τα παγκρεατικά NETs (pNETs) και τα **μη** παγκρεατικά NETs για σκοπούς κλινικών μελετών και θεραπείας. Επίσης, στο διάστημα αυτό, η Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC), ενσωμάτωσε στην 7^η και 8^η έκδοση του AJCC cancer staging manual και την σταδιοποίηση των NETs, και πολλά πράγματα στα NETs έγιναν πιο εύχρηστα, αν όχι πιο εύκολα^{7,8}.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι, είναι όγκοι που έχουν δύσκολη διάγνωση και θεραπεία και απαιτείται μια διεπιστημονική ομάδα εμπειρογνομόνων για την αντιμετώπιση τους⁹ και ειδικά η ταυτοποίηση τους ιστολογικά, από εξειδικευμένους παθολογοανατόμους, είναι πολύ βασική στην θεραπεία των νοσημάτων αυτών.

Η θεραπεία των εντοπισμένων NETs είναι κατά κύριο λόγο η χειρουργική εκτομή που ακολουθείται από κλινική παρακολούθηση. Ωστόσο, η θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με ανεγχείρητο NET ή/και μεταστατική νόσο, μπορεί να περιλαμβάνει έναν συνδυασμό χειρουργικής εκτομής, συστηματικής θεραπείας και τοπικοπεριοχικών θεραπειών έναντι της μεταστατικής νόσου του ήπατος (MNH), με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων της απελευθέρωσης των πεπτιδίων και τον έλεγχο της ανάπτυξη του όγκου και των μεταστάσεων του.

Μελέτες από κέντρα με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία των GEP-NENs, έχουν δείξει βελτιωμένη επιβίωση των ασθενών αυτών μια και η θεσμική εμπειρία και ο μεγάλος αριθμός των περιστατικών ενός κέντρου, είναι σημαντικοί παράγοντες αύξησης της επιβίωσης των ασθενών αυτών¹⁰. Τώρα έχουμε περισσότερα εργαλεία στην διάθεση μας για την αντιμετώπιση των NETs, αλλά θα πρέπει να κατανοήσουμε καλύτερα πώς να τα χρησιμοποιούμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο για τους ασθενείς μας.

Αυτό προσπαθούμε να κάνουμε στο [Λαϊκό Νοσοκομείο](#), και ο σκοπός του κειμένου αυτού είναι η προσπάθεια ενημέρωσης και εξοικείωσης των Ελλήνων Ιατρών και ασθενών με τους νευροενδοκρινείς όγκους και παθήσεις.

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετάσουμε την ιστορία, την ονοματολογία, την ταξινόμηση και σταδιοποίηση και την γενική διαγνωστική και θεραπευτική μας προσέγγιση καθώς και την πρόγνωση και επιβίωση των ασθενών με GEP-NENs.

Ιστορική αναδρομή

Οι Νευροενδοκρινικοί όγκοι του ΓΕΣ (GEP-NENs) προέρχονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του υποβλεννογονίου χιτώνα του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ)¹¹. Όσον αφορά δε τους νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος (pNENs) φαίνεται σήμερα ότι αυτοί οι "νησιδιακοί όγκοι" του παγκρέατος, πιθανότατα ξεκινούν από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα του επιθηλίου των παγκρεατικών πόρων, παρά από τα νησίδια του Langerhans¹².

³ pNENs=pNETs=PanNETs

Όμως η ιστορία ξεκινά από πολύ παλιά. Ο Ivan Pavlov (1849-1936) για πρώτη φορά έθεσε την έννοια του *nervism* (νευρισμός) το 1883, με βάση την έρευνα του Ivan Sechenov (1849-1936) στη δεκαετία του 1860 και 1870. Η θεωρία αυτή, μετά από την δουλειά του Pavlov με σκυλιά υποστήριξε ότι το νευρικό σύστημα παίζει τον κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση σχεδόν όλων των σωματικών λειτουργιών φυσιολογικών και μη ¹³.

Αν και επαναστατικό, το έργο του Pavlov ήταν ελλιπές λόγω της αδυναμίας του να αναγνωρίσει τις επιδράσεις του ενδοκρινικού συστήματος για τη ρύθμιση των λειτουργιών του σώματος. Ως αποτέλεσμα, η θεωρία του που αναμφισβήτητα πήρε μεγάλη αξία στην ιατρική κοινότητα, ο ρόλος των ορμονών στη ρύθμιση των λειτουργιών του σώματος παραμελήθηκε για σχεδόν 20 χρόνια.

Οι William Bayliss (1860-1924) και Ernest Starling (1866-1927), Άγγλοι φυσιολόγοι και αργότερα σύγαμπροι, ήταν οι πρώτοι που αμφισβήτησαν την έννοια του *nervism*, το 1902 ¹⁴. Σε μια σειρά πειραμάτων στο έντερο ζώων, οι Bayliss και Starling πρότεινε ότι και μόνο του το αίμα θα μπορούσε να είναι υπεύθυνο για τις φυσιολογικές λειτουργίες του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) ^{14, 15}.

Ο William Hardy (1864-1934) μάλλον είναι ο πρώτος που πρότεινε την λέξη «ορμόνη» στον Starling το 1905 σε φιλικό δείπνο. Η ελληνική λέξη ορμάω (*ormao*), με την έννοια του «διεγείρω» ή να «ξυπνάω», προτάθηκε για να περιγράψει αυτούς τους χημικούς αγγελιοφόρους, και ο Starling το σημείωσε στην ατζέντα του. Η λέξη έκανε το ντεμπούτο της μόλις λίγες εβδομάδες αργότερα, κατά τη διάρκεια μιας διάλεξης που δόθηκε από τον Starling στο Royal College of Physicians του Λονδίνου. Δήλωσε, «αυτοί οι χημικοί αγγελιοφόροι... ή «ορμόνες»... όπως θα μπορούσε να τις λέμε, πρέπει να μεταφέρονται από το όργανο όπου παράγονται στο όργανο στο οποίο επιδρούν ...» ^{15, 16}. Στα χρόνια που ακολούθησαν, ο Starling αναγνώρισε ότι η έκκριση του παγκρέατος ήταν στην πραγματικότητα υπό διπλό έλεγχο τόσο από ορμόνες όσο και από νεύρα, και έτσι ήρθε η αναγνώριση του γαστροεντεροπαγκρεατικού νευροενδοκρινικού συστήματος (GEP) ¹⁴.

Σε όλη τα τελευταία χρόνια του 19ου αιώνα, ενώ η έννοια της εσωτερικής έκκρισης και η σχέση της με το νευρικό σύστημα μελετήθηκε εκτενώς, οι διαφωνίες σχετικά με τα κύτταρα που συνθέτουν αυτό το γαστροεντεροπαγκρεατικό νευροενδοκρινικό σύστημα (GEP) ήταν έντονες.

Ο Paul Langerhans (1847-1888) ήταν Γερμανός παθολόγος και φυσιολόγος που έκανε πολλές ιστολογικές ανακαλύψεις ενώ ήταν φοιτητής της ιατρικής στο Βερολίνο (Εικ. 1). Η πιο γνωστή από αυτές ήταν όταν, το καλοκαίρι του 1867 ενώ εργάζονται στον εργαστήριο του Rudolf Virchow (1821-1902), όταν ανακάλυψε την προηγουμένως άγνωστη συστάδα κυττάρων του παγκρέατος που είναι ενσωματωμένες σε φύλλα κυψελιδικών (*acinar*) κυττάρων. Στη διατριβή του, που υπερασπίστηκε δημόσια το Φεβρουάριο του 1869, σημείωσε ότι διάσπαρτα μεταξύ εξωκρινών λοβιακών κυττάρων, στα μεταξύ των κυψελιδικών κυττάρων διαστήματα, υπήρχαν «... μικρά κύτταρα με σχεδόν τέλεια ομοιογενές περιεχόμενο και με πολυγωνική μορφή, με στρόγγυλους πυρήνες χωρίς πυρήνιο, διατεταγμένα σε ζεύγη ή μικρές ομάδες». Αν και ο Langerhans αναγνώρισε τα κύτταρα αυτά ως κάτι νέο, δεν προσδιόρισε την ενδοκρινική τους λειτουργία. Έτσι και πάλι, θα περάσει καιρός πριν ένας Γάλλος παθολογοανατόμος ο Edouard Laguesse (1861-1927), προτείνει μια βιώσιμη λειτουργία για τα κύτταρα αυτά που είχαν ανακαλυφθεί πρόσφατα ¹⁷.

Ο Laguesse θεώρησε ότι τα κύτταρα αυτά είχαν μια εσωτερική έκκριση. Όταν δημοσίευσε τη θεωρία του 1893, τα ονόμασε “*les ilots de Langerhans*” ή “*islets of Langerhans*” προς τιμήν του νεαρού παθολογοανατόμου που τα περιέγραψε πρώτος 3 δεκαετίες πριν. Ήταν ο χαρακτηρισμός αυτός του Laguesse, αυτών των νησίδων κυττάρων που οδήγησε στην ανακάλυψη της ορμόνης που

εκκρίνουν, 30 χρόνια αργότερα, από τους νικητές του βραβείου Νόμπελ Frederick Banting (1891-1941) και Charles Best (1899-1978), που έμελλε να ονομαστεί ινσουλίνη ¹⁷⁻¹⁹.

Όμως και ενώ όλα αυτά ανακαλύπτονταν περιεγράφηκαν και οι Νευροενδοκρινικοί όγκοι του ΓΕΣ (GEP-NENs). Αρχικά περιεγράφηκαν, τον 19^ο αιώνα από τους Langhans το 1867 ²⁰ και Lubarsch το 1867 ²¹, και το 1888 ²² και λίγο αργότερα από τον W. B. Ransom ²³⁻²⁵ (Εικ. 2), ο οποίος πρέπει να περιέγραψε αναμφισβήτητα την πρώτη κλινική εικόνα του μετέπειτα ονομαζόμενου «καρκινοειδές σύνδρομο» ²⁵.

Η ταυτοποίηση και η περιγραφή και των άλλων GEP κυττάρων δεν ήταν λιγότερο ήταν μπερδεμένες. Το 1870, ο Rudolf P.H. Heidenhain (Εικ. 3) ήταν αυτός που ξεκάθαρα αναγνώρισε την ύπαρξη μιας ομάδας γαστρεντερικών κύτταρων που ήταν διαφορετικά και ξεχωριστά από τα οξυντικά, τα θεμέλια και εντερικά κύτταρα και σημείωσε την «κίτρινη» χροιά στις κυτταρολογικές χρώσεις (EC cells) ²⁶. Η παρατήρηση αυτή ενισχύθηκε το 1897 από τον ρωσικό ανατόμο και ιστολόγο Nikolai K. Kulchitsky (1856–1925) ²⁷ (Εικ. 4). Πιστεύεται ότι κατά τη στιγμή της δημοσίευσής του, ο Kulchitsky είχε επίγνωση της ανακάλυψης του Heidenhain 27 χρόνια πριν, αλλά δεν σχολίασε την παράλληλη παρατήρηση του, που δυνητικά μπορεί να έχει στην γρήγορη συνειδητοποίηση ότι οι παρατηρήσεις του περιγράφουν την ίδια κυτταρική οντότητα ²⁸.

Ο Siegfried Oberndorfer (Εικ. 5) εισάγει τον όρο του «καρκινοειδούς» για τα NETs του πεπτικού (GEP-NENs) το 1907 ²⁹ και διακρίνει αυτούς τους όγκους ως λιγότερο επιθετικούς όγκους (λεπτού εντέρου) από ό, τι τα περισσότερα καρκινώματα ^{23, 30}.

Έπειτα, το 1906 ο Carmelo Ciaccio εισήγαγε το όρο “enterochromaffin” ³¹. Αργότερα, το 1914, οι Gosset και Masson (Εικ. 6) απέδειξαν ότι τα κύτταρα των όγκων αυτών, περιέχουν αργυρόφιλα κοκκία, πράγμα που οδήγησε στην έννοια ότι οι καρκινοειδείς όγκοι περιέχουν αργυρόφιλα (argentaffin) κύτταρα, τα οποία προέρχονται από τα κύτταρα Kulchitsky ή εντεροχρωμιόφιλα (enterochromaffin, EC) κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου ^{30, 32}. Εν συνέχεια ο Harry Kull το 1925 έδειξε ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας περιέχει κύτταρα με μια μορφολογία παρόμοια με εκείνη των chromaffin κυττάρων ³³.

Δυστυχώς, κατά τη στιγμή αυτών των γεγονότων, οι επωνυμίες ήταν η μέθοδος επιλογής για την επισήμανση νέων ανακαλύψεων. Το έθιμο αυτό αποδείχθηκε άκρως συγχυτικό για την επιστημονική κοινότητα σχετικά με τις προτεινόμενες λειτουργίες των «clear cells» που περιγράφονταν ποικιλοτρόπως στη βιβλιογραφία ως «cells of Nicolas Kulchitsky», «yellow cells of Schmidt», «enterochromaffin cells of Ciaccio», «argentaffin or silver-reducing cells of Masson», και «chromoargentaffin cells of Cordier» ¹⁵. Τέλος, το 1906, ο M.C. Ciaccio (1877-1956) ήταν η πρώτος που πρότεινε ότι ο όρος enterochromaffin ή EC cells πρέπει να αντικαταστήσει τους διάφορους επώνυμους όρους. Το όνομα αυτό, εξήγησε, αντανakλά και τις ειδικές ιδιότητες χρώσης από αυτά τα μοναδικά κύτταρα έχουν και την ανατομική τους θέση ^{15, 28}.

Αν και ο Oberndorfer πίστευε αρχικά ότι τα καρκινοειδή ήταν καλοήθεις όγκοι, αναθεώρησε την άποψή του δύο δεκαετίες αργότερα (22 έτη, το 1929) με μελέτη που αναδείκνυε την ύπαρξη μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκινοειδή ³⁴ όμως οι καρκινοειδείς όγκοι συνέχισαν να είναι στην αφάνεια, για άλλη μια φορά, μια και ο εβραϊκής καταγωγής S. Oberndorfer ³⁵, είχε εκδιωχθεί από το ναζιστικό καθεστώς, από το Μόναχο της Γερμανίας λόγω εθνικής καταγωγής και η μελέτη του δημοσιεύθηκε στα Τούρκικα (δεδομένου ότι δούλευε στη συνέχεια στο Πανεπιστήμιο της Κωνσταντινούπολης, στην Τουρκία) και, ως εκ τούτου, απέτυχε να κερδίσει ευρεία προσοχή ³⁶.

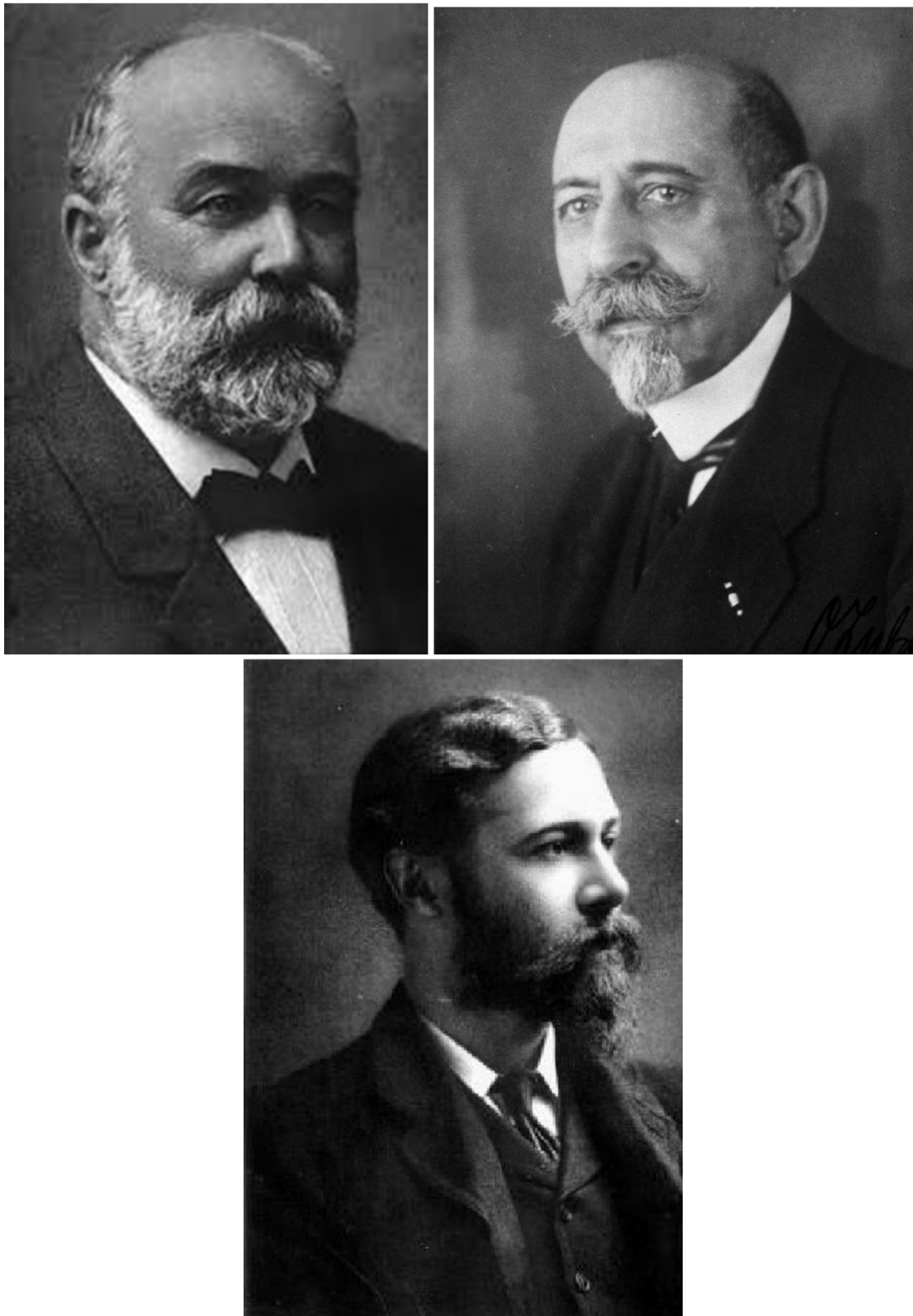
Ως αποτέλεσμα αυτού, οι λάθος αντιλήψεις για τα καρκινοειδή και την κακοήγη συμπεριφορά τους, παρέμειναν για σχεδόν έναν αιώνα.

Το 1938, ο Αυστριακός παθολογοανατόμος Friedrich Feyrter Πολωνικής καταγωγής (1895-1973 (Εικ. 7) πρώτος πρότεινε ότι τα EC κύτταρα, “clear cells”, (Helle Zellen), αντιπροσωπεύουν το διάχυτο ενδοκρινικό σύστημα βασιζόμενος στην παρατήρηση ότι αυτά τα argentaffin θετικά και argyrophilic «clear cells» (χαρακτηριστικά μικροσκοπικά και ιστοχημικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα στις αντιδράσεις τους με άλατα αργύρου (π.χ. argentaffinity και argyrophilia)³⁷ (Εικ. 8), υπήρχαν σε όλο το έντερο και το πάγκρεας. Αυτός πιστώνεται, σωστά, ότι αυτή η διάχυτη αυτή κυτταρική οντότητα στην πραγματικότητα ήταν η πηγή των μυστηριωδών καρκινοειδών όγκων^{15, 38}.

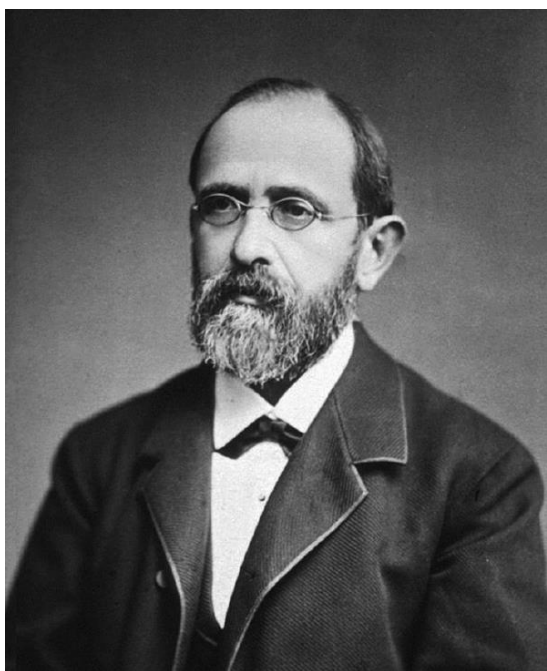
Το 1948, ο Alden B. Dawson ανέπτυξε την χρώση που τα κύτταρα EC και enterochromaffin-like (ECL) του ΓΕΣ βάφονται στα ιστολογικά παρασκευάσματα χρησιμοποιώντας νιτρικό άργυρο³⁹. Η σεροτονίνη (Serotonin, ή 5-hydroxytryptamine (5-HT)), ανακαλύφθηκε το 1948 από τους Maurice M. Rapport και Arda Alden Green και Irvine H. Page⁴⁰. Το 1952, οι Vittorio Erspamer και Biagio Asero απομόνωσαν την 5-HT στους EC ιστούς του *Octopus vulgaris* και του βατράχου *Discoglossus pictus* και πρότειναν ότι η σεροτονίνη (serotonin, “enteramine”) ήταν η ειδική ορμόνη του συστήματος EC⁴¹. Το 1953, ο Fred Lembeck επιβεβαίωσε την παρουσία της σεροτονίνης (5-HT) σε έναν καρκινοειδή όγκο του ειλεού επικυρώνοντας την σχέση της σεροτονίνης με τα κύτταρα EC ως η βιοενεργός αμίνη⁴².



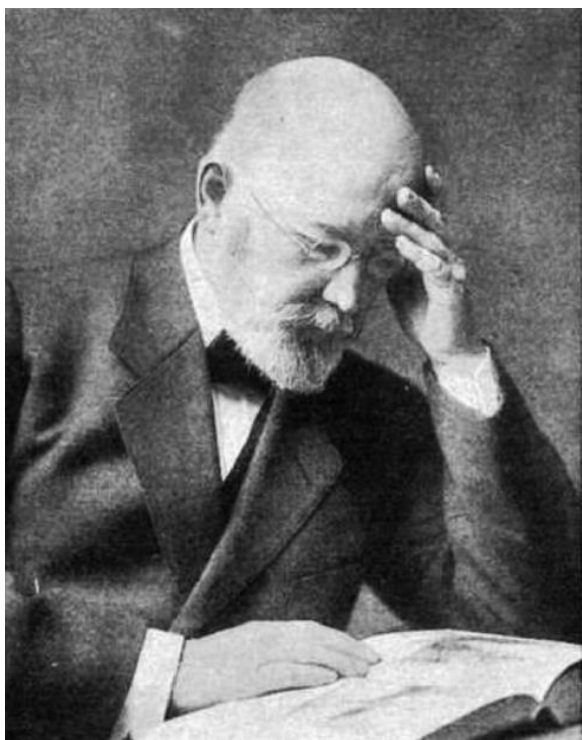
Εικόνα 1: Ο Paul Langerhans (25 Ιουλίου 1847 - 20 Ιουλίου 1888) ήταν Γερμανός παθολογοανατόμος, φυσιολόγος και βιολόγος.



Εικόνα 2: Οι T. Langhans (1839-1915), O. Lubarsch (1860-1933), και W. B. Ransom (1861-1909) κατά σειρά.



Εικόνα 3: Ο Rudolf P.H. Heidenhain (1834-1897).



Εικόνα 4: Ο Nikolai K. Kulchitsky (ή Kultschitzky) (1856-1925).



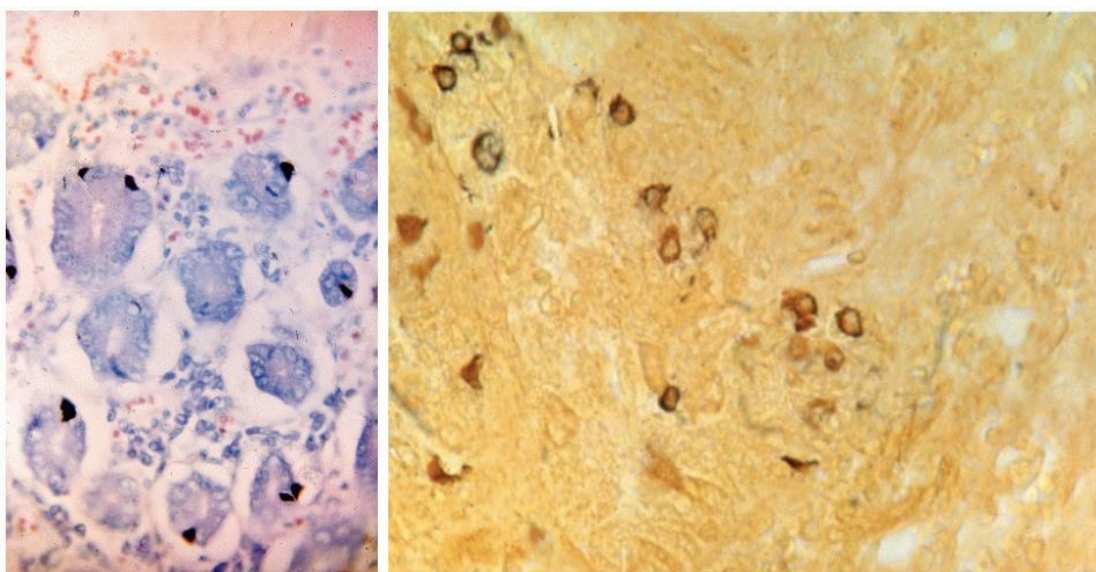
Εικόνα 5: Ο Siegfried Oberndorfer (24 Ιουνίου 1876 στο Μόναχο - 1944 στη Κωνσταντινούπολη) ήταν Γερμανός παθολογοανατόμος και παθολόγος. Εδώ με την κόρη του Ελένη ("Leni") στο Μονάχο το 1911, όταν συζητιόταν η φύση των καρκινοειδών όγκων μεταξύ των σπουδαίων παθολογοανατόμων της Γερμανίας και όταν διορίστηκε ο Oberndorfer καθηγητής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Μονάχου στην ηλικία των 35 ετών.



Εικόνα 6: Οι Antonin Gosset (1872-1944) και Pierre Masson (1880-1959) κατά σειρά.



Εικόνα 7: Ο Friedrich Feyrter (1895-1973).



Εικόνα 8: Φυσιολογικό έντερο με αργυρόφιλους κόκκους (σκοτεινή χρώση) σε κύτταρα Kulchitsky από όπου προέρχονται τα καρκινοειδή (NENs του λεπτού εντέρου, si-NENs), (Original magnification $\times 600$; courtesy of Rudolf Garret, MD.)(Αρ.). Καρκινοειδής όγκος με αργυρόφιλα κοκκία στο κυτταρόπλασμα, (Fontana stain, Original magnification $\times 600$, courtesy of Rudolf Garret, MD.)(δεξ.). Από ⁴³.

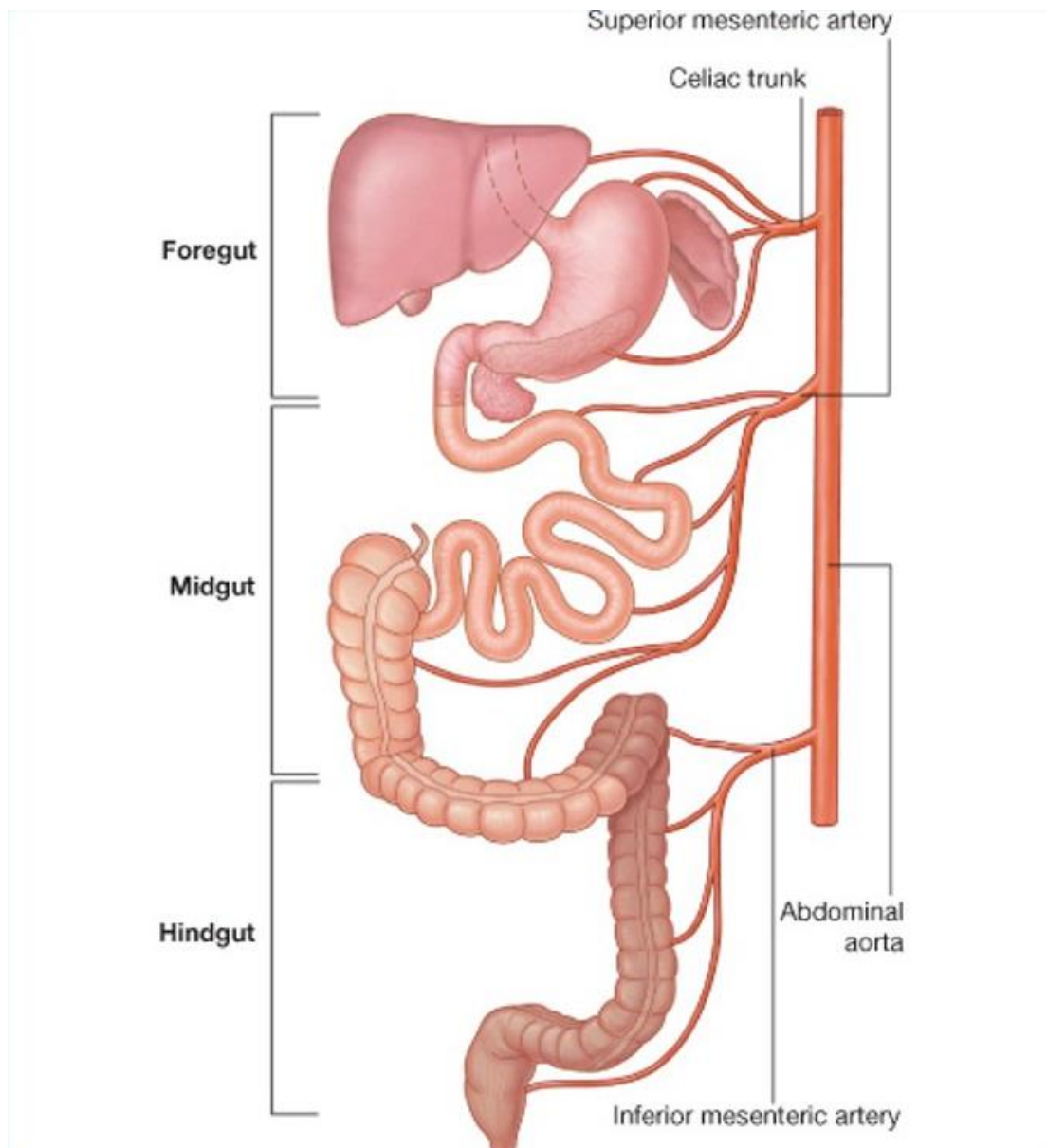
Το 1963, Οι Williams και Sandler ³⁰, ανέδειξαν τους καρκινοειδείς όγκους με βάση την **εμβρυϊκή τους καταγωγή και την ανάπτυξη του ΓΕΣ**, έτσι τους διέκριναν ως όγκους από (Εικ. 9):

1. το ανώτερο αρχέγονο έντερο (**foregut**): (βρόγχοι, θύμος αδένας, στόμαχος, αρχικό τμήμα δωδεκαδακτύλου, πάγκρεας),

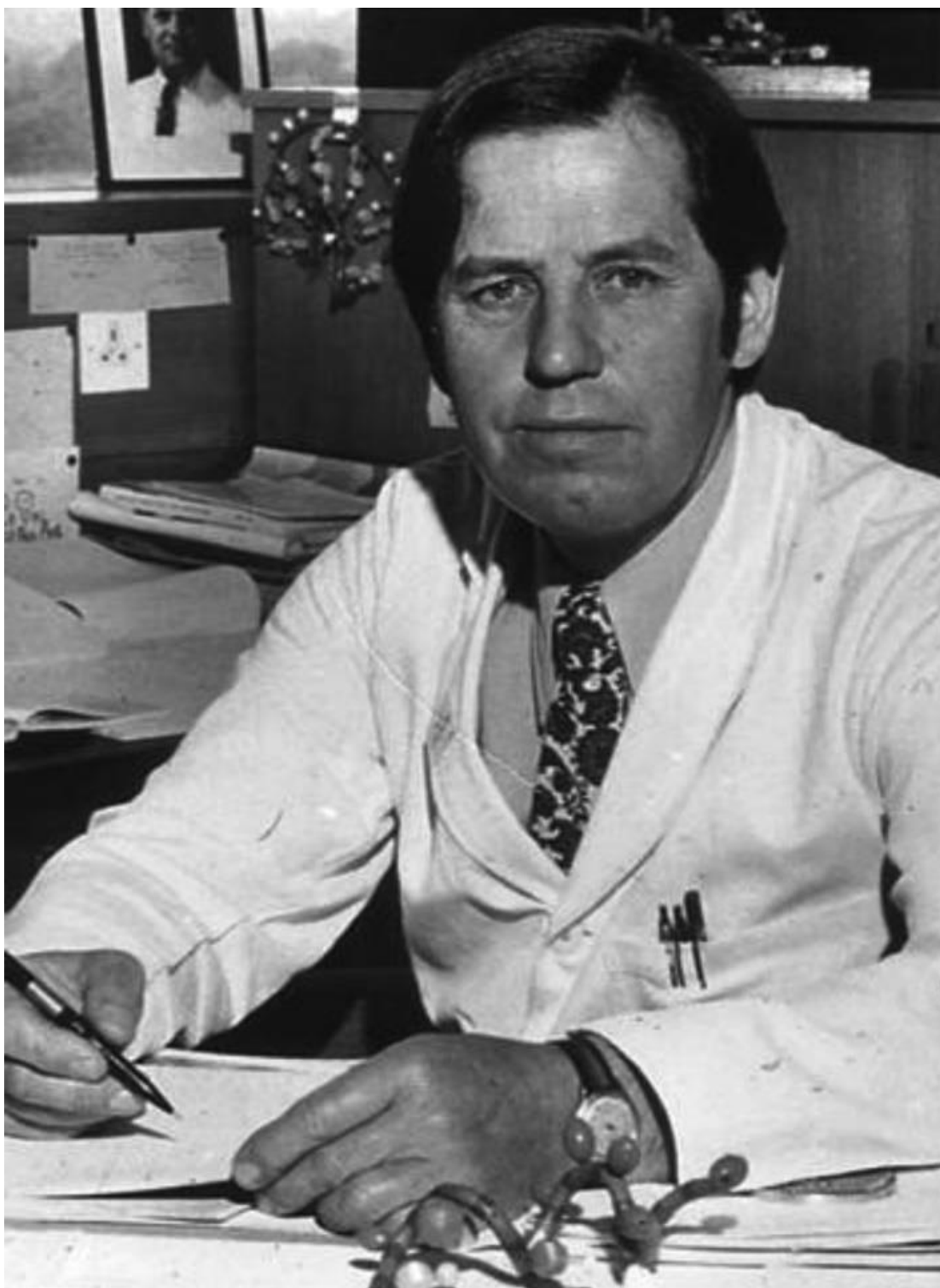
2. το μέσο αρχέγονο έντερο (**midgut**): (τελικό 12/λο, νήστιδα, λεπτό έντερο, τελικό τμήμα του ειλεού, σκωληκοειδής απόφυση, εγγύς κόλον έως το μέσο τμήμα του εγκάρσιου κόλπου: τυφλό, ανιόν και δεξιό εγκάρσιο κόλον),
3. το κατώτερο αρχέγονο έντερο (**hindgut**): (αριστερό εγκάρσιο κόλον, σιγμοειδές, ορθό)

44

Οι συγγραφείς φυσικά περιέγραψαν και τις διαφορές στα χαρακτηριστικά τους ^{11, 30} (Εικ. 9). Αν και σε αυτές τις υποομάδες τα βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των όγκων ποικίλλουν σημαντικά, αυτή η ταξινόμηση έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε σημαντικό αριθμό προηγούμενων μελετών, κυρίως μελέτες παρατήρησης ^{45, 46}. Αυτή η κατάταξη όμως έγινε πριν αναγνωριστούν τα είδη των ΝΕ κυττάρων και πριν την κατανόηση ότι η εμβρυολογική καταγωγή ενός οργάνου έχει μικρή σχέση με την φυσιολογία του οργάνου και σήμερα χρησιμοποιείται μόνον περιστασιακά. Το 1966 η παραδοχή των Williams και Sandler άλλαξε από τον Anthony G. E. Pearse (Εικ. 10) που ανέδειξε διάφορα χημικά χαρακτηριστικά των ενδοκρινικών κυττάρων του ΓΕΣ και ειδικά την πρόσληψη και μετατροπή της 5-hydroxytryptophan σε 5-HT ⁴⁷ και έτσι καθιέρωσε το σύστημα APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) το οποίο μέχρι πρόσφατα κυριαρχούσε στα βιβλία της ιατρικής ⁴⁸. Το 1969, ο Ilona Szijj ένας Ούγγρος ενδοκρινολόγος χρησιμοποίησε τον όρο “Arudoma” στην περιγραφή ενός ασθενούς με μυελοειδές καρκίνωμα θυροειδούς που παρήγαγε adrenocorticotrophin (ACTH) ⁴⁹.



Εικόνα 9: Η εμβρυολογική καταγωγή του ΓΕΣ και η αρτηριακή του αιμάτωση.



Εικόνα 10: Ο Anthony G. E. Pearse (1916-2003).

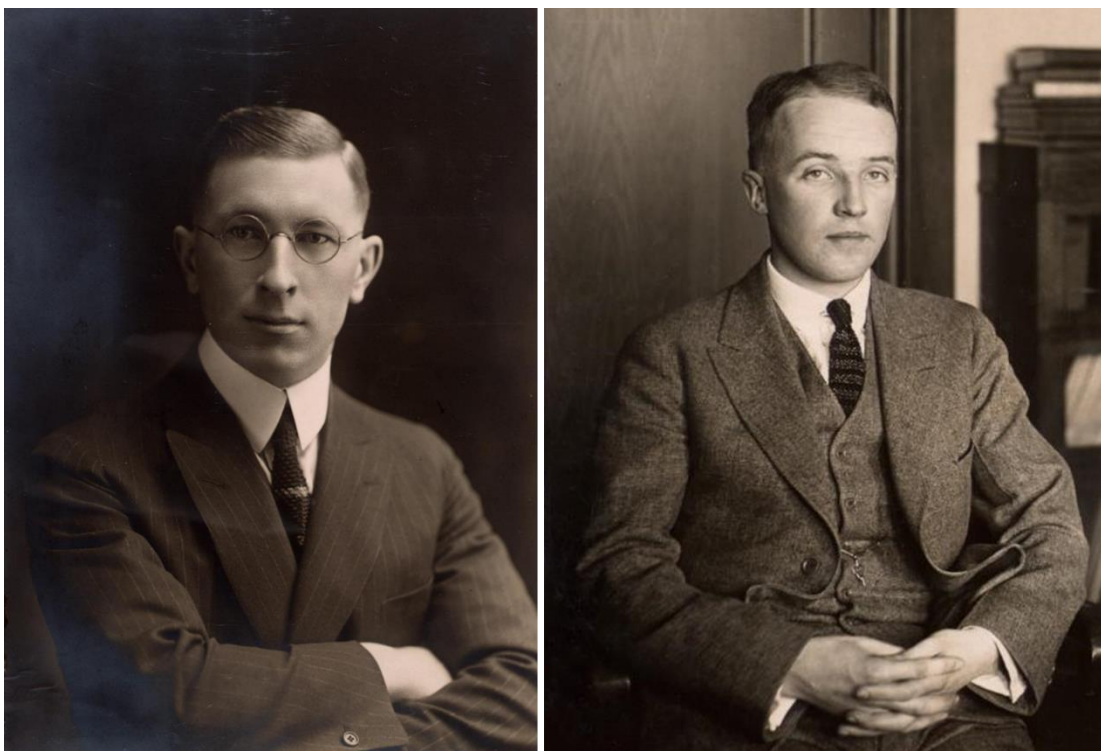
Η ιστορία των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (pNENs, PNENs, PanNETs) είναι παράλληλη με την ιστορία των νησιδίων του παγκρέατος και των GEP-NENs , ανεξάρτητα αν σήμερα θεωρούμε ότι οι όγκοι αυτοί δεν συνδέονται κυρίως με τα νησίδια παρόλο που πολλοί χειρουργοί ακόμα τους αποκαλούν νησιδιακούς όγκους (islet tumors) ⁵⁰.

Τα νησίδια του παγκρέατος λοιπόν, αποτελούνται από τα ενδοκρινή κύτταρα του παγκρέατος και είναι διαχύτως διεσπαρμένα σε όλο το πάγκρεας. Πρώτη φορά που περιεγράφηκαν

ήταν το 1869, όταν ο Paul Langerhans (Εικ. 1), φοιτητής τότε της Ιατρικής περιέγραψε τις συλλογές αυτών των ωχρών κυττάρων μέσα στο πάγκρεας, τα νησίδια, που φέρουν τώρα την επωνυμία του. Το 1889, ο Minkowski, πρόσεξε ότι τα ούρα ενός σκύλου προσέλκυαν μύγες, και μετά από ανάλυση ούρων βρήκε ότι ο σκύλος είχε γλυκοσουρία. Εν συνεχεία το 1901, ο Eugene Opie βρήκε τις υαλοειδείς αλλαγές στα νησίδια διαβητικών ασθενών και πιστώνεται με την καθιέρωση της σχέσης μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και της παθολογίας των νησιδίων⁵⁰.

Ο Siegfried Oberndorfer (Εικ. 5) ήταν από τους πρώτους που αναγνώρισε τους νευροενδοκρινείς όγκους της κοιλίας το 1907, και διέκρινε αυτούς τους όγκους από άλλους καρκίνους. Η αργή εξέλιξη τους τον οδήγησε να τους καλέσει καρκινοειδείς όγκους επειδή έμοιαζαν με καρκίνο "cancer-like"^{29, 51}. Ακολούθως το 1908, ο AG. Nichols πρώτος δημοσίευσε περίπτωση ασθενούς με ένα απλό αδένωμα νησιδίων. Το 1922 οι Frederick Banting, ένας ορθοπεδικός, και ο Charles Best (Εικ. 11), ένας φοιτητής της Ιατρικής στο Toronto, ανακάλυψαν την ινσουλίνη, και σύντομα έκτοτε, η ινσουλίνη διατέθηκε για τη θεραπεία του διαβήτη¹⁸. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης είναι αναμφισβήτητα η πιο ουσιαστική συνεισφορά στην Ενδοκρινολογίας και την Ιατρική τον περασμένο αιώνα. Πριν από την ανακάλυψή της, ο Σακχαρώδης Διαβήτης ήταν μια θανατηφόρα ασθένεια της παιδικής ηλικίας με πρόγνωση χειρότερη από τον καρκίνο. Κατά τη διάρκεια του 19ου αιώνα, οι καλύτεροι τότε γιατροί μπορούσαν να προσφέρουν στους ασθενείς τους με ΣΔ μια δίαιτα αυστηρή χαμηλή σε γλυκόζη η οποία επεκτείνεται στην καλύτερη περίπτωση την ζωή για λίγους μήνες, και στη χειρότερη σκότωνε τους ασθενείς από ασιτία.

Το 1924, λίγο μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best, η Αμερικανίδα Seale Harris (1870-1957) πιστώνεται την περιγραφή της ύπαρξης του αυτόνομου «υπερ-ινσουλινισμού» σε αντίθεση με τον «υπο-ινσουλινισμό» του ΣΔ^{52, 53}. Τέσσερις επιστήμονες, οι R. Wilder, F. Allan, M.H. Power και H.E. Robertson επαλήθευσαν την υπόθεση αυτή το 1927^{15, 54}.

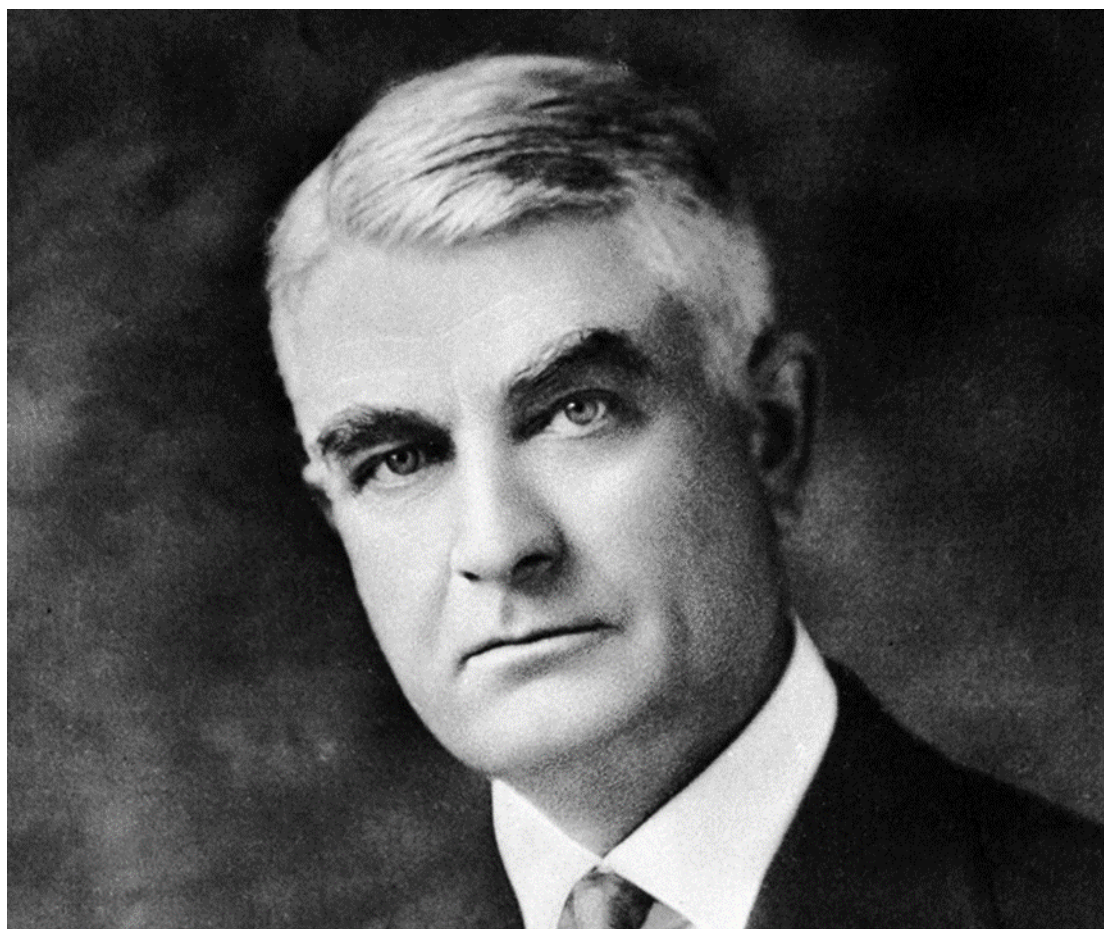


Εικόνα 11: Ο Frederick Banting (1891-1941) που πήρε το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1923, και ο Charles Best (1899-1978) αντίστοιχα.

Η ιστορία της χειρουργικής της Ενδοκρινούς Μοίρας του Παγκρέατος (ΕΜΠ) άρχισε εκείνη την εποχή, το 1926, όταν απεδείχθη χειρουργικά από τον William J. Mayo (Εικ. 12) ⁵⁵, η σχέση μεταξύ υπερινσουλινισμού και ενός ανεγχείρητου παγκρεατικού καρκινώματος εκ νησιδιακών κυττάρων (4^η Δεκεμβρίου 1926, αλλά ανακοινώθηκε από τον Wilder το 1927) ⁵⁶. Η πρώτη χειρουργική θεραπεία ινσουλινώματος επιτεύχθηκε από τον Roscoe Graham στο Τορόντο το 1929 αν και μόλις το 1935, οι Whipple και Frantz ⁵⁷ (Εικ. 13) περιέγραψαν την διαγνωστική τριάδα του ινσουλινώματος (Whipple triad): συμπτώματα υπογλυκαιμίας, χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος, και ανακούφιση των συμπτωμάτων από τη χορήγηση της γλυκόζης.

Τα Ινσουλινώματα ήταν οι μοναδικοί λειτουργικοί νησιδιακοί όγκοι που αναγνωρίζονταν μέχρι εκείνη την στιγμή που τη στιγμή. Όμως ο S.Z. Sailer το 1946 περιγράφει την περίπτωση ενός ασθενή με ένα μεγάλο όγκο νησιδίων του παγκρέατος χωρίς όμως κλινική ή βιοχημική απόδειξη υπερινσουλιναιμία. Παρόλο που συνυπήρχε δωδεκαδακτυλικό έλκος σε αυτή την ασθενή, ο Sailer απέτυχε να συνδέσει το έλκος με τον όγκο του παγκρέατος ⁵⁸ και έγινε 9 χρόνια μετά ⁵⁹.

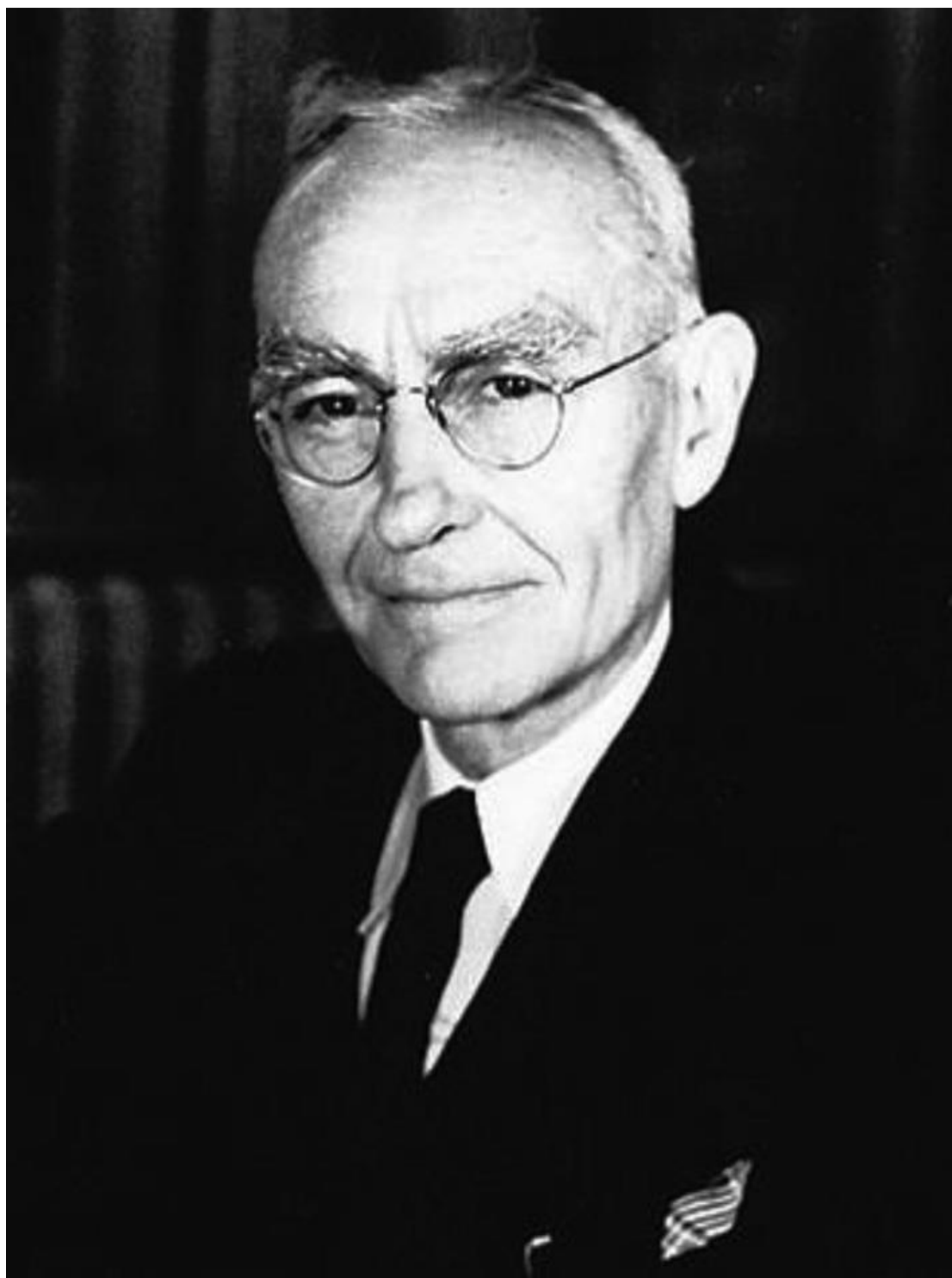
Το 1955, οι R.M. Zollinger και E.H. Ellison ⁶⁰ (Εικ. 14) δημοσίευσαν μελέτη με δύο ασθενείς με πολλαπλή οξεία νόσο πεπτικού έλκους με συνοδό μαζική όξινη υπερέκκριση του στομάχου και όγκο του παγκρέατος από μη-βήτα νησιδιακά κύτταρα. Εν συνεχεία οι Mort Grossman και Rod Gregory βρήκαν ότι εκκρινόμενη ουσία ήταν η ορμόνη –πεπτίδιο, γαστρίνη, και εμείς σήμερα ξέρουμε ότι τα γαστρινώματα προκαλούν το σύνδρομο Zollinger-Ellison (ZES) ⁶¹.



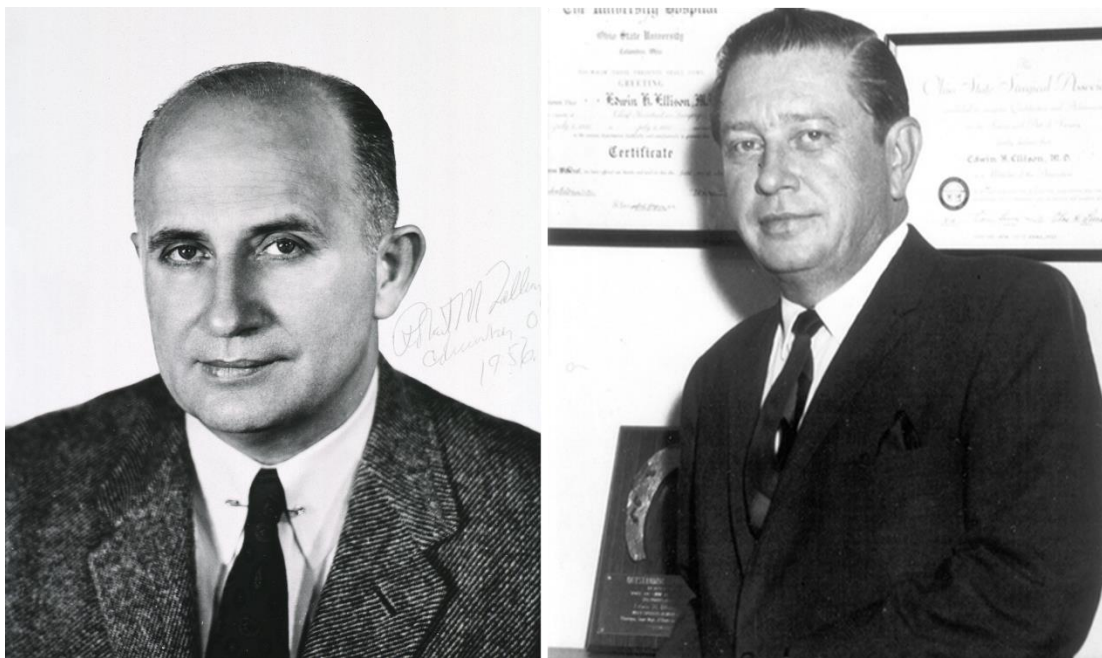
Εικόνα 12: Ο William J Mayo (1861-1939).

Στη δεκαετία του 1960, έγιναν σημαντικές εξελίξεις στην προεγχειρητική διάγνωση και τον χαρακτηρισμό των νησιδιακών όγκων σε ασθενείς με ZES. Το 1960, R.A. Gregory (1913-1990) και οι συνάδελφοί του ταυτοποίησαν, μια ουσία σε όγκο του παγκρέατος ασθενούς με ZES που μπορεί να ήταν υπεύθυνη για έλκος. Η ουσία αυτή είχε δράση παρόμοια της γαστρίνης (η οποία είχε απομονωθεί και προσδιορισθεί ως σημαντική ορμόνη παραγωγής γαστρικού οξέος το 1942 από S. Komarov, που σπούδασε υπό τον πατέρα του nervism, Pavlov)¹⁵. Αυτή η δράση δεν μπορούσε να αναπαραχθεί με την χορήγηση της ισταμίνης ή της ινσουλίνης^{62, 63}. Το 1964, η ίδια ομάδα οριστικά έδειξε ότι οι όγκοι σε ZES εκκρίνουν γαστρίνη, και αυτοί οι όγκοι έγιναν γνωστοί ως γαστρινώματα^{62, 63}.

Μέχρι τη δεκαετία του 1970, η θεραπεία εκλογής των γαστρινωμάτων ήταν η εκτομή των δυνητικά ελκογόνων ιστών (ολική γαστρεκτομή). Ήδη από το 1964, διερευνώνται μη χειρουργικές επιλογές, όμως, πήρε πάνω από μια δεκαετία για να έρθει η ανάπτυξη των H₂-ανταγωνιστών και μετά οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων που θα επιτρέψουν την σχεδόν εξάλειψη του έλκους σε ασθενείς με γαστρίνωμα⁶⁴⁻⁶⁶, επιτρέποντας τη μετατόπιση, από την πρόληψη της προδιάθεσης για έλκος προς την εκτομή των πρωτοπαθών όγκων του γαστρινώματος.



Εικόνα 13: Ο Alden O. Whipple (1881-1963).



Εικόνα 14: Οι RM Zollinger και EH Ellison, δάσκαλος και μαθητής.

Το 1958, οι J.V. Verner και A. B. Morrison ⁶², δημοσίευσαν μελέτη με δύο ασθενείς που πέθαναν λόγω υδαρούς διάρροιας και υποκαλιαμίας και ευρέθη στην νεκροτομή να έχουν καλοήθεις όγκους νησιδιακών κύτταρων. Οι Bloom et al. ⁶⁷ μέτρησαν υψηλά επίπεδα VIP στον ορό τέτοιων ασθενών (με υδαρή διάρροια, αχλωρυδρία και υποκαλιαμία). Το 1942, οι Becker et al. ⁶⁸ δημοσίευσαν περίπτωση ασθενούς με σοβαρή δερματίτιδα (που μετά ονομάστηκε νεκρωλυτικό μεταναστευτικό ερύθημα), αναιμία, και διαβήτη. Η ασθενής αυτή βρέθηκε να έχει νησιδιακό καρκίνωμα του παγκρέατος, αλλά ήταν το 1966 όταν οι McGavran et al. ⁶⁹ βρήκαν ότι η αιτία ήταν, η υπερπαραγωγή γλουκαγόνου από ένα καρκίνωμα άλφα (Α) νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος. Το 1977, δύο ασθενείς με παραγωγή σωματοστατίνης, εξ όγκων νησιδιακών κυττάρων περιεγράφηκαν σε χωριστές μελέτες ^{70 71}. Έκτοτε διαφόρων τύπων “νησιδιακοί όγκοι” έχουν ταξινομηθεί (πίνακας 1).

Αν και τα περισσότερα NETs είναι σποραδικά, υπάρχουν πολλαπλά κληρονομικά σύνδρομα που σχετίζονται με τα NETs, συμπεριλαμβανομένων των συνδρόμων της πολλαπλής ενδοκρινής νεοπλασίας (MEN 1 και 2), η νόσος von Hippel-Lindau, η νευροϊνωμάτωση 1 και οζώδης σκλήρυνση. Μεταξύ των NETs του παγκρέατος, εκτιμάται ότι 10-15% αποτελούν μέρος μιας κληρονομικής διαταραχής, ενώ την κληρονομική πτυχή των άλλων GEP-NENs πιστεύεται ότι είναι πολύ λιγότερο συχνή ^{6,72}.

Το 1903, Αυστριακός παθολογοανατόμος Jakob Erdheim (1874-1937) ήταν ο πρώτος που περιέγραψε έναν ασθενή με δύο διαφορετικούς ενδοκρινείς όγκους. Η νεκροψία του ασθενούς που ήταν άνδρας 43 ετών με ακρομεγαλία, βρήκε ένα μεγάλο αδένωμα υπόφυσης και τρεις μεγάλους παραθυρεοειδείς αδένες ^{73, 74}. Ανάμεσα στο 1912 και το 1952, τουλάχιστον δεκατρείς διαφορετικές περιπτώσεις ασθενών με διάφορους συνδυασμούς ενδοκρινών αδενωμάτων ή υπερπλασία της υπόφυσης, παραθυρεοειδείς και νησιδιακούς όγκους του παγκρέατος περιεγράφηκαν, όμως όλες τους στερούνταν πρότασης για την υποκείμενη αιτιολογία ^{15, 75}.

Ο Paul Wermer (1899-1978), από το Columbia στη Νέα Υόρκη, 20 χρόνια αργότερα, σχολίασε: «... ήταν μόνο το 1953, όταν μια εξαιρετική κλινική και παθολογοανατομική περιγραφή της αδενωμάτωσης δημοσιεύθηκε από την Mayo Clinic, που κάποιος θα άρχιζε να αναγνωρίζει το

σύνδρομο ως μια πολύ περίεργη διαταραχή, η οποία άξιζε το ενδιαφέρον των κλινικών ιατρών και των παθολογοανατόμων. Διαβάζοντας αυτό το άρθρο, κάποιος εντυπωσιακά θα βρει περιπτώσεις στις οποίες η κληρονομική προέλευση τους είναι προφανής και φαίνεται αξιοπερίεργο σε εμάς σήμερα ότι αυτό διέφυγε εντελώς την προσοχή των συντακτών μια και η Γενετική δεν ήταν ακόμη δημοφιλής στους κλινικούς ιατρούς το 1953...»⁷⁶.

Το 1954, ο Wermer είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός των όγκων που περιεγράφηκε από τους Underdahl et al.⁷⁵ στη Mayo Clinic το προηγούμενο έτος ήταν μια γενετική διαταραχή που μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και αυτό το γενετικό σύνδρομο, που αρχικά έφερε το όνομα του Wermer, ονομάστηκε αργότερα MEN-1⁷⁴[90].

Το 1959, ο John H Sipple (1930 -), ένας τριτοετής φοιτητής της ιατρικής, ήταν ο πρώτος που έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ του φαιοχρωμοκυττώματος και του καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένα

Αυτή η συσχέτιση μεταξύ φαιοχρωμοκυττώματος και καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένα που έγινε γνωστό ως «Σύνδρομο Sipple,» περιγράφει αυτό που τώρα θεωρούμε ότι είναι τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο τύποι MEN 2A και 2B με τα οποία και δεν θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα μια και το βιβλίο αυτό ασχολείται μόνο με τους νευροενδοκρινείς όγκους του ΓΕΣ (GEP-NENs)^{74, 77}.

Όπως έχει συμβεί για ολόκληρο το GEP νευροενδοκρινικό σύστημα, η ονοματολογία για τα κληρονομικά σύνδρομα των NETs δεν ήταν ικανοποιητική και οδήγησε σε μεγάλη σύγχυση στη βιβλιογραφία επί σειρά ετών. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούσαν ποικιλοτρόπως όρους όπως «πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία», «πολλαπλή ενδοκρινική αδενωμάτωση», «σύνδρομο Wermer», «σύνδρομο Sipple» και άλλα ονόματα για χρόνια.

Όμως το 1989 επετεύχθη συναίνεση για την χρήση των ονομάτων MEN-1, MEN 2A και MEN 2B για να περιγραφούν όλα αυτά τα σύνδρομα⁷⁸.

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει υπάρξει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση, ανίχνευση και θεραπεία των MENs και άλλων κληρονομούμενων συνδρόμων με NETs, και αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην βελτιωμένη κατανόηση της γενετικής και της μοριακής βιολογίας και των τεχνικών τους.

Το 1995, ο Ιταλός παθολογοανατόμος Carlo Capella και άλλοι Ευρωπαίοι ειδικοί στους NET όγκους δημοσίευσαν μια κατάταξη των NETs και πρότειναν την αποφυγή του όρου «καρκινοειδείς όγκοι» (carcinoid tumors) και την αντικατάσταση του από τον όρο “Νευροενδοκρινείς όγκοι” (“neuroendocrine tumors”) με σκοπό να συμπεριλάβουν όλα τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα⁷⁹. Αυτή η κατάταξη αναθεωρήθηκε από έναν άλλο Ιταλό παθ/μο, τον Enrico Solcia και άλλους Ευρωπαίους NET παθ/μους και τελικά έγινε αποδεκτή η κατάταξη από την World Health Organization (WHO) το 2000⁸⁰.

Έτσι πρακτικά το 2000, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), εισήγαγε τον όρο “νευροενδοκρινής” όγκος και ταξινόμησε τους όγκους αυτούς σε NETs και νευροενδοκρινικά καρκινώματα αντί των καρκινοειδών.^{80, 81} με βάση τη θετική ανοσοϊστοχημεία των NET στις κυστοειδείς πρωτεΐνες όπως είναι η χρωμογρανίνη Α και/ή συναπτοφυσίνη⁴⁵.

Η δεύτερη αυτή κατάταξη της WHO (2000)⁸¹ πρότεινε ότι ο όρος “καρκινοειδής” δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον για τα GEP-NETs (GEP-NENs). Το 2010, με μια μικρή αναδιάρθρωση το 2004, η κατάταξη της WHO για τα NETs του ΓΕΣ αναθεωρήθηκε και οι γενικοί όροι neuroendocrine tumor (NET) και neuroendocrine carcinoma (NEC) εισήλθαν στην βιβλιογραφία⁸².

Πίνακας 1: Οι πρώτες περιγραφές των καλά διαφοροποιημένων νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων του πεπτικού (GEP NETs), εκτός από τους όγκους του ειλεού και της σκωληκοειδούς απόφυσης		
Ανατομική θέση	Έτος	Συγγραφέας
Ορθό έντερο	1912	Saltykow
Παχύ έντερο	1912	Saltykow
Στομάχι	1923	Askanazy
Εκκόλπωμα του Meckel	1926	Stewart και Taylor
12/λο	1929	Wolfer
Χοληδόχος κύστη	1929	Jöel
Ωοθήκη	1939	Stewart
Πάγκρεας	1959	Pataky
Χοληδόχος πόρος	1968	Little
Οισοφάγος	1969	Brenner

Σήμερα όμως αυτοί οι "νησιδιακοί όγκοι" του παγκρέατος, θεωρούμε ότι πιθανότατα ξεκινούν από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα του επιθηλίου των παγκρεατικών πόρων, παρά από τα νησίδια του Langerhans ¹². Για αυτόν τον λόγο, η χρήση του όρου, νευροενδοκρινής όγκος του παγκρέατος (pNEN, PanNET, και πιο πρόσφατα pNENs) έχει πλέον επικρατήσει, και η χρήση παλαιότερων όρων, όπως ο όγκος νησιδιακών κυττάρων, καρκινοειδή ⁴ κλπ. πρέπει να σταματήσει ^{83, 84} γιατί μόνο σύγχυση προκαλεί στην βιβλιογραφία. Παράλληλα για την έλλειψη σύγχυσης στην δομή αυτού του κειμένου κάθε άλλη συντομογραφία για του όγκους αυτούς (π.χ., ENP κλπ.) θα αντικατασταθεί με την αντίστοιχη (εδώ π.χ., pNENs ή pNENs) που είναι και οι διεθνείς όροι για τα ενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος και άλλα για τα αντίστοιχα του λεπτού εντέρου (π.χ., si-NENs) κλπ.

Σύνοψη

Η ανακάλυψη των νευροενδοκρινικών όγκων ξεκίνησε το 1867 ²⁰, αλλά ακόμη και το 2013 ένα νέο σύνδρομο περιεγράφηκε ⁸⁵.

Ο Siegfried Oberndorfer ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο καρκινοειδής το 1907. Ο Paul Langerhans ήταν ο πρώτος που περιέγραφε τα νησίδια του παγκρέατος το 1869. Ο Seale Harris ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τον ενδογενή υπερινσουλινισμό και το ινσουλίνωμα το 1924. Ο William

⁴ Καρκινοειδή (carcinoids) ονομάζονται πλέον μόνον οι καλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστρεντερικού και δη του λεπτού εντέρου, και κατά γενικό κανόνα, ο όρος "καρκινοειδής/carcinoid" μπορεί να διατηρηθεί μόνο για κλινικά λειτουργικά νεοπλάσματα από τα EC κύτταρα που παράγουν σεροτονίνη και συνδέονται με το καρκινοειδές σύνδρομο. Τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου περιλαμβάνουν flushing (εξάψεις), κολικοειδή κοιλιακά άλγη και διάρροια. Οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται κυρίως με όγκους του λεπτού εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις.

Becker και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν το σύνδρομο του γλουκαγονώματος το 1942. Οι Robert Zollinger και Edwin Ellison ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν το σύνδρομο του γαστρινώματος το 1955. Οι John Verner και Ashton Morrison ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν το σύνδρομο του VIPώματος το 1958. Οι ομάδες των Lars-Inge Larsson και Jens Rehfeld, και του Om Ganda ήταν οι πρώτοι που αναφέρουν περιπτώσεις σωματοστατινιώματος το 1977. Ο Jens Rehfeld και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν το σύνδρομο CCKώματος το 2013.

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω η ιστορία των NETs είναι γεμάτη με παθολογία, ορμόνες και διαγνώσεις πολύ συχνά περίπλοκες και που φέρνουν σύγχυση. Ακόμη και η ονοματολογία των NETs («καρκινοειδή» και «APUDomas») προκάλεσε μεγάλη σύγχυση⁸⁶.

Ωστόσο, με τη θέσπιση κατευθυντήριων γραμμών και συναίνεση στην παθολογία των όγκων αυτών και μια μεγαλύτερη κατανόηση της βιολογίας τους, η διάγνωση και θεραπεία των NETs θα συνεχίσει να βελτιώνεται.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

1. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol* 2015; 33(16):1855-63.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3063-72.
3. Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol* 2013; 24(12):3040-4.
4. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1-18, vii.
5. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9):1794-803.
6. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29(7):934-43.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2):93-99.
8. American joint committee on c. AJCC cancer staging handbook : from the AJCC Cancer staging manual. New York: Springer, 2010.
9. Banfield A, Green S, Ramage JK. Neuroendocrine tumour management: a team approach. *Hosp Med* 2005; 66(1):37-42.
10. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89(4):471-6.
11. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
12. Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, et al. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1934-8.
13. Yalcin S, Öberg K. Neuroendocrine Tumours Diagnosis and Management, 2015.
14. Liu EH, Öberg K. The history and development of the gastroenteropancreatic endocrine axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(4):697-711.
15. Marincola P, Liu EH. History of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, eds. Neuroendocrine Tumours. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:pp. 7-21.
16. Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentary. *J Endocrinol* 2005; 184(1):5-10.
17. Langerhans P, Morrison H. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1937.
18. Banting FG BC. The internal secretion of the pancreas. *J Laboratory Clin Med* 1922(7):465-80.
19. Sakula A. Paul Langerhans (1847-1888): a centenary tribute. *J R Soc Med* 1988; 81(7):414-5.
20. Langhans T. Über einen Drüsenpolyp im Ileum ([Report on a glandular polyp in ileum]). *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1867; 38:550-560 ([in German]).
21. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1867; 38(4):559-560.
22. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1888; 111(2):280-317.
23. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 2004; 35(12):1440-51.

24. Lundqvist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986; 148(2):141-7.
25. Ransom W. A Case of Primary Carcinoma of the Ileum. *The Lancet* 1890; 136(3507):1020-1023.
26. Heidenhain R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1870; 6(1):368-406.
27. Kultschitzky N. Zur Frage über den Bau des Darmkanals. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1897; 49(1):7-35.
28. Drozdov I, Modlin IM, Kidd M, et al. From Leningrad to London: the saga of Kulchitsky and the legacy of the enterochromaffin cell. *Neuroendocrinology* 2009; 89(1):1-12.
29. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907(1):426-432.
30. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963; 1:238-9.:238-239.
31. Ciaccio C. Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. *Arch Ital Anat embriologia* 1907(6):482-98.
32. Gosset A MP. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med* 1914(25):237-240.
33. Kull H. Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes. *Z für mikroskopisch-anatomische Forsch* 1925(2):163-200.
34. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, et al. Siegfried oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg* 2007; 142(2):187-97.
35. Dogan H, Hot I. Contributions of Siegfried Oberndorfer to pathology and evolution of carcinoid. *Pol J Pathol* 2010; 61(1):49-53.
36. Oberndorfer S. Genel patoloji. *Cumhur Matbaasi* 1937(1):(Istanbul).
37. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. *Zentralbl Innere Med* 1938(545):31-41.
38. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, et al. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:1-12.
39. Dawson AB. Argentophile and argentaffin cells in the gastric mucosa of the rat. *Anat Rec* 1948; 100(3):319-29.
40. Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline Serotonin. *Science* 1948; 108(2804):329-30.
41. Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952; 169(4306):800-1.
42. Lembeck F. 5-Hydroxytryptamine in a Carcinoid Tumour. *Nature* 1953; 172(4385):910-911.
43. <https://abdominalkey.com/less-common-tumors-and-tumorlike-lesions-of-the-colon-rectum-and-anus/>.
44. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 2:S3-8.
45. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.
46. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:51-8.
47. Pearse AGE. 5-Hydroxytryptophan Uptake by Dog Thyroid /C/ Cells, and its Possible Significance in Polypeptide Hormone Production. *Nature* 1966; 211(5049):598-600.
48. Pearse AG. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu* 1974; 9(0):27-41.
49. Szijj I, Csapo Z, Laszlo FA, et al. Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer* 1969; 24(1):167-73.
50. Φελέκουρας, Ε, Αρβελάκης, Α, Ρόζενμπεργκ Θ. Πάγκρεας. Στο βιβλίο ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ. Εκδόσεις Λίτσας. 2008. σελ 2573-2691., 2008.
51. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87(2):129-31.

52. Harris S. Hyperinsulinism and Dysinsulinism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1924; 83(10):729-733.
53. Liu SH, Loucks HH, Chou SK, et al. ADENOMA OF PANCREATIC ISLET CELLS WITH HYPOGLYCEMIA AND HYPERINSULINISM: Report of a Case with Studies on Blood Sugar and Metabolism before and after Operative Removal of Tumor. *J Clin Invest* 1936; 15(3):249-60.
54. Wilder RM, Allan FN, Power MH, et al. Carcinoma of the Islands of the Pancreas. *Journal of the American Medical Association* 1927; 89(5):348-355.
55. van Heerden JA, ReMine WH, Weiland LH, et al. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Mayo Clinic experience. *Am J Surg* 1981; 142(3):308-11.
56. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98.
57. Whipple AO FV. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review. *Ann Surg* 101:1299-1335,. 1935.
58. Sailer S, Zinninger MM. Massive islet cell tumor of the pancreas without hypoglycemia. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82:301-5.
59. Yeung MJ, Pasiaka JL. Gastrinomas: a historical perspective. *J Surg Oncol* 2009; 100(5):425-33.
60. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. 1955. *CA Cancer J Clin* 1989; 39(4):231-47.
61. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142(4):709-23; discussion, 724-8.
62. Gregory RA, Grossman MI, Tracy HJ, et al. Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumours. *Lancet* 1967; 2(7515):543-4.
63. Zollinger RM. The Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1981; 5(5):773-5.
64. Fiddian-Green RG. Cimetidine or surgery for the Zollinger-Ellison syndrome? *Gastroenterology* 1978; 75(1):163-4.
65. Thompson MH, Vanables CW, Miller IT, et al. Letter: Metiamide in Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1975; 1(7897):35-6.
66. Richardson CT, Walsh JH. The value of a histamine H2-receptor antagonist in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1976; 294(3):133-5.
67. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25(3):374-80.
68. Bloom SR, Polak JM, Pearse AG. Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhoea syndrome. *Lancet* 1973; 2(7819):14-6.
69. Thompson JC. Endocrine Pancreas. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed., Copyright © 2004 Elsevier pp 1001-1022. In CM.Jr. T, ed., 2004.
70. McGavran MH, Unger RH, Recant L, et al. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966; 274(25):1408-13.
71. Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, et al. "Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1977; 296(17):963-7.
72. Eads JR, Meropol NJ. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012; 17(3):326-38.
73. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyroidea und Hypophysis. *Beit Z Path Anat Z Allg Path* 1903; 33:158–236.
74. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2):254-74.
75. Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13(1):20-47.
76. Wermer P. [Familial polyendocrine adenomatous hyperplasia syndrome]. *Actual Endocrinol (Paris)* 1973; 13(0):5-13.

77. Kaye RH, Zak FG. Co-Existent Pheochromocytoma and Thyroid Carcinoma (Sipple's Syndrome). *J Mt Sinai Hosp N Y* 1964; 31:476-86.
78. Gagel R JC, Ponder B et al Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes: nomenclature recommendations from the workshop organizing committee. *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37(99).
79. Capella C, Heitz PU, Hofler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425(6):547-60.
80. Solcia E KGSLH. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edition. Heidelberg: World Health Organization; 2000.
81. Solcia E KG, Sobin LH. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Endocrine Rumours. Berlin: Springer; 2000. 2000.
82. Bosman F. CF, Hruban R,. et al.,. WHO Classification of Tumors of the Digestive System , IARC Press, Lyon, France, 2010. 2010.
83. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
84. Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1:S94-112.
85. Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med* 2013; 368(12):1165-6.
86. Spence RW, Burns-Cox CJ. ACTH-secreting 'apudoma' of gallbladder. *Gut* 1975; 16(6):473-6.