

Αιτιοπαθογένεια Ορισμοί και Ταξινόμηση των GEP-NETs

Περιεχόμενα

Αιτιοπαθογένεια	1
Ορισμοί, ονοματολογία των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων του πεπτικού (GEP-NENs).....	4
Ταξινόμηση και σταδιοποίηση	7
Ταξινόμηση	7
Ιστολογική διαβάθμιση (βαθμονόμηση) και Ki-67	11
Ο δείκτης Ki-67.....	18
Σταδιοποίηση (Staging) των GEP-NENs	19
Κληρονομικά σύνδρομα συνδεόμενα με GEP-NENs.....	21
MEN-1	22
Σύνδρομο Von Hippel-Lindau	24
Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1).....	25
Η Οζώδης σκλήρυνση (Tuberous sclerosis)	25
Άλλα σύνδρομα.....	26
Βιβλιογραφία	30

Αιτιοπαθογένεια

Η διαδικασία της ογκογένεσης των NETs δεν έχει ακόμη έχει διευκρινιστεί, ωστόσο, πρόσφατες σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει και μια καλή μικρή ανασκόπηση ειδικά για τα si-NENs είναι από τους Xavier, et al. ¹, για κάποιον που θα ήθελε να βρει περισσότερα στοιχεία.

Γενικά η αιτιολογία των NETs είναι άγνωστη, αλλά σίγουρα υπάρχουν κάποιες γενετικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών σε χρωμοσώματα όπως η απώλεια της ετερογένειας και αριθμητικές ανισορροπίες (Εικ. 63, 66-68). Τα κληρονομικά σύνδρομα όπως το MEN-1, η NF1, η οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerosis), το σύνδρομο von Hippel-Lindau όπως και η υπεργαστριναιμία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου αλλά όχι για τα si-NENs.

Η βασική βιολογική έρευνα έχει διευκρινίσει έναν τεράστιο αριθμό μηχανισμών που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την νεοπλασματική ανάπτυξη των GEP-NENs, παρόλο που πάρα πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.

Τα NETs εμφανίζουν σημαντικές γονοτυπικές και φαινοτυπικές διαφορές. Οι NE όγκοι του foregut (κυρίως πνεύμονες) παρουσιάζουν συχνά απώλειες του χρωμοσώματος 11q, που αντιπροσωπεύει μια χαρακτηριστική αλλοίωση αυτών ². Τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα καρκινοειδή των πνευμόνων δείχνουν απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 11q13, μια περιοχή που

εδρεύει το γονίδιο του MEN-1. Τα άτυπα καρκινοειδή επίσης εκφράζουν απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 3p 14-p21.3. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα NETs του πνεύμονα και τα GEP-NETs αναπτύσσονται μέσω διαφορετικών μοριακών οδών. Η αδρανοποίηση πολλών διαφορετικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων στο χρωμόσωμα 18 μπορεί να είναι σημαντική για τη βιολογική συμπεριφορά των GEP-NENs ³. Ανάλυση NETs του ορθού δεν αποκαλύπτει ανωμαλίες στον πολλαπλασιασμό, αλλά διαταραχή της απόπτωσης. Αυτοκρινικοί μηχανισμοί του TGF-α και του υποδοχέα του EGFR έχουν ενοχοποιηθεί.

Φτωχά διαφοροποιημένα NETs (G3) και NECs έχουν συχνή απώλεια της ετεροζυγωτίας για τα ογκοκατασταλτικά γονίδια p21, DCC και APC ⁴.

Έκφραση του thyroid transcription factor 1 (TTF-1) μπορεί να υποδεικνύει μια βρογχική προέλευση του NET ⁵

Τα si-NETs υπερεκφράζουν τα γονίδια NAP1L1 (μιτωτική ρύθμιση), MAGE-D2 (προσκόλληση) και MTA1 (ανταγωνισμός οιστρογόνων), που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των όγκων και των μεταστάσεων ⁶. Τα οικογενή NETs του midgut είναι σπάνια, αλλά τα βρογχικά NETs μπορεί να είναι μέρος του συνδρόμου MEN-1 ⁷

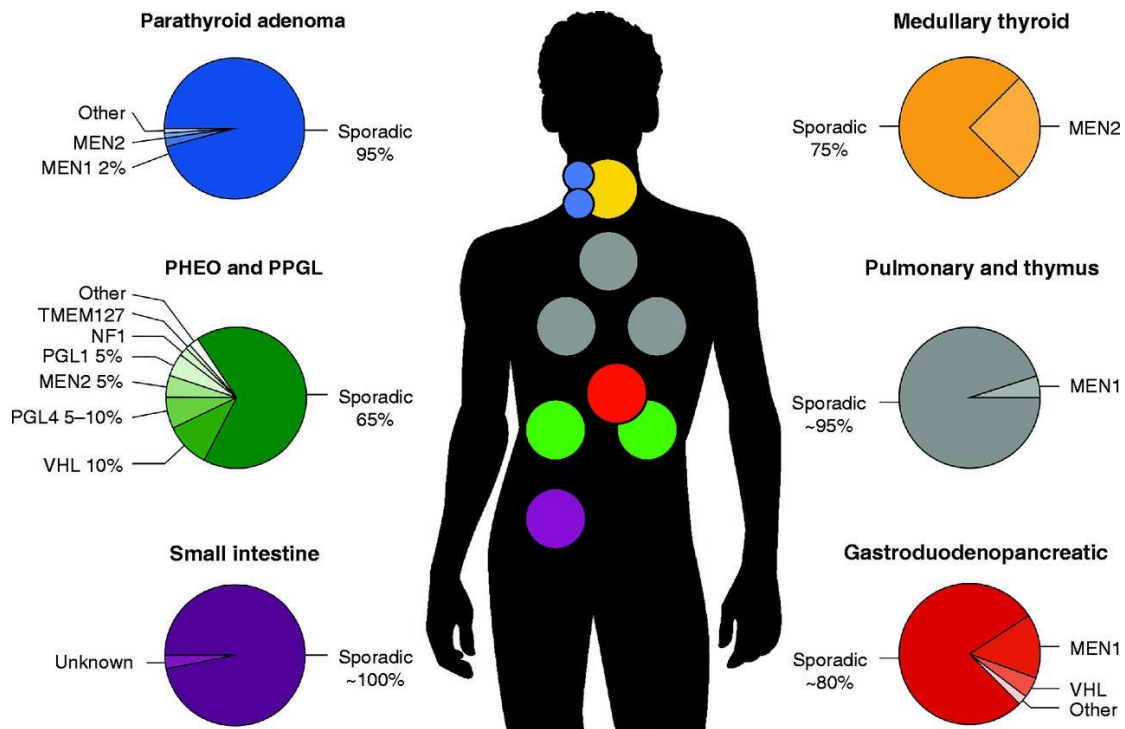
Ένα σημαντικό ζήτημα είναι όμως να βρεθεί ποιο είναι το πρόγραμμα οδήγησης της νεοπλασματικής ανάπτυξης (δηλαδή, τις μεταλλάξεις εκείνες που ξεκινούν και οδηγούν την κακοήγη νόσο).

Για να βελτιωθεί η διάγνωση η θεραπεία και η παρακολούθηση των ασθενών με GEP- NENs, θα είναι σημαντικό να επικεντρωθεί η έρευνα ,σε επιπλέον noncoding ή long- chain RNA αναλύσεις, να προσδιορίσει καλύτερα την επιγενετική (και τον κανονισμό αυτής), καθώς και να εντοπίσει τους παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος που ενεργοποιούνται και οδηγούν σε μια νεοπλασία σε ένα περιβάλλον κατασταλτικό του όγκου ^{8,9}.

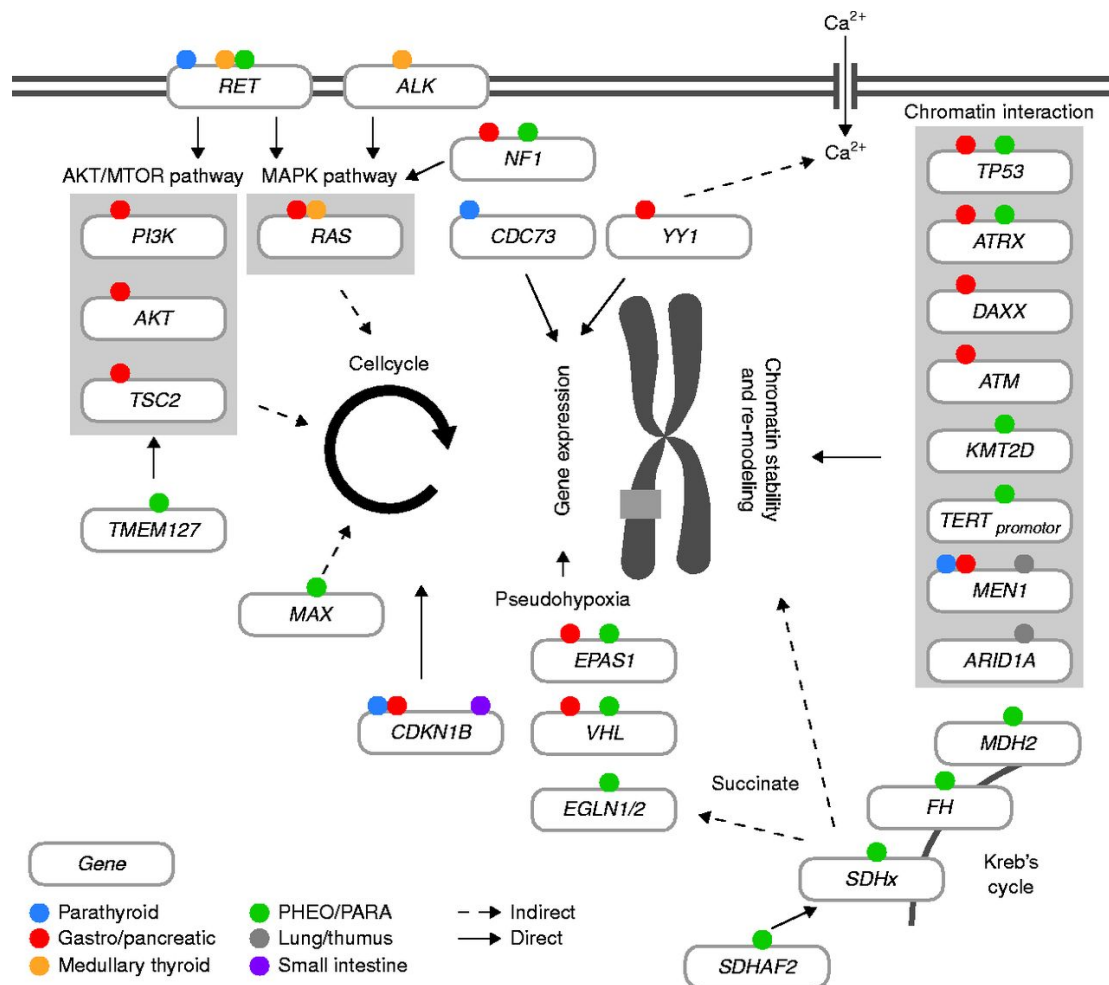
Τα GEP- NENs είναι ετερογενείς όγκοι που όχι μόνο έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά μεταξύ των υποκατηγοριών της νόσου, αλλά επίσης έχουν ετερογενή χαρακτηριστικά μεμονωμένων ασθενών και εντός του ίδιου όγκου. Η ανάλυση των GEP- NENs με μοριακό προφίλ γίνεται ολοένα πιο συχνά στην κλινική πράξη.

Προς το παρόν, οι γενετικές αλλοιώσεις, πιστεύεται ότι έχουν σημασία στην λήψη αποφάσεων μετά από την αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής. Δεδομένου όμως ότι οι επανειλημμένες βιοψίες δεν είναι πάντα κλινικά εφικτές, η ανάπτυξη στρατηγικών για την μέτρηση μοριακών μεταβολών στο αίμα έχουν σημασία τόσο στην στρατηγική διαχείρισης όσο και στην ανάλυση της ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση ¹⁰. Τέτοιες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν αναλύσεις των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων και του κυκλοφορούντος RNA ⁸.

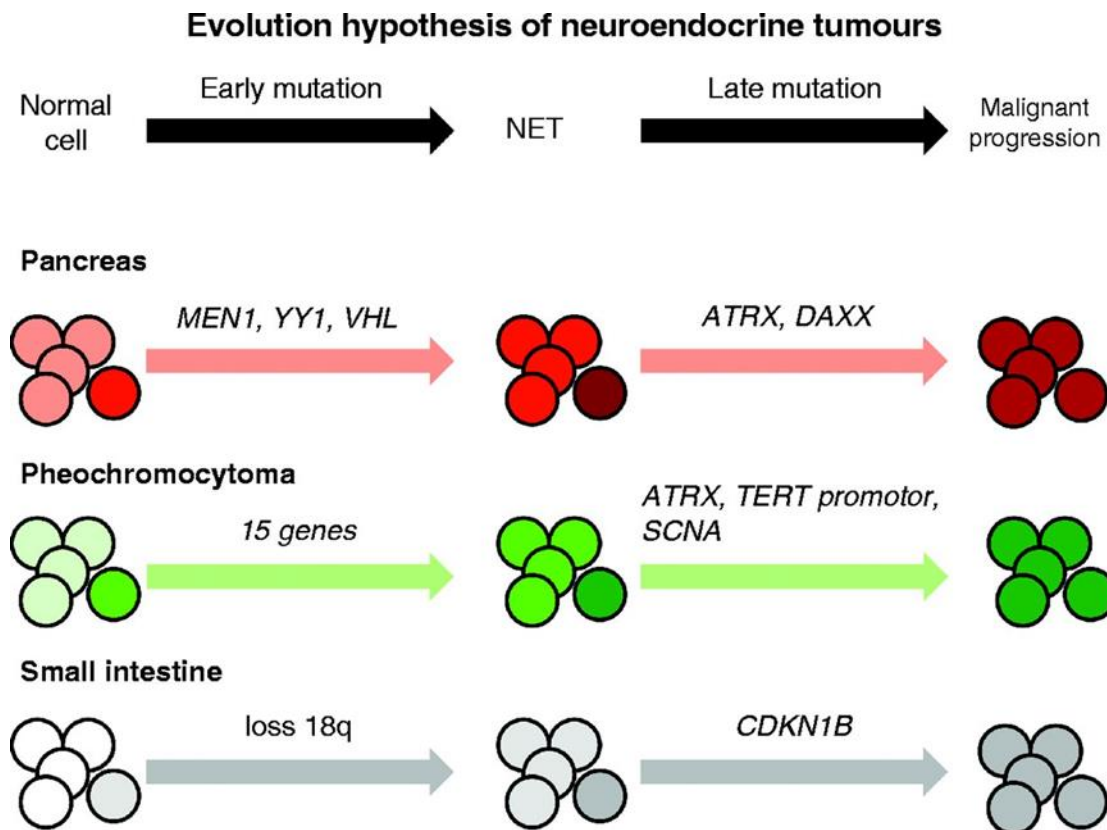
Η αναθεώρηση της ταξινόμησης της WHO του 2010 για τα GEP- NENs μέσω της ενσωμάτωσης των πληροφοριών από την σηματοδότηση και το μεταβολικό και μοριακό προφίλ των όγκων στα επόμενα χρόνια, μπορεί να επιτρέψει την ορθολογικό σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, η παραγωγή ενός μοριακού προφίλ και οι τεχνικές υγρής βιοψίας (liquid biopsy) αναμένεται να βελτιώσουν την πρόγνωση, την επιλογή της θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών και τελικά την έκβαση των ασθενών.



Εικόνα 66: Τα γονίδια με επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις σε NETs και η κατανομή τους ανάλογα με την ανατομική θέση του NET. Από ¹¹.



Εικόνα 67: Απλοποιημένη εικόνα των γονιδίων και των οδών που εμπλέκονται στην ογκογένεση των NETs. Από ¹¹.



Εικόνα 68: Θεωρία της εξέλιξης, με τα σχετικά γονίδια, στην ογκογένεση των NETs. Από ¹¹.

Ορισμοί, ονοματολογία των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων του πεπτικού (GEP-NENs)

Γενικά τα ενδοκρινή νεοπλάσματα της πεπτικής οδού (GEP-NENs) είναι σπάνια, αλλά πολλές φορές παρουσιάζονται με δραματική κλινική εικόνα. Οι όγκοι αυτοί έχουν (είχαν) διάφορα συνώνυμα, που χρησιμοποιούνται καμιά φορά και σήμερα, και περιλαμβάνουν τα: "καρκινοειδείς όγκοι", "APUDomas", "νησιδιακοί όγκοι", "νευροενδοκρινείς όγκοι", "νευροενδοκρινή καρκινώματα". Για όλα αυτά υπήρχε μια σύγχυση που εδώ θα προσπαθήσουμε να την ξεκαθαρίσουμε.

Πρώτα από όλα πρέπει να ξεκαθαρίσουμε ξανά τι είναι ο όρος "καρκινοειδής". Ο όρος "καρκινοειδής /carcinoid" έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για να προσδιορίσει τους καλά-διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού συστήματος αλλά και άλλων οργάνων με εμβρυικά κατάλοιπα που προέρχονται από την πεπτική οδό όπως οι βρόγχοι όπως ο πνεύμονας, ο θύμος αδένας, οι ωοθήκες, και οι όρχεις . Έχει χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει λειτουργικά (που συνδέονται με το καρκινοειδές σύνδρομο) και μη λειτουργικά νεοπλάσματα και ακόμη όγκους που αποτελούνται από διαφορετικούς ενδοκρινείς τύπους κυττάρων με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά επιθετικότητα, συχνά ανάλογα με την περιοχή προέλευσης.

Για αυτόν τον λόγο, η χρήση του όρου "carcinoid /καρκινοειδής" έχει αποτύχει να προσδιορίσει επαρκώς τη μεγάλη ποικιλία, στην ιστολογία, τέτοιων όγκων και έχει δημιουργήσει σύγχυση τα τελευταία χρόνια ^{12, 13}, μια και δεν εκφράζει την κακοήγη φύση των όγκων και μπορεί να συγχέεται με το καρκινοειδές σύνδρομο ^{14, 15}.

Ο όρος καρκινοειδές (carcinoid/karzinoide), **υποδηλοί σήμερα**, όγκους που εκκρίνουν **σεροτονίνη**, και εισήχθη στην βιβλιογραφία το 1907 από τον Oberndorfer ^{16, 17}. Ο όρος “νευροενδοκρινής όγκος” είναι πιο δόκιμος από τον όρο καρκινοειδές. Όπως και στην αρχή έχουμε αναφέρει ότι από την κατηγοριοποίηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ, WHO 2000/2004) ^{18, 19}, προτάθηκε ότι ο πιο κατάλληλος όρος “νευροενδοκρινής όγκος” πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του πεπτικού (GEP-NENs) ²⁰ και, **κατά γενικό κανόνα, ο όρος “καρκινοειδές / carcinoid” πρέπει και μπορεί να διατηρηθεί μόνο για κλινικά λειτουργικά νεοπλάσματα από τα EC κύτταρα που παράγουν σεροτονίνη και συνδέονται με το καρκινοειδές σύνδρομο, όπου και αν αυτά βρίσκονται (έντερο, πάγκρεας, πνεύμονες, κλπ.)**.

Τα νευροενδοκρινή παγκρεατικά νεοπλάσματα παρόλο που έχουν πολλές ιστολογικές ομοιότητες με τα καρκινοειδή επ’ ουδενί δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στα καρκινοειδή μια και το πάγκρεας έχει διαφορετική εμβρυϊκή προέλευση παρόλο που υπάρχουν αληθή καρκινοειδή νεοπλάσματα (πάρα πολύ σπάνια) του παγκρέατος. Έτσι οι όροι που είναι οι πρέποντες για τους όγκους αυτούς του παγκρέατος είναι νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος (pNENs, pNETs) ²¹⁻²³ που στο βιβλίο αυτό θα χρησιμοποιούνται.

Υπάρχουν τουλάχιστον 17 τύποι νευροενδοκρινών κυττάρων του ΓΕΣ (EC, ECL, D, G, PP, κλπ.) (Εικ. 30, Πίνακας 2), τα οποία παράγουν ποικίλες βιοενεργές αμίνες ή πεπτίδια, των οποίων μερικά παραδείγματα είναι: σεροτονίνη, σωματοστατίνη, ισταμίνη, γαστρίνη κα. ²⁴. Μόνο 8 από τις 15-16 ορμόνες που προσδιορίστηκαν στα κύτταρα του ΓΕΣ έχουν αναγνωριστεί μέχρι τώρα σε GEP-NENs. Πολλές από αυτές τις ορμόνες γεννούν ορμονικά σύνδρομα, εάν παράγονται και εκκρίνονται από την πλειοψηφία των κυττάρων των όγκων π.χ., ινσουλίνωμα, γλουκαγόνωμα, σεροτονίνωμα κλπ.. Επιπλέον, υπάρχουν GEP-NENs που παράγουν ορμόνες που δεν ανήκουν στο σύστημα GEP όπως το VIP, η ACTH ή ο GH-releasing factor. Τα GEP-NENs που είναι **μη λειτουργικά** (δηλαδή δεν συνδέονται με ένα ορμονικό κλινικό σύνδρομο), αλλά ανοσοϊστοχημικά ανευρίσκεται να αποτελούνται κυρίως από π.χ., κύτταρα που εκφράζουν γλουκαγόνο, μπορεί να ονομαστούν, NETs που παράγουν γλουκαγόνο όμως **δεν** μπορούν να ονομαστούν π.χ., γλυκαγονώματα ή ινσουλινώματα αντίστοιχα αν έχουν ινσουλίνη ²⁵.

Πίνακας 2: Τα πιο συχνά νευροενδοκρινικά κύτταρα του ΓΕΣ		
Cell Type	Location	Secretory Product
G cell	Gastric antrum and duodenum	Gastrin
ECL cell	Gastric fundus and body	Histamine
D cell	Stomach, duodenum, jejunum, colon, and rectum	Somatostatin
EC cell	Stomach, duodenum, jejunum, ileum, colon, and rectum	Serotonin, motilin, and substance P
CCK cell	Duodenum and jejunum	Cholecystokinin
GIP cell	Duodenum and jejunum	Gastric inhibitory polypeptide

M cell	Duodenum and jejunum	Motilin
S cell	Duodenum and jejunum	Secretin
PP cell	Duodenum	Pancreatic polypeptide
L cell	Jejunum, ileum, colon, and rectum	Polypeptide YY
N cell	Jejunum and ileum	Neurotensin
CCK = cholecystokinin; D = somatostatin-producing; EC = enterochromaffin; ECL = enterochromaffin-like; G = Gastrin cell; GIP = gastric inhibitory polypeptide; L = enteroendocrine; M = motilin; N = Neurotensin; PP = pancreatic polypeptide; S = secretin.		

Η αξιολόγηση του βαθμού κακοηθείας μεμονωμένων ΝΕ όγκων (NETs) είναι δύσκολη, αλλά όλοι αυτοί οι όγκοι είναι δυνητικά κακοήθεις εξ ορισμού σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO (2010) ²⁶. Τα κύρια εργαλεία για αυτήν την αξιολόγηση είναι η ιστοπαθολογοανατομική και ανοσοϊστοχημική εξέταση του όγκου σε συνδυασμό με το ιστορικό. Σε ιδιαίτερα δύσκολες περιπτώσεις, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βοηθά.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στο μέγεθος του όγκου και στο βαθμό της διήθησης του οργάνου, στον τρόπο αύξησης των νεοπλασματικών κυττάρων, καθώς επίσης και στον βαθμό διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού. Οι όγκοι με μεταστατική δυνατότητα, μεθίστανται λεμφογενώς και αιματογενώς με συχνότερες εντοπίσεις τους περιοχικούς λεμφαδένες και, αργότερα, στο ήπαρ, τα οστά, και τον εγκέφαλο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατηρούν τη δυνατότητά τους να παραγάγουν ορμόνες/πεπτίδια και βιογενείς αμίνες και στις μεταστάσεις, κατά συνέπεια, ένας μεταστατικός ΝΕ όγκος μπορεί να είναι εστία υπερπαραγωγής ορμονών και φυσικά να δημιουργεί κλινικό σύνδρομο. Ακόμη ένας μη λειτουργικός όγκος μπορεί να μεταπέσει σε λειτουργικό στην πορεία του χρόνου ή στον ίδιο τον χρόνο ή από τις μεταστάσεις αυτού.

Κοινό σημείο όλων των ΝΕ νεοπλασμάτων είναι η παραγωγή της γλυκοπρωτεΐνης χρωμογρανίνης Α (CgA) που εκκρίνεται στο αίμα. Κατά συνέπεια, όταν αναπτύσσεται ένας ΝΕ όγκος, το επίπεδο της CgA στο αίμα συνήθως αυξάνεται. Οι διαδοχικές μετρήσεις της CgA στον ορό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας των ασθενών αυτών. Ένα άλλο κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα των ΝΕ κυττάρων, κανονικών, υπερπλαστικών, και νεοπλασματικών, είναι ότι έχουν συχνά στην επιφάνεια της μεμβράνης των, υποδοχείς σωματοστατίνης (αλλά και άλλων πεπτιδίων). Αυτό το γεγονός μας έδωσε την δυνατότητα της εφαρμογής του σπινθηρογράφηματος με οκτρεοτίδη (SRS, OctreoScan) και για διάγνωση αλλά και θεραπεία με ραδιοσημασμένη οκτρεοτίδη.

Η αιτιολογία των NET δεν είναι επαρκώς κατανοητή όπως άλλωστε και πολλών άλλων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο. Όμως κάποιες γενετικές ανωμαλίες και ανωμαλίες στην ανάπτυξη και ωρίμανση των νευροενδοκρινών κυττάρων φαίνεται να είναι οι γενεσιουργές αιτίες των νεοπλασιών του ΝΕ συστήματος (NETs).

Τα NETs λοιπόν αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που μοιράζονται ορισμένα χαρακτηριστικά βιολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, και επομένως θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως κοινή οντότητα. Εντούτοις, τα διαφορά GEP-NENs που αναγνωρίζονται στο ΓΕΣ και

το πάγκρεας, διαφέρουν αρκετά στην μεταστατικής τους ικανότητα. Επιπλέον, διαφέρουν στην ορμονική σύνθεση των κυττάρων τους και συνεπώς στα σχετικά ορμονικά σύνδρομα.

Ο λόγος για αυτήν την βιολογική πολυπλοκότητα των GEP-NENs, είναι πιθανώς η λειτουργική ποικιλομορφία και η μη τυχαία κατανομή των διάφορων νευροενδοκρινών τύπων κυττάρων στο ΓΕΣ και το πάγκρεας, από τα οποία οι όγκοι αυτοί προέρχονται.

Επομένως, ήταν πάντα δύσκολο να ταξινομηθούν τα GEP-NENs. Οι Williams & Sandler το 1963²⁷, ταξινόμησαν τα GEP-NENs σύμφωνα με την εμβρυολογική τους προέλευση ως εκ του ανωτέρου αρχέγονου εντέρου (foregut), ως εκ του μέσου αρχέγονου εντέρου (midgut) και ως εκ του κατωτέρου αρχέγονου εντέρου (hindgut) μια και βρήκαν ιδιαίτερες κλινικοπαθολογικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όπως έχουμε ήδη αναφέρει (Εικ. 9).

Όμως, με την αναγνώριση πολλών νέων GEP-NENs στις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, ειδικά μεταξύ των όγκων του foregut, η χρησιμότητα αυτής της ταξινόμησης στην πρακτική διαγνωστική και θεραπευτική μας προσέγγιση είναι περιορισμένη²⁵ και θα λέγαμε ότι έχει ιστορική μόνο σημασία και πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της.

Ταξινόμηση και σταδιοποίηση

Ταξινόμηση

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπεία των NENs έχει βελτιωθεί πάρα πολύ, ως αποτέλεσμα της εισαγωγής νέων φαρμάκων και απεικονιστικών εξετάσεων και εξελιγμένων χειρουργικών επεμβάσεων στο ήπαρ και στους πρωτοπαθείς όγκους^{28, 29}. Απαραίτητη για την πρόοδο αυτή ήταν η εξέλιξη της ταξινόμησης των GEP-NENs κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η οποία εισήγαγε αναπαραγώγιμα κριτήρια προγνωστικής σημασίας. Η εξέλιξη αυτή άρχισε το 1995 με την «ταξινόμηση του Μονάχου»²⁰, που ήταν η ραχοκοκαλιά των μετέπειτα ταξινομήσεων που από το 2000 έως το 2004^{30, 31}, ήταν η κινητήρια δύναμη για την σταδιοποίηση και το σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης (grading) που πρότεινε η ENETS το 2006 και το 2007^{32, 33}, και κορυφώθηκε το 2010 και 2017 με τις ταξινομήσεις της ΠΟΥ (WHO)^{26, 34}. Η τελευταία ταξινόμηση απεικονίζει τις κύριες διαφορές στην μορφολογία των GEP-NENs και της μεταβλητής πολλαπλασιαστικής δράσης τους^{34, 35}.

Η ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ., WHO) το 1980³⁶ ταξινόμησε τους νευροενδοκρινείς γαστρεντερικούς όγκους ως καρκινοειδή (carcinoids) και τους υποδιαίρεσε στους εκ κύτταρων EC (enterochromaffin), εξ κύτταρων G (gastrin) και άλλους απροσδιόριστους καρκινοειδείς όγκους. Αυτή η ταξινόμηση δεν ήταν καλή επειδή δεν αναγνώριζε τη βιολογική ετερογένεια αυτών των όγκων και φυσικά εγκαταλείφθηκε δυστυχώς όμως πολύ αργά (Εικ. 69).

Η σύγχυση της ονοματολογίας αυτής των NETs, υπερνικήθηκε από μια πιο πρόσφατη ταξινόμηση της WHO (2000)³⁰ που αναγνώριζε τα κλινικά, μοριακά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των όγκων αυτών και πρότεινε τους όρους “ενδοκρινής όγκος” ή “νευροενδοκρινής όγκος” αντί των συνωνύμων τους^{18, 20, 37, 38} (Εικ. 69, 70). Έτσι και στο κεφάλαιο και στο βιβλίο αυτό οι όροι αυτοί θα χρησιμοποιούνται χωρίς καμία διαφορά, αλλά γενικά θα προσπαθούμε να τους αποκαλούμε ως νευροενδοκρινείς όγκους (NENs ή NETs). Ο όρος “καρκινοειδής” θα αναφέρεται μόνον για τους ενδοκρινείς όγκους που παράγουν σεροτονίνη κυρίως από το έντερο^{39, 40}.

Η ταξινόμηση της WHO 2000³⁰ επίσης διαίρεσε (κατέταξε) τα GEP-NENs σε καλά διαφοροποιημένους ενδοκρινούς όγκους (well-differentiated endocrine tumors, WDET), καλά διαφοροποιημένα ενδοκρινικά καρκινώματα (well-differentiated endocrine carcinomas, WDEC), και φτωχά διαφοροποιημένα ενδοκρινικά καρκινώματα (poorly differentiated endocrine carcinomas,

PDEC), βασιζόμενη στον βαθμό της ιστολογικής διαβάθμισης (Εικ. 69) ⁴¹. Οι όγκοι αυτοί περαιτέρω διαχωρίστηκαν όπως δεικνύεται στην εικόνα 69 ⁴¹.

Αυτή η ταξινόμηση της WHO του 2000/2004, είναι κλινικά και προγνωστικά χρήσιμη δεδομένου ότι αναγνωρίζει τη συγκεκριμένη βιολογική συμπεριφορά τους σύμφωνα με τη ανατομική του θέση και την διαφοροποίηση του όγκου ^{30, 41}. Σε αυτήν την ταξινόμηση, ο όρος «καρκινοειδή» χρησιμοποιείται μόνο για τους υψηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκους του ΓΕΣ, εξαιρουμένου του παγκρέατος (βλέπε καρκινοειδή παγκρέατος) που είναι όπως έχουμε ήδη αναφέρει που είναι κακοηθήστατα και πολύ σπάνια ⁴².

Τα καρκινοειδή έχουν άριστη πρόγνωση, όπως για παράδειγμα αυτά του στομάχου, της σκωληκοειδούς και του ορθού. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, μόνο τα καθορισμένα με σαφήνεια, παλαιά μορφολογικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την ταξινόμηση, δεδομένου ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κανένα αποδεδειγμένα μοριακό και γενετικό χαρακτηριστικό με κλινική και προγνωστική συσχέτιση και αξία για τα καρκινοειδή ¹⁸.

Η ταξινόμηση αυτή της WHO (2000) παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη βιολογική συμπεριφορά (πρόγνωση) και τις θεραπευτικές συνέπειες ⁴³. Εντούτοις, αυτή η ταξινόμηση δεν εξετάζει την πολύ συχνή κατάσταση των ασθενών με πρόσφατη μεταστατική νόσο από ένα καλά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα γνωστής ή άγνωστης προέλευσης. Κατά την διάγνωση οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν επηρεασθεί καθόλου από την νόσο τους. Η έκβασή τους όμως είναι δύσκολο να προβλεφθεί δεδομένου ότι δεν υπάρχει αυτήν την περίοδο κανένα αποδεκτό ιστοπαθολογικό κριτήριο για να κρίνει την πρώιμη και απώτερη πρόγνωση. Αντίθετα, εάν ο όγκος είναι ένα κακώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα εξ μικρών κυττάρων, η πρόγνωση είναι πτωχή.

Επίσης σύμφωνα με την WHO 2000/2004 ³⁰, η χρήση του όρου “-ώμα” (ΡΡώμα, σωματοστατίνωμα κλπ.) πρέπει να αποφεύγεται για τους όγκους που τα συμπτώματά τους δεν συνδέονται με την συγκεκριμένα ορμόνη και έτσι είναι μη λειτουργικά pNENs και ανιχνεύονται λόγω των κλινικών σημείων από την μάζα των όγκων είτε ως τυχαία ευρήματα. Έτσι ή χρήση του όρου -oma ή -ώμα (π.χ., VIPoma ή VIPωμα) σημαίνει λειτουργικό σύνδρομο. Ακόμη συστήθηκε στην κατηγοριοποίηση αυτή ότι τέτοιοι μη λειτουργικοί όγκοι πρέπει να ονομάζονται “NF-pNEN” που αποτελείται κυρίως από έναν συγκεκριμένο τύπο κυττάρων (π.χ., NF-pNEN που αποτελείται κυρίως από την κύτταρα C παράγουν σωματοστατίνη, αντί του όρου “σωματοστατίνωμα του παγκρέατος). Όμως αυτές προτάσεις ακόμα δεν έχουν καθιερωθεί στην διεθνή βιβλιογραφία και έτσι και εμείς είμεθα φειδωλοί στην χρήση τους στο παρόν βιβλίο.

Το δεύτερο εξάμηνο του 2010, μια αναθεωρημένη έκδοση (3^η έκδοση) της ταξινόμησης της WHO για τα GEP-NENs δημοσιεύτηκε ^{26, 44}. Σε αυτή την ταξινόμηση ²⁶ σταδιοποιήθηκαν τα NETs με βάση την διαφοροποίηση (differentiation) και το grade. Η διαφοροποίηση των NETs αναφέρεται στην ομοιότητα των όγκων αυτών με τα μη νεοπλασματικά ανάλογά τους και εκφράζεται με τον βαθμό (grade) που πρακτικά αναφέρεται στην έμφυτη βιολογική επιθετικότητα του όγκου ⁴⁵ (Εικ. 69).

Στην αυτήν την πιο πρόσφατη ταξινόμηση της WHO 2010 ²⁶ έγιναν σαφή τα εξής:

1. Ο όρος “νευροενδοκρινής” “Neuroendocrine” τώρα και επίσημα υιοθετήθηκε για να τονίσει τα νεοπλασματικά κύτταρα που εκφράζουν νευροενδοκρινικούς δείκτες (ορμόνη(ες)-πεπτίδιο(α) όπως π.χ., η συναπτοφυσίνη.
2. Ο όρος νευροενδοκρινές νεόπλασμα (neuroendocrine neoplasm) αντικατέστησε τον όρο νευροενδοκρινής όγκος (neuroendocrine tumor) και περιλαμβάνει καλά και φτωχά διαφοροποιημένους όγκους και προϋποθέτει ότι όλα τα νευροενδοκρινικά

νεοπλάσματα (neuroendocrine neoplasms, NENs) είναι κακοήθη (malignant potential) και φυσικά αυτή η παραδοχή επηρεάζει την συχνότητα εμφάνισης τους (μεταφέρονται από τα καλοήθη και αβέβαιης συμπεριφοράς νεοπλάσματα, στα κακοήθη στις επιδημιολογικές μελέτες) μια και παλαιότερα όταν θεωρούνται καλοήθη δεν συμπεριλαμβάνονταν στις βάσεις δεδομένων (π.χ., SEER) τώρα όμως συμπεριλαμβάνονται μια και θεωρούνται κακοήθη.

3. Τα NETs του ΓΕΣ και του παγκρέατος (GEP-NENs) χωρίζονται σε 3 ομάδες (πίνακας 3, Εικ. 69,70):
 - a. τα χαμηλού grade NETs (G1) (εδώ ανήκουν τα παλιά “καρκινοειδή”)
 - b. τα ενδιάμεσου grade NETs (G2)
 - c. τα υψηλού grade NETs (G3) που ονομάζονται και νευροενδοκρινή καρκινώματα (NECs)¹.
4. Η κακοήθης δυνατότητα των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων (malignant potential) αναγνωρίζεται και υπογραμμίζεται σαφώς.
5. Όλα τα GEP-NENs κατηγοριοποιούνται ως κακοήθεις όγκοι, **εκτός** από τα γαγγλιοκυτταρικά παραγαγγλιώματα (gangliocytic paragangliomas) και τα νευροενδοκρινικά μικροαδενώματα του παγκρέατος, που χαρακτηρίζονται ως καλοήθεις όγκοι, και τα L-cell-type (glucagon-like peptide [GLP] και peptide YY [PYY]-producing) NETs και τα tubular carcinoids, που χαρακτηρίζονται ως αβέβαιης κακοήθειας²⁶.

Έτσι λοιπόν εξ ορισμού τα NETs διαχωρίζονται, από την πολλαπλασιαστική τους ικανότητα ως G1 (αντίστοιχα με τα καρκινοειδή), ή G2 NETs. Τα NECs, είναι εξ ορισμού G3, διακρίνονται σε μικρο- και μεγαλοκυτταρικού τύπου (πίνακας 3).

Τα νεοπλάσματα που παρουσιάζουν εκτός από τα νευροενδοκρινή, και μη-ενδοκρινή κύτταρα (που υπερβαίνουν τουλάχιστον 30% όλων των κυττάρων του όγκου) (συνήθως δομές αδενοκαρκινωμάτων), διακρίνονται από τα καθαρά NETs και τα αποκαλούμε μικτά αδενονευροενδοκρινή καρκινώματα ή MiNENs (former MANECs)(Εικ. 69, 70), έτσι τα μικτά αυτά αδενονευροενδοκρινή καρκινώματα περιέχουν και τα δύο κακοήθη στοιχεία (αδενικό και NEC), και κάθε ένα συστατικό τους θα πρέπει να είναι περισσότερο από το ένα τρίτο του όγκου σύμφωνα με τον ορισμό τους^{26, 46}.

Ωστόσο, θέματα παραμένουν σχετικά με την προτεινόμενη cut-off τιμή του Ki-67 για τα pNENs και την εφαρμοσιμότητα της ταξινόμησης αυτής της WHO 2010 σε [aNENs](#) (NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης)⁴⁷⁻⁴⁹.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, μορφολογικά, καλά και ελάχιστα διαφοροποιημένα NENs ταιριάζουν πολύ καλά με τον διαχωρισμό G1/2 και G3, αντίστοιχα. Όμως νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα με καλά διαφοροποιημένους μορφολογικούς δείκτες και δείκτες πολλαπλασιασμού, εμφανίζονται στην περιοχή των G3, και πολλές συζητήσεις στη βιβλιογραφία εστιάστηκαν στη συμπεριφορά και την κατάλληλη ονοματολογία αυτών των νεοπλασμάτων. Αυτό αντικατοπτρίζεται στην ταξινόμηση των παγκρεατικών pNENs στην WHO 2017, όπου καλά διαφοροποιημένα pNENs με μιτωτικό δείκτη > 20/10 πεδία υψηλής ισχύος (HPF) και/ή δείκτη Ki-67 > 20% ταξινομούνται πλέον ως «νευροενδοκρινικός όγκος (NET) G3» (Εικ. 72, Πίνακας 3). Έτσι διαχωρίζονται οι

¹ Θα δούμε παρακάτω ότι αυτό δεν είναι πάντα έτσι, μια και ο όρος NET και grade 3 (G3) είναι δύσκολο να συμβιβαστούν μια και τα NETs είναι εξ ορισμού καλά διαφοροποιημένα, σημείο που διορθώθηκε στη νέα ταξινόμηση της WHO 2017.

«ενδιάμεσοι» αυτοί όγκοι από τα G3 καρκινώματα με φτωχά διαφοροποιημένη μορφολογία (NEC, G3) και με Ki-67 > 20% ή/και μιτωτικό δείκτη > 20/10 HPF⁵⁰.

Έτσι πολύ πρόσφατα το 2017, η WHO, λόγω αυτών και μερικών άλλων μικρών αδυναμιών της ταξινόμησης του 2010, προχώρησε σε περαιτέρω αλλαγές (WHO 2017)³⁴ (Εικ. 72, 73, Πίνακας 3). Έτσι η νέα ταξινόμηση της WHO 2017 άλλαξε βασικά το Grading System αλλά και αρκετά άλλα στοιχεία. Έτσι η κατηγοριοποίηση έγινε ως εξής:

1. Καλά διαφοροποιημένα NETs: G1/G2/G3 (Well differentiated neuroendocrine neoplasm)
2. Πτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα: NECs/G3 Neuroendocrine carcinoma (Poorly differentiated neuroendocrine neoplasm)
 - a. Μεγαλοκυτταρικά (large cell type)
 - b. Μικροκυτταρικά (small cell type)
3. MiNENs (Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm) που είναι μετονομασία των MANECs².

Για να μην υπάρχουν παρανοήσεις μια και δεν είμεθα ειδικοί επί του θέματος παραθέτουμε τους ορισμούς (in English) των καλά διαφοροποιημένων NETs, των πτωχά διαφοροποιημένων NECs και των MiNENs όπως είναι στην ταξινόμηση της WHO 2017³⁴ και τους βρήκαμε εδώ^{51, 52} μια και δεν έχει εκδοθεί ακόμη σε ηλεκτρονική μορφή το βιβλίο της WHO 2017³.

² Ένα MiNEN είναι να μεικτό νεόπλασμα με ένα **μη** νευροενδοκρινές στοιχείο (ως επί το πλείστο πορογενές αδеноκαρκίνωμα ή κυψελιδικό καρκίνωμα (acinar cell)) σε συνδυασμό με μια νευροενδοκρινική συνιστώσα. Κάθε στοιχείο πρέπει να αποτελεί τουλάχιστον το 30% του κυτταρικού πληθυσμού του όγκου (artificial cut-off). Τα MiNENs είναι μια εννοιολογική κατηγορία παρά μια διακριτή οντότητα. Συνήθως τα δύο συστατικά είναι υψηλού grade (G3), αλλά περιστασιακά ένα από τα δύο ή και τα δύο συστατικά μπορούν να ανήκουν στην κατηγορία G1/G2. Όταν τα συστατικά διακρίνονται μορφολογικά, θα πρέπει και ξεχωριστά να βαθμολογούνται, χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα συστήματα grading για κάθε οντότητα. Μη νευροενδοκρινικά καρκινώματα με διάσπαρτα νευροενδοκρινικά κύτταρα διακριτά με την ανοσοϊστοχημία δεν δικαιούνται να ονομάζονται MiNENs. Η παρουσία εστιακής (< 30%) νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης μπορεί να αναφερθεί, αλλά δεν επηρεάζει την διαγνωστική κατηγοριοποίηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις ειδικές και ατομικές διαγνώσεις αντανακλώντας τα ειδικά κυτταρικά συστατικά θα πρέπει να εφαρμόζονται (π.χ., μικτό κυψελιδικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα, μικτή πορογενές νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, κλπ.)?.

³ Definitions

1. Pancreatic neuroendocrine tumor:
 - a. Well differentiated, low, intermediate, or high-grade neuroendocrine neoplasm, composed of cells showing minimal to moderate atypia, displaying organoid patterns, lacking necrosis, and expressing general markers of neuroendocrine differentiation (diffuse and intense synaptophysin and usually also chromogranin A staining) and hormones (usually intense but not necessarily diffuse), either orthotopic or ectopic to the pancreas. PanNETs are graded by their proliferative activity into either G1 (mitoses < 2/10 HPF and Ki67 index < 3%), G2 (mitoses 2-20/10 HPF or Ki67 index 3-20%), or G3 (mitoses > 20/10 HPF or Ki67 index > 20%).
2. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma:
 - a. Poorly differentiated, high-grade neuroendocrine neoplasm, composed of highly atypical small cells or large to intermediate cells expressing the general markers of neuroendocrine differentiation (diffuse or faint synaptophysin, faint or focal chromogranin A staining) and rarely hormones, and lacking expression of exocrine enzyme markers (trypsin, chymotrypsin, etc.). PanNECs are graded based on their proliferative activity as G3 (mitoses > 20/10 HPF or Ki67 index > 20%).
3. Mixed endocrine-nonendocrine neoplasm –MiNEN/MENEN.
 - a. A mixed neoplasm with components of a nonendocrine carcinoma (mostly ductal adenocarcinoma or acinar cell carcinoma) combined with a neuroendocrine neoplasm. Usually both components are high grade malignant carcinomas (G3), but occasionally one of the two or both components may belong to the G1/G2 category. Therefore, the components

Τα μικτά αδενοενδοεκρινικά καρκινώματα, έχουν μορφολογικά αναγνωρίσιμα νευροενδοκρινή και μη νευροενδοκρινή καρκινώματα, με τουλάχιστον 30% εκάστου συστατικού³⁵. Εξαιρέσεις αυτής της γενικής ονοματολογίας είναι νεοπλάσματα της ΣΑ (σκωληκοειδούς απόφυσης) και του δωδεκαδάκτυλου, όπως τα goblet cell carcinoids και τα gangliocytic paragangliomas (γαγγλιοκυτταρικά παραγαγγλιώματα), αντίστοιχα, θεωρούνται ως NEN αλλά θεραπευτικά αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα.

Η προσαρμογή της απόκλισης Ki-67 από ≤ 2 σε $< 3\%$ στα G1/2 στην νέα ταξινόμηση της WHO 2017 στα pNENs, αναγνωρίζει όχι μόνο την πρόθεση του συστήματος της WHO 2010 να στρογγυλεύει τους δείκτες του Ki-67, αλλά επίσης αντικατοπτρίζει, σε ένα ορισμένο βαθμό, το σώμα της βιβλιογραφίας που δείχνει ότι μια υψηλότερη Ki 67 cut off τιμή στα G1 π.χ. 5%, είναι ένας ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης των νεοπλασμάτων αυτών^{47, 53, 54}.

Φυσικά υπάρχουν και πολλές άλλες λεπτομέρειες που άπτονται των παθολογοανατομικών μετρήσεων και ταξινομήσεων όπως π.χ., όταν υπάρχει απόκλιση του Ki-67 και του μιτωτικού δείκτη ή και ακόμη διαφορετικά Ki 67 scores σε διαφορετικές βιοψίες ή και στην ίδια βιοψία, όπου τότε αποδίδεται ο υψηλότερος δείκτης (βαθμός), καθώς αυτοί οι όγκοι συνήθως εμφανίζουν πιο επιθετική ιστολογία και συμπεριφορά από τους αντίστοιχους χαμηλότερους όγκους⁵⁰, αλλά δεν θα ασχοληθούμε εδώ περαιτέρω μια και είναι πολύ ειδικά θέματα.

Ιστολογική διαβάθμιση (βαθμονόμηση) και Ki-67

Το σύστημα ταξινόμησης κατά grade (ιστολογική διαβάθμιση) για τα NETs χρησιμοποιεί τον αριθμό των μιτώσεων (mitotic count), το επίπεδο της πυρηνικής πρωτεΐνης Ki-67 η οποία σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και την αξιολόγηση της νέκρωσης.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ, WHO) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινικών όγκων (ENETS) ενσωματώνουν τον μιτωτικό δείκτη και τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 για την ταξινόμηση των GEP-NENs μέχρι πρόσφατα (2016)^{26, 32-34}.

Έτσι όλοι αυτοί οι όγκοι ταξινομούνται σε 3 grades:

1. G1: καλά διαφοροποιημένα, χαμηλού βαθμού ιστολογικής διαβάθμισης (well differentiated, low grade)
2. G2: καλά διαφοροποιημένα, ενδιάμεσου ιστολογικής διαβάθμισης (well differentiated, intermediate grade)
3. G3: φτωχά διαφοροποιημένα, υψηλού βαθμού ιστολογικής διαβάθμισης, (poorly differentiated, high grade)

Έτσι η ταξινόμηση της WHO 2017²⁶ κατηγοριοποιεί τα GEP-NENs ανάλογα με την ιστολογική διαβάθμιση (grade)⁴ σε NET G1, NET G2, και NECs (G3), βασιζόμενη στον μιτωτικό δείκτη, τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου, την επέκταση του, ή την ανατομική του θέση (Εικ. 72-74).

should be individually graded, using the respective grading systems for each. To qualify for a MENEN, each component should comprise at least 30% of the tumor cell population. Nonendocrine carcinomas with scattered neuroendocrine cells by immunohistochemistry do not qualify for this definition and should be called “nonendocrine carcinoma with neuroendocrine component”.

⁴ Η ιστολογική διαβάθμιση των καρκινικών κυττάρων (Grade) μας καθορίζει πόσο πολύ μοιάζει ένα καρκινικό κύτταρο με το φυσιολογικό. Όσο περισσότερο τα καρκινικά κύτταρα μοιάζουν με το φυσιολογικό κύτταρο, τόσο καλύτερη η συμπεριφορά του καρκίνου (G1). Υπάρχουν τρεις βαθμοί Grade 1, 2 και 3 με αυξανόμενο βαθμό κακοηθείας στα NETs και 4 βαθμοί γενικά στην ογκολογία: Gx Grade cannot be assessed (undetermined grade), G1: Well differentiated (low grade), G2: Moderately differentiated (intermediate grade), G3: Poorly differentiated (high grade), G4: Undifferentiated (high grade).

Για την ακριβή αξιολόγηση του grade, απαιτούνται, σε κάθε ενεργό περιοχή της τομής στο παθολογοανατομικό πλακίδιο (hot spots), τουλάχιστον 50 HPFs (high power fields) για την καταμέτρηση του μιτωτικού δείκτη και τουλάχιστον 500 κύτταρα για τον δείκτη Ki-67³². Στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων υπάρχει διαφορά μεταξύ μιτωτικού δείκτη και Ki-67, και σε αυτές τις περιπτώσεις λαμβάνεται υπόψιν όποιος είναι μεγαλύτερος⁵⁵. Η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και ο υψηλός δείκτης Ki-67 έχουν συσχετιστεί με επιθετική κλινική συμπεριφορά και κακή πρόγνωση^{56, 57}.

Στην ταξινόμηση της WHO 2010, τα NECs είναι φτωχά διαφοροποιημένοι όγκοι με μιτωτικό δείκτη > 20 per 10 HPFs και ένα δείκτη Ki-67 $\geq 20\%$ και επιμέρους ταξινομούνται ως μικροκυτταρικά ή μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα (small cell carcinoma ή large cell carcinoma)²⁶ (Εικ. 75).

Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη με pNENs έδειξε ότι η επιβίωση ασθενών με καλά διαφοροποιημένα G2 αποκλίνοντα (discordant) pNENs (μιτωτικός δείκτης G2 και Ki-67 δείκτης G3) ήταν καλύτερη από εκείνη των ασθενών με φτωχά διαφοροποιημένα NECs και χειρότερη από εκείνη των ασθενών με συγκλίνοντα (concordant) καλά διαφοροποιημένα G2 pNENs (μιτωτικός δείκτης και Ki-67 δείκτης G2)⁵⁸. Επίσης καλά διαφοροποιημένα NETs με δείκτη Ki-67 < 55% δεν ανταποκρίνονται τόσο καλά στα πλατινούχα χημειοθεραπευτικά σχήματα συγκριτικά με πτωχά διαφοροποιημένους όγκους με έναν υψηλότερο δείκτη Ki-67 index^{59, 60}.

Έτσι μια μικρή υποομάδα των όγκων G3 έχει την μορφολογία ενός καλά διαφοροποιημένου NET αλλά μια πολλαπλασιαστική δραστηριότητα χαμηλή για G3, κοντά το κατώφλι για G2^{58, 60}. NENs με τέτοια συμπεριφορά μπορεί να έχουν ένα πιο αργό ρυθμό εξέλιξης σε σύγκριση με ένα NEC G3 και δεν φαίνεται να παρουσιάζουν κανένα κλινικό όφελος από πλατινούχα χημειοθεραπεία. Τέτοια είναι τα νεοπλάσματα που χαρακτηρίστηκαν NET G3 στην νέα ταξινόμηση της WHO 2017³⁴. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, των G3 όγκων, αρκετοί θεώρησαν ότι ίσως θα πρέπει να υπάρξει μια αλλαγή της ταξινόμησης της WHO 2010 στο προσεχές μέλλον^{46, 61, 62}, που γράφοντας αυτές τις γραμμές ήδη έχει γίνει (WHO 2017) (Εικ. 72,73) και αυτά τα G3 περάσαν στα NETs. Εστί σύμφωνα με την νέα έκδοση της WHO 2017³⁴, τα NETs είναι πλέον G1, G2, ή G3 (Εικ. 72, 23).

Το NCCN συνιστά, η διαφοροποίηση του όγκου, η ιστολογική διαβάθμιση, ο μιτωτικός δείκτης, και ο δείκτης Ki-67 να συμπεριλαμβάνονται στην παθολογοανατομική έκθεση και ότι η συγκεκριμένη ταξινόμηση και σύστημα βαθμολόγησης επίσης να σημειώνονται προς αποφυγή σύγχυσης. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να θεωρούν την παθολογοανατομική έκθεση ως γενικό οδηγό και να χρησιμοποιούν την κλινική τους κρίση ώστε να παίρνουν σωστές αποφάσεις θεραπείας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασυμφωνίας μεταξύ της ιστολογικής διαβάθμισης (grade) και του δείκτη Ki-67⁶³. Οι μέχρι σήμερα οδηγίες του NCCN συστήνουν σταδιοποίηση των GEP-NENs σύμφωνα με την 7^η έκδοση του TNM (AJCC)^{63, 64} προς το παρόν, μια και έχει ήδη βγει η TNM (AJCC) 8^η έκδοση.

WHO Classifications of Neuroendocrine Neoplasms of the GEP System

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	Well-differentiated endocrine tumour (WDET) Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) Poorly differentiated endocrine carcinoma/small-cell carcinoma (PDEC)	Neuroendocrine tumours Grade 1 Grade 2 Neuroendocrine carcinoma Grade 3
II. Mucocarcinoid III. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma	Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
IV. Pseudotumour lesions	Tumour-like lesions (TLL)	Hyperplastic and preneoplastic lesions

Bosman FT, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2010.

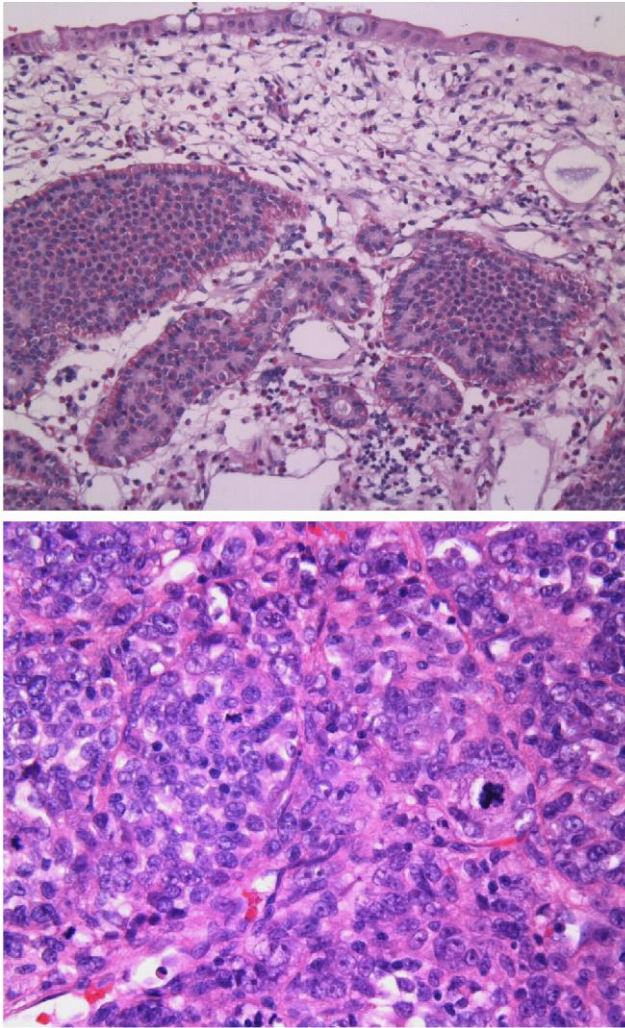
WHO 2000	WHO 2010
1. Well-differentiated endocrine tumour (WDET)	1. NET G1
2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)	2. NET G2a
3. Poorly-differentiated endocrine carcinoma (PDEC)	3. NEC G3 (large cell or small cell)
4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
5. Tumour-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

G, grade; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumour.
a G2 NET may include WDET or WDEC of the WHO 2000 classification.

Εικόνα 69: Οι ορισμοί για τα GEP-NENs σύμφωνα με τις ταξινομήσεις της WHO 1980, 2000 και 2010. Τροποποιημένη από ²⁶.

Nomenclature	Type
NET G1	Neuroendocrine tumor G1 (carcinoid)*
NET G2	Neuroendocrine tumor G2**
Stomach	Gastric NET (ECL cell) [†]
	Gastrin-producing NET (G cell)
	Serotonin-producing NET (EC cell)
	ACTH-producing NET
Duodenum	Serotonin-producing NET (EC cell)
	Somatostatin-producing NET
	Gangliocytic paraganglioma (periampullary)
Pancreas	Non-functional pNET
	Insulinoma
	Glucagonoma
	Gastrinoma
	Somatostatinoma
	VIPoma, PPoma
	Serotonin-producing NET (carcinoid)
Appendix	Serotonin-producing NET (EC cell)
	Tubular carcinoid
	L-cell, glucagon-like peptide and PP/PPY-producing NETs
Bowel	Serotonin-producing tumor (EC cell)
	L-cell, glucagon-like peptide and PP/PPY-producing NETs
NEC G3	Neuroendocrine carcinoma***
	Small cell NEC
	Large cell NEC
Appendix	Goblet cell carcinoid (mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC))

Εικόνα 70: Ταξινόμηση των GEP-NENs της WHO 2010 ⁶⁵. Από ⁶⁶. *G1: <2 mitoses per 10 high power field (HPF) and/or ≤2% Ki67-index **G2: 2–20 mitoses/10 HPF and/or 3–20% Ki67-index ***G3: >20 mitoses/HPF and/or >20% Ki67-index † Associated with autoimmune chronic atrophic gastritis (ACAG) or MEN1-ZES.



Εικόνα 71: Το ιστολογικό φάσμα των ν όγκων (NET): καλά διαφοροποιημένο NET (επάνω) και κακά διαφοροποιημένο NET (κάτω).

Πίνακας 3: Ιστολογική διαβάθμιση των GEP-NENS (grade) WHO 2017 ³⁴		
Βαθμού, (grade 1) (G1)	Βαθμού, (grade) 2 (G2)	Βαθμού, (grade) 3 (G3)
- Μιτωτική μέτρηση <2 ανά 10 HPF < 3% Ki-67	- Μιτωτική μέτρηση 2-20 ανά 10 HPF 3-20% Ki-67	- Μιτωτική μέτρηση > 20 ανά 10 HPF > 20% Ki-67
HPF: high power fields, G, grade. Για την WHO 2010 το 3% cut-off value ήταν 2% ^{26, 67} .		

WHO classification systems of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs)

WHO 2000 GI	WHO 2000 Appendix	WHO 2004 Pancreas	WHO 2010 GEP	WHO 2017 Pancreas
Well-differentiated endocrine tumour Benign: limited to mucosa and submucosa, without angioinvasion, ≤1 cm in size (for stomach and small intestine), ≤2 cm in size (colon and rectum) Uncertain behaviour: limited to mucosa and submucosa with angioinvasion and/or >1 cm (stomach and small intestine), >2 cm in size (colon, rectum)	Well-differentiated endocrine tumour Benign: limited to the appendix wall (without extension into mesoappendix), without angioinvasion, ≤2 cm in size Uncertain behaviour: limited to subserosa with angioinvasion or >2 cm in size	Well-differentiated endocrine tumour Benign: confined to the pancreas, without angioinvasion, no perineural invasion, <2 cm in diameter, 2 mitoses/10 HPF and <2% Ki-67 positive cells Uncertain behaviour: confined to pancreas and ≥1 of following features: ≥2 cm in diameter, 2–10 mitoses/10 HPF, >2% Ki-67 positive cells, angioinvasion, perineural invasion	NET G1 <2 mitoses/10 HPF and/or ≤2% Ki-67 index	NET G1 <2 mitoses/10 HPF and/or <3% Ki-67 index
Well-differentiated endocrine carcinoma Invasion beyond submucosa or metastatic disease	Well-differentiated endocrine carcinoma Invasion of mesoappendix and/or metastatic disease	Well-differentiated endocrine carcinoma Gross local invasion and/or metastatic disease	NET G2 2–20 mitoses/10 HPF and/or >3–20% Ki-67 index	NET G2 2–20 mitoses/10 HPF and/or 3–20% Ki-67 index
Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma >10 mitoses/10 HPF	NEC G3 (large cell or small cell type) >20 mitoses/10 HPF and/or >20% Ki-67 index	NET G3 (well-differentiated neoplasm) >20 mitoses/10 HPF and/or >20% Ki-67 index NEC/neuroendocrine carcinoma G3 (large cell or small cell type) >20 mitoses/10 HPF and/or >20% Ki-67

Classification systems for NETs

Classification System	Categories			
Williams, 1963 [7]	Foregut: lungs, thymus, stomach, and duodenum.	Midgut: jejunum, ileum, appendix, and proximal large bowel.	Hindgut: distal colon and rectum.	
AJCC TNM, 2006 [8, 9]	Stomach, small intestine, colon and rectum			
	Stage	Tumor size and localization	Lymph node involvement	Distant metastasis
	I	T1	N0	M0
	IIa	T2		
	IIb	T3		
	IIIa	T4		
	IIIb	Any T	N1	
	IV		Any N	M1
	Pancreas			
	0	Tis		M0
	I	T1		
	IIa	T2		
	IIb	T3		
	IIIa	T4		
	IIIb	Any T	N1	
	IV		Any N	M1
WHO, 2010 [10]	Well-differentiated, low-grade NET grade 1 (G1): Mitotic count <2 per 10 high-power fields (hpf) and/or Ki-67 index ≤2%	Well-differentiated, intermediate-grade grade 2 (G2): Mitotic count: 2–20 per 10 hpf and/or Ki-67 index of 3–20%	Poorly differentiated, high-NEC grade 3 (G3): Mitotic count >20 per 10 hpf and/or Ki-67 index >20%	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
WHO, 2017 [11]	Well-differentiated NET G1: Mitotic count <2 per 10 hpf and/or Ki-67 index <3%	Well-differentiated NET G2: Mitotic count: 2–20 per 10 hpf and/or Ki-67 index of 3–20%	Well-differentiated NET G3: Mitotic count >20 per 10 hpf and/or Ki-67 index >20% - Small cell type - Large cell type Mitotic count >20 per 10 hpf and/or - Ki-67 index >20%	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)

hpf, high-power fields; NEC, neuroendocrine carcinomas; NET, neuroendocrine tumors

Εικόνα 72: Οι ταξινομήσεις της WHO για τα GEP-NENs διαχρονικά. [7]⁶⁸, [8, 9]^{33, 64}, [10]²⁶, [11]³⁴. Από^{50, 69}.

Comparison of the WHO classifications of pancreatic neuroendocrine neoplasms

WHO 1980	WHO 2000/2004	WHO 2010	WHO 2017
Islet cell tumour (adenoma/ carcinoma)	Well-differentiated endocrine tumour/carcinoma (WDET; WDEC)	Neuroendocrine tumour NET G1/G2	Neuroendocrine tumour NET G1/G2/G3 (Well differentiated neuroendocrine neoplasm)
Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	Neuroendocrine carcinoma NEC G3 large or small cell type	Neuroendocrine carcinoma NEC G3 (Poorly differentiated neuroendocrine neoplasm), large or small cell type
	Mixed exocrine-endocrine carcinoma MEEC	Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma MANEC	Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm MINEN
Pseudotumour lesions	Tumour-like lesions (TLL)	Hyperplastic and preneoplastic lesions	

Εικόνα 73: Η ταξινόμηση της WHO 2017. Από Günter Klöppel Dept of Pathology, Consultation center for Pancreatic und Endocrine Tumors. Institut für Pathologie, Technische Universität München, Germany.

Distribution and International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Ed. (ICD-O-3) Codes of Neuroendocrine Tumors (NETs) in the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts in the 2010 World Health Organization Classification		
NET Classification	Location	ICD-O-3 Code
NET G1	All organs	8240/3
NET G2	All organs	8249/3
Neuroendocrine carcinoma	All organs	8246/3
Large cell NEC	All organs	8013/3
Small cell NEC	All organs	8041/3
EC cell serotonin-producing NET	All organs	8241/3
Gastrin-producing NET (gastrinoma)	Stomach, ampulla, small intestine, pancreas	8153/3
Glucagon-producing NET (glucagonoma)	Pancreas	8152/3
Gangliocytic paraganglioma	Ampulla, small intestine	8683/0
Somatostatin-producing NET (somatostatinoma)	Ampulla, small intestine, pancreas	8156/3
Insulin-producing NET (insulinoma)	Pancreas	8151/3
VIPoma	Pancreas	8155/3
L cell, Glucagon-like peptide and PP/PYY-producing NETs	Small intestine, appendix, colorectum	8152/1
Goblet cell carcinoid	Appendix, extrahepatic bile duct	8241/3
Tubular carcinoid	Appendix, extrahepatic bile duct	8245/1
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)	All organs	8244/3
Neuroendocrine microadenoma	Pancreas	8150/0

Abbreviations: EC, enterochromaffin; G, grade; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY; VIP, vasoactive intestinal peptide.

Εικόνα 74: Από ⁴⁶

Gastro entero pancreatic neoplasms: WHO Classification (2010)

WHO 1	NET G1, Ki-67 $\leq 2\%$
WHO 2	NET G2, Ki-67 3%–20%
WHO 3	NEC G3, Ki-67 $>20\%$
	MANEC
	Tumor-like lesions

NEN, neuroendocrine neoplasms; NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma; MANEC, mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma.

Εικόνα 75: Η ταξινόμηση της WHO του 2010. Από ⁷⁰.

Ο δείκτης Ki-67

Ο δείκτης Ki-67, είναι ένα αντίγονο (πρωτεΐνη), που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο MKI67, και ανιχνεύεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα Ki-67. Το Ki-67 είναι ένας εξαιρετικός δείκτης για προσδιορισμό του κλάσματος της αύξησης του πληθυσμού συγκεκριμένων κυττάρων. Το κλάσμα των Ki-67-θετικών καρκινικών κυττάρων (ο δείκτης Ki-67) συχνά συσχετίζεται με την κλινική πορεία διαφόρων όγκων και των NENs/(NETs) ⁷¹ (Εικ. 76).

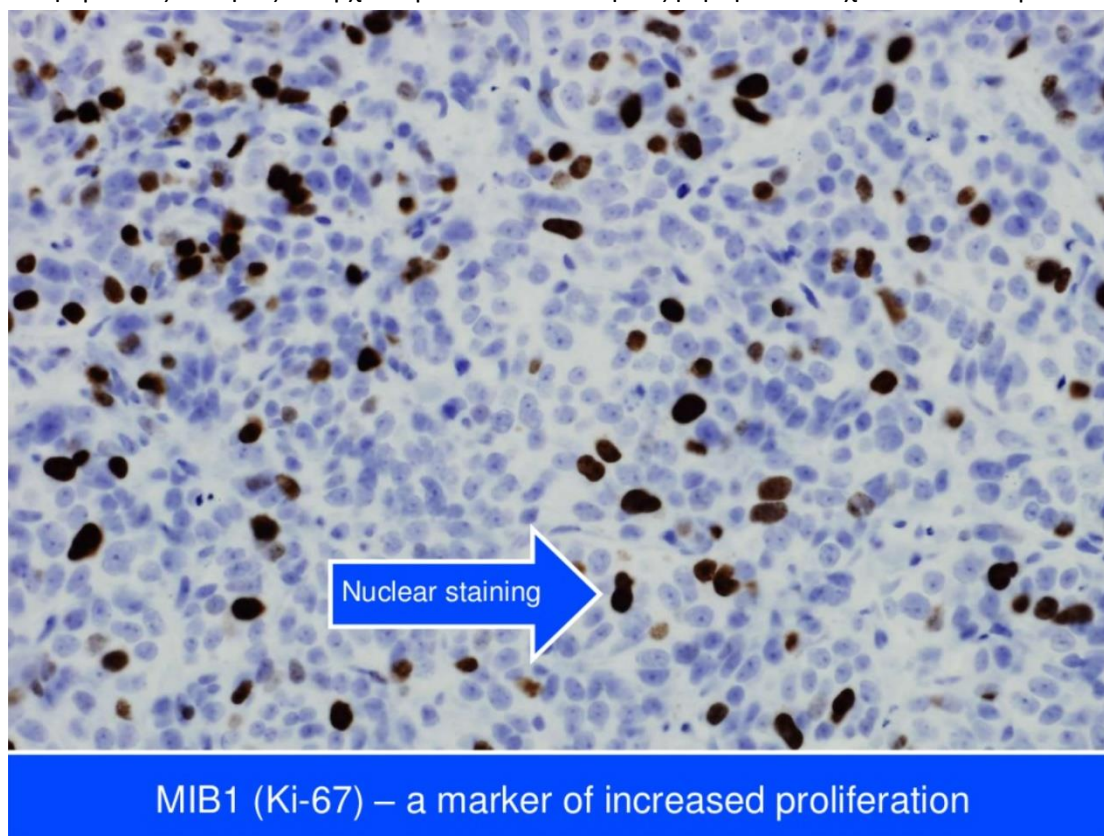
Γενικά δεν έχει αναφερθεί καμία ιδιαίτερη διαφορά στην έκφραση του Ki-67 μεταξύ των πρωτοπαθών βλαβών και των μεταστάσεων ⁷², ωστόσο, μοριακές αναλύσεις δείχνουν γονιδιακές διαφορές έκφρασης (που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό του όγκου) μεταξύ πρωτοπαθούς όγκου και μετάστασης ^{73, 74}. Επίσης, όπως και σε όλους τους όγκους, η διακύμανση του Ki-67 εντός ενός όγκου είναι σημαντική, και ο καθορισμός του Ki-67 από ερμηνεία μιας και μόνο βιοψίας είναι αναξιόπιστος (περίπου το 50% των όγκων θα έχουν διαφορετικό grade ανάλογα από πιο σημείο του όγκου πάρθηκε το δείγμα) ⁷⁵ και σε τέτοιες περιπτώσεις το υψηλότερο Ki-67 είναι αυτό που λαμβάνεται υπόψη ⁷³.

Μία μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα Ki-67 $< 2\%$ είτε στον πρωτοπαθή όγκο είτε στις μεταστάσεις ήταν ο μόνος σημαντικός παράγων επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS, progression-free survival) ⁷². Έτσι γενικά, σπάνια χρειάζεται να έχουμε βιοψίες από τον πρωτοπαθή όγκο όταν έχουμε βιοψία από τις εύκολα προσβάσιμες ηπατικές μεταστάσεις και για αυτό η διαδερμική βιοψία ήπατος είναι η πιο συχνή διαγνωστική παρέμβαση σε ασθενείς με NETs ⁷⁶.

Ο δείκτης Ki-67 είναι γνωστό ότι σχετίζεται έντονα με την επιβίωση των ασθενών (ιδιαίτερα στα pNENs) και είναι προγνωστικός δείκτης για αυτά (pNENs) ⁷⁷ (Εικ. 77). Όμως τα si-NENs έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων παρά ένα χαμηλό $< 2\%$ Ki-67 και αυτό είναι ένα πρόβλημα που είναι υπό διερεύνηση ⁷⁸⁻⁸⁰.

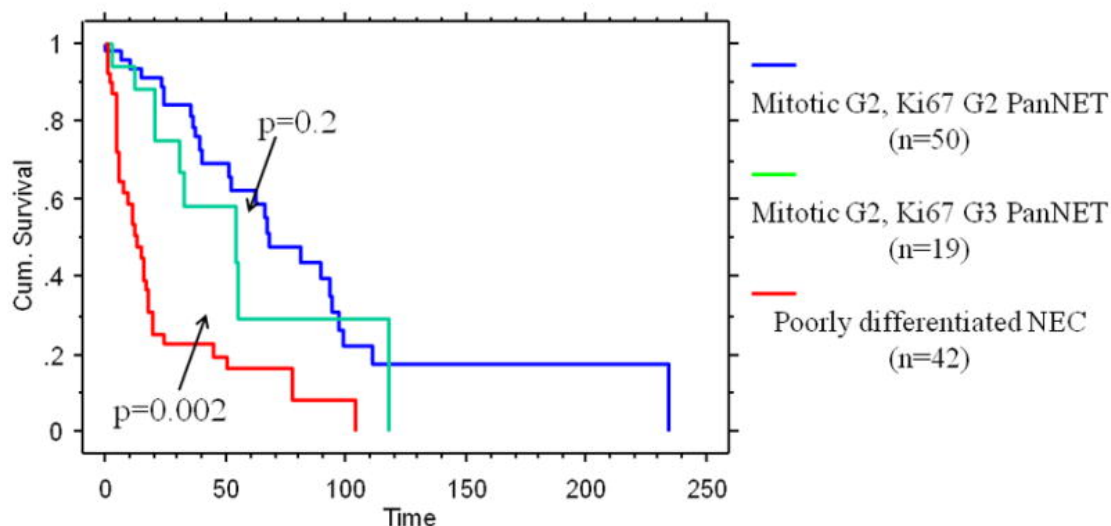
Πολλές μελέτες εξετάζουν διάφορες cut-off τιμές του Ki-67 για τη διαφοροποίηση των G1 και G2 NETs, έτσι στο πάγκρεας, το 2% και το πιο πρόσφατο 3% cut-offs, έχουν αμφισβητηθεί, και μια προτεινόμενη cut-off τιμή στο 5% ή 10% ίσως οδηγήσει σε πιο σημαντικό διαχωρισμό των NETs του παγκρέατος ^{54, 81, 82}. Ωστόσο, μάλλον θα πρέπει να θεωρήσουμε ότι η συζήτηση αυτή φαίνεται να είναι παραπλανητική μια και το Ki-67 είναι μια συνεχής μεταβλητή και υποδηλοί αυξημένο

κίνδυνο μετάστασης του 2% για κάθε 1% αύξηση του Ki-67 όπως έχει προταθεί⁸¹. Φυσικά και άλλες διαφορετικές απόψεις υπάρχουν για το Ki-67 και η συζήτηση θα συνεχισθεί και στο μέλλον.



Εικόνα 76: Ανοσοϊστοχημεία με τον δείκτη Ki-67.

All Cases



Εικόνα 77: Τα pNENs WHO G3 είναι μορφολογικά και βιολογικά ετερογενή και περιλαμβάνει τόσο καλά διαφοροποιημένα όσο και φτωχά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα. Από⁵⁸.

Σταδιοποίηση (Staging) των GEP-NENs

Η American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁶⁴ και η European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)^{25, 32, 33} προτείνουν ειδικά συστήματα σταδιοποίησης για τα GEP-NENs ανάλογα με το

μέγεθος του όγκου και την επέκταση του NET, σε κάθε όργανο. Η AJCC χρησιμοποιεί ξεχωριστά συστήματα για διάφορα GEP-NENs (Εικ. 78).

Γενικά η σταδιοποίηση κατά TNM των GEP-NENs γίνεται ανάλογα με το όργανο (staging by site) τα Small cell/large cell σταδιοποιούνται ως καρκινώματα και τα pNETs επίσης ως καρκινώματα. Σε κάθε κεφάλαιο περαιτέρω θα αναφέρουμε και την TNM σταδιοποίηση κάθε ξεχωριστού NEN ανάλογα με το όργανο προέλευσης του σύγχρονες εκδόσεις του TNM και ENETs.

Στην σταδιοποίηση της AJCC, τα NETs του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του παχέος εντέρου και του ορθού και της σκωληκοειδούς απόφυσης, απέκτησαν ειδικά συστήματα σταδιοποίησης διαφορετικά από άλλους όγκους (π.χ. αδενοκαρκινώματα) στην ανατομική τους θέση, ενώ τα pNENs μοιράζονται ένα ενιαίο σύστημα σταδιοποίησης με τα καρκινώματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος καρκινώματα⁶⁴. Τα συστήματα των AJCC και ENETS είναι ακριβώς ίδια, για σχεδόν όλα τα GEP-NENs (στομάχι, 12/λο, αμπούλα Vater, νήστιδα, ειλεός, παχύ έντερο και ορθό), αλλά υπάρχουν μόνο μικρές διαφορές στο T στα pNENs και στα NETs της σκωληκοειδούς^{32, 33, 64, 83}. Δεν υπάρχει όμως δυστυχώς κανένα προτεινόμενο σύστημα σταδιοποίησης για τα NETs των χοληφόρων οδών ούτε στο AJCC ή στο ENETS σύστημα σταδιοποίησης, μια και είναι πολύ σπάνια⁸⁴. Επίσης αρκετές μελέτες συνέκριναν το T των pNENs στα συστήματα ταξινόμησης των AJCC και ENETS και αναφέρθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα^{47, 85, 86} και δεν γνωρίζουμε σήμερα ποιο είναι καλύτερο και όλοι ακολουθούν και τα δύο.

Το 2013, η North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ενώ τα κριτήρια διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων συστημάτων ταξινόμησης, τα υποκείμενα δεδομένα είναι παρόμοια και οι παθολογοανατομικές εκθέσεις πρέπει να σημειώνουν με ποιο σύστημα χρησιμοποίησαν και με τι παραμέτρους το έκαναν¹⁴.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το ENETS σύστημα σταδιοποίησης είναι ανώτερο στην πρόβλεψη των αποτελεσμάτων για τα pNENs, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με το σύστημα ταξινόμησης της WHO 2010^{47, 87, 88}.

Η έκδοση του AJCC/UICC 2017 ευθυγραμμίζεται με το σύστημα ENETS TNM για τα NENs του δωδεκαδακτύλου (συμπεριλαμβανομένης της αμπούλας του Vater), την περιφερική νήστιδα, τον ειλεό και το πάγκρεας και το παχύ έντερο και το ορθό, αλλά παραμένουν ελαφρά διαφορετικά για το στομάχι, την κεντρική νήστιδα και την ΣΑ⁸⁹. Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής ομαδοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM για άλλους επιθηλιακούς καρκίνους που εμφανίζονται σε αυτές τις θέσεις.

Τα κακώς διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα, οι μικτοί νευροενδοκρινικοί και μη ενδοκρινικοί όγκοι και τα καρκινοειδή εκ κυψελιδωτών κυττάρων (goblet cell carcinoids), σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα άλλων επιθηλιακών καρκίνων που εμφανίζονται στην ίδια θέση στο AJCC/UICC 2017 (8^η ed) ενώ δεν υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ των καλά και των φτωχά διαφοροποιημένων NENs στο σύστημα της ENETS. Παρά τις διαφορές αυτές, το στάδιο TNM όπως καθορίζεται από οποιοδήποτε από τα δυο αυτά συστήματα είναι σε πολλές μελέτες ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στα περισσότερα GEP-NENs⁵⁰.

Carcinoids and Neuroendocrine tumours

Staging

- GI tract:
 - Carcinoid : separate staging by site
 - Small cell/large cell: stage as carcinoma
- Pancreas: stage as carcinoma
- Lung: stage as carcinoma
- Skin: separate classification for Merkel cell carcinoma

ENETS/AJCC TNM Staging Systems

ENET/AJCC Classification Criteria – GI NET			
Stage includes tumour location, size, lymph node involvement/distant metastasis			
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
Stage IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
Stage IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

ENETS = European Neuroendocrine Tumour Society
AJCC = American Joint Committee on Cancer

¹Rindi G, et al. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401. ²Rindi G, et al. *Virchows Arch.* 2007;451:757-762.
³American Joint Committee On Cancer. AJCC Cancer Staging System. 7th ed.

Εικόνα 78: Η σταδιοποίηση της AJCC (TNM) 7th ed. για τα GEP-NENs.

Κληρονομικά σύνδρομα συνδεόμενα με GEP-NENs

Από το 1903 που ο Erdheim περιέγραψε το σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN1) ⁹⁰ και αυτό αναγνωρίστηκε ως ένα οικογενές κληρονομικό σύνδρομο που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα από τον Wermer το 1954, ⁹¹ πολλά

οικογενή ενδοκρινικά σύνδρομα έχουν ανακαλυφθεί και τώρα περιλαμβάνουν πολλά σύνδρομα με πολλαπλές γενετικές αλλοιώσεις που παρέχουν μια νέα διάσταση στους ενδοκρινικούς όγκους⁹².

Τα κύτταρα που δίνουν γένεση στα GEP-NENs προέρχονται από τα γαστρεντερικά βλαστικά κύτταρα, που είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν σε νευροενδοκρινή κύτταρα. Είναι πιθανό ότι τα καλώς και τα κακώς διαφοροποιημένο NETs, προέρχονται από διαφορετικούς τύπους τέτοιων κυττάρων. Αναλύοντας την ανάπτυξη των NETs του παγκρέατος και του 12/λου στο σύνδρομο MEN-1, διαπιστώθηκε ότι ένα προγραμματισμένο εκ των πρότερων (ορμονικά διαφοροποιημένο) νευροενδοκρινές κύτταρο που φέρνει την μετάλλαξη του γονιδίου του MEN-1, δίνει γένεση στα καλά διαφοροποιημένα χαμηλής κακοηθείας νεοπλάσματα, από την αλληλόμορφη απώλεια της περιοχής 11q13 του χρωμοσώματος 11⁹³⁻⁹⁶. Αντίθετα, σε κακώς διαφοροποιημένα NETs, που είναι στο άλλο άκρο του φάσματος διαφοροποίησης των NETs, το κύτταρο προέλευσης είναι πλέον πιθανό να είναι πολύ κοντά στο εντερικό βλαστικό κύτταρο. Εάν αυτό το κύτταρο υποστεί μεταλλακτικές αλλαγές, πολλαπλές βαθιές γενετικές αλλαγές αρχίζουν, όπως οι μεταλλάξεις στο p53, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη κακώς διαφοροποιημένου NETs, υψηλής κακοηθείας (Εικ. 35).

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι σχετικά σπάνιες παθήσεις που απαντώνται είτε σποραδικά, είτε στα πλαίσια μιας πολυσυστηματικής αυτοσωματικής κυρίαρχης κληρονομικής γενετικής διαταραχής^{97, 98}. Έχει αναγνωριστεί ότι 15-20% των NETs είναι μέρος κληρονομικών γενετικών συνδρόμων, και κυρίως των MEN-1 (σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1), το σύνδρομο von Hippel-Lindau, η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και η οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerosis complex)⁹⁹. Αυτά τα κλινικά σύνδρομα αναγνωρίστηκαν πολύ πριν η κληρονομική τους βάση ανιχνευθεί, για παράδειγμα, το MEN-1 αναγνωρίστηκε το 1997¹⁰⁰. Η κατανόηση των κληρονομικών συνδρόμων που σχετίζονται με τα NETs είναι σημαντική στην πορεία μας με του Νευροενδοκρινείς όγκους. Τα γονίδια, οι κλινικές εκδηλώσεις, και οι όγκοι που συμμετέχουν στα σύνδρομα αυτά φαίνονται στις εικόνες 79 και 80.

Σύμφωνα με την υπόθεση πολλαπλού χτυπήματος (multiple-hit) του Knudson¹⁰¹, φαίνεται και εδώ, ότι οι προδιαθεσικές διαταραχές των NETs, στα σύνδρομα αυτά, σχετίζονται με την αδρανοποίηση της ανάπτυξης ογκοκατασταλτικών γονιδίων, εκτός από τα σύνδρομα MEN-2a και MEN-2b και το σύνδρομο του οικογενούς μυελοειδούς καρκινώματος (FMTc) που προκύπτουν μέσω κυρίαρχης ενεργοποίησης του υποδοχέα της RET κινάσης τυροσίνης⁹⁸.

MEN-1

Το MEN-1 είναι μια ενδοκρινολογική νεοπλασματική διαταραχή με συμμετοχή πολλών οργάνων, που χαρακτηρίζεται από πολλαπλά νεοπλάσματα σε διάφορα όργανα όπως στην πρόσθια υπόφυση, τους παραθυρεοειδείς αδένες, το πάγκρεας, το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο, τον φλοιό των επινεφρίδων, τον θύμο αδέν, και του πνεύμονες. Λιγότερο συχνές βλάβες που σχετίζονται με MEN-1 περιλαμβάνουν δερματικές αλλοιώσεις όπως τα, αγγειοϊνωμα, κολλαγόνωμα, λίπωμα, μελάνωμα και όγκους του περιφερικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) όπως επενδύωμα και το μηνιγγίωμα⁹⁸. Η κυρίαρχη και πολλές φορές πρωταρχική εκδήλωση είναι ο υπερπαραθυρεοειδισμός¹⁰².

Η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο γονίδιο MEN-1 σχετίζεται με τη γένεση αυτών των πολλών όγκων. Έτσι πολλαπλοί όγκοι ανευρίσκονται στους ασθενείς με MEN-1^{103, 104}, στο στομάχι και παράγουν ισταμίνη, πολλαπλοί όγκοι στο δωδεκαδάκτυλο που παράγουν γαστρίνη και πολλαπλοί όγκοι στο πάγκρεας που παράγουν ινσουλίνη ή γαστρίνη. Επίσης το πάγκρεας ασθενών με MEN-1 έχει πολυάριθμες ενδοκρινικές προκαρκινικές αλλοιώσεις, όπως νησιδιακή υπερπλασία και δυσπλασία και μικροαδενώματα¹⁰⁵.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου MEN-1 είναι περίπου 1 στα 20.000-40.000 άτομα. Η υποψία του συνδρόμου τίθεται σε ασθενείς με χαρακτηριστική ενδοκρινική παθολογία σε 2 από τα 3 χαρακτηριστικά όργανα (παραθυρεοειδείς αδένες, υπόφυση και πάγκρεας/12/λο) ή με μια χαρακτηριστική ενδοκρινική διαταραχή σε ένα από αυτά τα όργανα και σε ένα συγγενή 1^{ου} βαθμού με διεγνωσμένο σύνδρομο MEN-1 ⁹⁸.

Η ιστορία του συνδρόμου αρχίζει το 1903, έχουμε ήδη αναφερθεί, αλλά το γονίδιο MEN-1 που ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 ανευρέθει το 1997, και κωδικοποιεί μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, την menin ^{100, 106}. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 1,100 μοναδικές γενετικές μεταλλάξεις και περισσότερες από 200 σωματικών μεταλλάξεις στο MEN-1 αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια αναγνωρίσιμη γονοτυπική/φαινοτυπική σχέση μεταξύ γενετικών και σωματικών μεταλλάξεων στο MEN-1 ¹⁰⁷.

Σωματικές μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί επίσης σε σποραδικές μορφές νευροενδοκρινών όγκων με συχνότητα εμφάνισης 20-40% σε pNETs και σε NETs του πνεύμονα ^{108, 109}. Κλινικά, μεταλλάξεις των γονιδίων MEN-1 και DAXX/ATRX σε pNETs, φαίνεται να σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, τουλάχιστον 10 ετών, ενώ ασθενείς χωρίς αυτές τις μεταλλάξεις συνήθως πεθαίνουν εντός 5 ετών από τη διάγνωση ¹⁰⁸.

Ασθενείς με MEN-1 έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής από τον γενικό πληθυσμό. Στις μέρες μας αυτό προκαλείται κυρίως από το κακόηθες δυναμικό, των με MEN-1 σχετιζόμενων NETs, με την εκτιμώμενη 20-ετή επιβίωση των ασθενών να είναι περίπου 64% ⁹⁸. Αυτά τα GEP-NETs απαντώνται στο 30-80% των ασθενών με MEN-1, είναι πολλαπλά και είναι η δεύτερη πιο συχνή κλινική εκδήλωση του MEN-1 (μετά τον υπερπαραθυρεοειδισμό), και διαγιγνώσκονται μια δεκαετία νωρίτερα από τα σποραδικά GEP-NETs ⁹⁸. Περίπου τα 2/3 αυτών των όγκων είναι ενεργά, δηλαδή, λειτουργικά, με παραγωγή πεπτιδίων/ορμονών, οι οποίες προκαλούν ιδιαίτερα κλινικά σύνδρομα.

Ο πιο συχνός λειτουργικός όγκος, γενικά στα pNETs, είναι το ινσουλίνωμα (15 %) αλλά το γαστρίνωμα αποτελεί πάνω από το 50% των λειτουργικών GEP-NETs σε ασθενείς με MEN-1 ⁹⁸. Η μεγάλη πλειοψηφία των πολλαπλών γαστρινωμάτων (> 90%) σε ασθενείς με MEN-1 ανευρίσκεται στο δωδεκαδάκτυλο.

Σε ασθενείς με MEN-1, οι όγκοι αυτοί μπορεί να εκδηλωθούν με τα τυπικά συμπτώματα του συνδρόμου Zollinger-Ellison πριν την ηλικία των 40, αλλά γενικά διαγιγνώσκονται αργά και δυστυχώς όταν αποκτήσουν μεταστάσεις ^{110, 111}. Τα γαστρινώματα αντιπροσωπεύουν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με MEN-1 και σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση ^{111, 112}.

Πολλαπλά ινσουλινώματα σε ασθενείς με MEN-1 διαγιγνώσκονται συνήθως πριν από την ηλικία των 40, πολλές φορές μαζί με γαστρινώματα, ενώ τα σποραδικά ινσουλινώματα διαγιγνώσκονται πιο αργά ¹¹³. Έχουν αναφερθεί επίσης και γλυκαγονώματα σε ασθενείς με MEN-1 ⁹⁸.

Τα NETs του θύμου αδένος απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά σε άρρενες ασθενείς με MEN-1. Ο επιπολασμός τους είναι 3-4% και η 10-ετής επιβίωση των ασθενών με τέτοιους όγκους είναι περίπου 25%. Τα NETs του πνεύμονα απαντώνται στο 20-25% των αρρένων ασθενών με MEN-1 και έχουν καλύτερη 10-ετή επιβίωση από τα NETs του θύμου (> 70%) ^{114, 115}.

Η θεραπεία των NETs και των λειτουργικών συνδρόμων τους, σε ασθενείς με MEN-1 δεν είναι ουσιαστικά διαφορετική από την θεραπεία τους σε ασθενείς με σποραδικά NETs και σύνδρομα. Ωστόσο, υπάρχει μια συνεχής συζήτηση αν θα πρέπει να χειρουργούνται οι ασθενείς με γαστρίνωμα σε MEN-1 ^{111, 116-118} με την δική μας προσέγγιση να περιγράφεται λεπτομερώς στο οικείο κεφάλαιο.

Γαστρικά NETs σε MEN-1 ασθενείς αναπτύσσονται σχεδόν αποκλειστικά επί παρουσίας του συνδρόμου Zollinger-Ellison ^{119, 120}. Συνήθως είναι type 2 ECL-omas, ή γαστρικά καρκινοειδή με καλοήγη πορεία ¹²¹.

Ο περιοδικός έλεγχος για κλινικές εκδηλώσεις των NETs και μετέπειτα θεραπεία, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με MEN-1 είναι απαραίτητος μια και έτσι μπορεί να προληφθούν επιπλοκές και να έχουμε μια πιο καλή πρόγνωση, και αυτό συνιστάται από τις οδηγίες ιδιαίτερα σε ασθενείς με pNETs, NETs του θύμου και του πνεύμονα ¹²², με τον περιοδικό αυτό έλεγχο να περιλαμβάνει ακτινολογικές και βιοχημικές εξετάσεις. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές ¹²² γενετικές αναλύσεις για MEN-1 γενετικές μεταλλάξεις, πρέπει να γίνονται σε ασθενείς με MEN-1 και τους, πολλές φορές ασυμπτωματικούς πρώτου βαθμού συγγενείς τους, από την ηλικία των 5 ετών ¹²³.

Περισσότερα για το MEN-1 θα έχουμε στα οικεία ειδικά κεφάλαια.

Σύνδρομο Von Hippel-Lindau

Η νόσος von Hippel-Lindau disease (VHL), είναι και αυτή μια κληρονομική νόσος που κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με υψηλή διεισδυτικότητα για καρκίνο ^{124, 125}. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου VHL είναι περίπου 1 σε 36.000 νεογνά ¹²⁶ στις ΗΠΑ, και ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1/100.000 κατοίκους στις ΗΠΑ ^{124, 125}.

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στην γενετική μετάλλαξη VHL, και χαρακτηρίζεται από σαφείς όγκους που επηρεάζουν πολλαπλά όργανα, όπως αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος) και του αμφιβληστροειδή, νεφρικά καρκινώματα (RCCs), φαιοχρωμοκυττώματα και αδενώματα του φλοιού των επινεφριδίων και άλλα όπως όγκοι του ενδολεμφικού σάκου, κυσταδενώματα της επιδιδυμίδας, νεφρικές κύστες, pNETs και κύστες του παγκρέατος ^{124, 127}.

Το 1904, ο οφθαλμίατρος Eugen von Hippel πρώτος περιέγραψε τα αγγειώματα του αμφιβληστροειδούς ¹²⁸ και ο Arvid Vilhelm Lindau περιέγραψε τα αιμαγγειώματα του ΚΝΣ το 1927 ¹²⁹.

Το σύνδρομο VHL μπορεί να χωριστεί σε δύο υποομάδες: τύπου 1 και τύπου 2, με διαφορετικό και συγκεκριμένο φαινότυπο η κάθε μία. Ασθενείς με τύπο 1 VHL δεν αναπτύσσουν φαιοχρωμοκυττώματα, ενώ οι τύπου 2 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη φαιοχρωμοκυττωμάτων. Ο τύπος 2 VHL διαιρείται περαιτέρω σε τύπο 2A, 2B και 2C. Ασθενείς με τον τύπο 2A VHL έχουν χαμηλό κίνδυνο για νεφροκυτταρικό καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων σε αντίθεση με τον τύπο 2B VHL. Οι ασθενείς τύπου 2C VHL αναπτύσσουν μόνο φαιοχρωμοκυττώματα ^{126, 130}.

NETs του ΓΕΣ δεν έχουν ακόμα περιγραφεί στο σύνδρομο ¹⁰³ όμως οι αλλοιώσεις του παγκρέατος που συνδέονται με το σύνδρομο von Hippel-Lindau αναπτύσσονται στα 2/3 των ασθενών με το σύνδρομο, και είναι, διάφορα πολλαπλά pNENs κυρίως από διαυγή κύτταρα, ορώδη κυσταδενώματα στο 15% και κυρίως καλοήθεις ορώδεις κύστες (συνολικά για τα δυο τελευταία > 50% και που είναι φυσικά καλοήθεις βλάβες) ^{103, 105, 131, 132}. Η διαφορική διάγνωση των pNENs από διαυγή κύτταρα περιλαμβάνει μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, στους ασθενείς με σύνδρομο von Hippel-Lindau ¹⁰⁵. Στην VHL τα NETs του παγκρέατος διακρίνονται από αυτά σε MEN-1 διότι δεν ανευρίσκονται 12/λικοί όγκοι, είναι συνήθως μη λειτουργικά, και συχνά εμφανίζονται κυστικά αδενώματα γύρω από το NET του παγκρέατος ¹³³.

Τα pNETs που σχετίζονται με την νόσο VHL έχουν μια μεταβλητή φυσική ιστορία, που απαιτείται παρακολούθηση δια βίου με απεικονιστικές εξετάσεις, αλλά είναι λιγότερο επιθετικά νεοπλάσματα από τα σποραδικά pNETs. Σύμφωνα με τις οδηγίες παρακολούθησης των ασθενών με pNETs σε VHL ^{134, 135} οι ασθενείς με pNETs ≤1 cm πρέπει να παρακολουθούνται με AT ή MRI κάθε 12

μήνες, όταν είναι ≥ 3 cm και ≥ 2 cm στο σώμα του παγκρέατος ή στην κεφαλή αυτού αντίστοιχα, ή όταν αναπτύσσονται γρήγορα (doubling time < 500 days) πρέπει να εξαιρούνται, όπως φυσικά πρέπει να εξαιρούνται και όσα δείχνουν διηθητικά ή μεταστατικά στοιχεία.

Το γονίδιο VHL είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p 25-26 και έχει περιγραφεί πλήρως η διαδικασία απορρύθμισης του ^{126, 127, 130}. Γενετικές μεταλλάξεις του γονιδίου της VHL μπορούν σήμερα να ανιχνευθούν σχεδόν σε όλες τις VHL οικογένειες και φυσικά και για προσυμπτωματική διάγνωση ¹²⁶.

Η νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με νόσο VHL είναι συνήθως αποτέλεσμα των όγκων του ΚΝΣ ή από τα RCCs, που παρατηρούνται σε 60-80% και 24-45% των ασθενών, αντίστοιχα ^{124, 124, 136}. Επίσης οι παγκρεατικές βλάβες που συνδέονται με VHL μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα, εκτός εάν οι ασθενείς παρακολουθούνται και θεραπεύονται σωστά για να αποφευχθεί η θανατηφόρος μεταστατική νόσος ¹³⁵.

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1)

Η NF-1 είναι και αυτή μια κληρονομική νόσος που κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και ανήκει στις νευροϊνωματώσεις που διακρίνονται σε τρεις, κυρίως, τύπους: Νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1) ή νόσος von Recklinghausen, Νευροϊνωμάτωση τύπου II (NF2) και Σβανωμάτωση.

Η διαταραχή πρώτα χαρακτηρίστηκε από τον Daniel Friedrich von Recklinghausen το 1882 ¹³⁷. Ο επιπολασμός της NF-1 είναι περίπου 1/3.000 άτομα. Περίπου το 40% από τα περιλυκηθικά σωματοστατίνωματα συνδέονται με NF-1 ¹³⁸.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από δερματικές κηλίδες Café au lait, νευροϊνώματα, γλοιώματα του οπτικού νεύρου, και κακοήθεις όγκους της θήκης (έλυτρα) των περιφερικών νεύρων, μασχαλιαίες και βουβωνικές φακίδες, αιματώματα της ίριδος (οζίδια Lisch), σκελετικές ανωμαλίες, φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα και αρκετές άλλες διαταραχές ^{103, 139}. Περιστασιακά ανακαλύπτονται NETs του δωδεκαδακτύλου ή της αμπούλας του Vater και σπάνια pNENs που παράγουν σωματοστατίνη με χαρακτηριστικό αδενικό πρότυπο ανάπτυξης και ψαμμώματα (psammoma bodies) ^{41, 138}.

Το γονίδιο της NF-1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη neurofibromin, η οποία αναστέλλει το μονοπάτι της ενδοκυτταρικής phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR), που είναι σημαντική στην απόπτωση. Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου NF-1 οδηγεί σε mTOR upregulation και ανάπτυξη του όγκου ^{140, 141}.

Η Οζώδης σκλήρυνση (Tuberous sclerosis)

Η οζώδης σκλήρυνση (TSC) είναι μια γενετική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και επηρεάζει την κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των κυττάρων, νωρίς στην ανάπτυξη του ανθρώπου, με αποτέλεσμα ποικιλία αμαρτωδών βλαβών που ενδέχεται να επηρεάσουν ουσιαστικά κάθε σύστημα και όργανο του σώματος.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από αρματώματα σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, της καρδιάς, του δέρματος, στα μάτια, στους νεφρούς, τους πνεύμονες, και το ήπαρ. Οι χαρακτηριστικοί κόνδυλοι στον εγκέφαλο (φλοιώδη αμαρτώματα) αυτής της διαταραχής περιεγράφηκαν πρώτα από τον Désiré-Magloire Bourneville το 1880, παίρνοντας και το επωνύμιο «νόσος του Bourneville» ¹⁴² (Εικ. 81).

Ο επιπολασμός της TSC είναι περίπου 10-16/100.000 ζώντων νεογνών. Η TSC προκαλείται από μεταλλάξεις που αδρανοποιούν οποιοδήποτε από τα δύο γονίδια TSC1 (βρίσκεται στον 9q34

χρωμόσωμα και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη hamartin) ή TSC2 (βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16p13.3 και κωδικοποιεί την tuberin). Οι μεταλλάξεις στα γονίδια TSC1 και TSC2 έχουν ως αποτέλεσμα μια διαταραχή της λειτουργίας του συμπλέγματος hamartin-tuberin, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση του μονοπατιού PI3K-AKT-mTOR^{140, 143}.

Τα pNETs, ως επί το πλείστον ινσουλινώματα ή μη λειτουργικοί όγκοι φαίνεται να είναι πιο συχνά σε ασθενείς με TSC από ό, τι στο γενικό πληθυσμό^{46, 144}. Τα pNETs στην νόσο αυτήν εκφράζουν κυρίως ινсуλίνη και σωματοστατίνη. Ωστόσο, είναι ακόμα ασαφές κατά πόσον τα pNETs αυτά, πρέπει να θεωρηθούν ως ένα χαρακτηριστικό της TSC. Οι τρέχουσες κλινικές συστάσεις για την TSC δεν περιλαμβάνουν έλεγχο ρουτίνας για pNETs^{110, 145, 146}.

Άλλα σύνδρομα

Υπάρχουν αναφορές για pNETs που συμβαίνουν και σε άλλα γενετικά σύνδρομα εκτός από αυτά που συζητήθηκαν πιο πάνω. Δεδομένου όμως ότι τα pNETs εμφανίζονται κυρίως σποραδικά, είναι δύσκολο να καθοριστεί κατά πόσον υπάρχει αιτιώδης σύνδεσμος, ή απλή αληθινή συνύπαρξη μεταξύ των δύο νόσων (γενετικό σύνδρομο και pNET). Παράδειγμα είναι ασθενείς με παραγαγγλίωμα που οφείλεται σε μετάλλαξη της SDHD και pNET¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

Hereditary Syndromes Associated With Gastrointestinal (GI) and Pancreatobiliary Tract Neuroendocrine Tumors (NETs) ^a						
Syndrome	Inheritance	Chromosomal Band Location	Gene/Protein Involved	GI and Pancreatobiliary Tract NETs	Other Tumors in GI and Pancreatobiliary Tracts	Clinical Presentation Outside GI and Pancreatobiliary Tracts
Multiple endocrine neoplasia 1	AD	11q13.1	<i>MEN1</i> /menin	Multiple gastric, duodenal, and pancreatic NETs	Esophageal leiomyoma	Pituitary adenoma, parathyroid hyperplasia, bronchial and thymic NETs, adrenal cortical adenoma
von Hippel-Lindau	AD	3p25.3	<i>VHL</i> /VHL	Pancreatic clear cell NETs	Pancreas serous cyst adenomas	Hemangioblastomas of the CNS and retina, renal clear cell carcinomas, pheochromocytomas, adrenal cortical adenomas
Neurofibromatosis 1	AD	17q11.2	<i>NF1</i> /neurofibromin	Duodenal and pancreatic somatostatin-producing NETs	GIST, neurofibromas	Neurofibromatosis, café au lait spots, optic nerve gliomas
Tuberous sclerosis	AD	9q34.13 16p13.3	<i>TSC1</i> /hamartin <i>TSC2</i> /tuberin	Pancreatic insulin- and somatostatin-producing NETs	Hamartomatous polyp	Multiple organ hamartomas

Abbreviations: AD, autosomal dominant; CNS, central nervous system; GIST, gastrointestinal stromal tumor; *MEN1*, multiple endocrine neoplasia type 1; *NF1*, neurofibromatosis type 1; *TSC1*, tuberous sclerosis complex 1; *TSC2*, tuberous sclerosis complex 2; *VHL*, von Hippel-Lindau.

^a Modified with permission from Elsevier: ⁹⁰Shi C, Klimstra DS. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(6):498–511.

Hereditary tumor syndromes associated with neuroendocrine tumors

Name	Neuroendocrine tumor (NET) (frequency)
MEN-1 syndrome (MEN-1) (MIM 131100) (Wermer's syndrome)	Pituitary adenoma (5–65 %)
	<i>Pancreatic NET</i> (80–100 %)
	<i>Thymic NET</i> (mostly ♂), (<10 %)
	<i>Lung NET</i> (20–25 %)
	<i>Gastric, type 2, NET</i> (ZES related) (5–35 %)
MEN-2a syndrome (MEN-2a) (MIM 171400) (Sipple syndrome)	Medullary thyroid carcinoma
	Pheochromocytoma
MEN-2b syndrome (MEN-2b) (MIM 162300)	Medullary thyroid carcinoma
	Pheochromocytoma
Familially medullary thyroid carcinoma (FMTC) (MIM 155240)	Medullary thyroid carcinoma
von Hippel-Lindau (VHL) syndrome (MIM 193300)	<i>Pancreatic NET</i> (5–10 %)
	Pheochromocytomas (10–20 %)
Neurofibromatosis I (NF 1, MIM 162200)	<i>Periampullary NET</i>
	(<i>Somatostatinoma</i>)
	Pheochromocytoma
Tuberous sclerosis (TSC, MIM 191100)	Pituitary adenoma??
	<i>Pancreatic NET?</i>
Carney complex I (CNC1, MIM 160980)	Pituitary adenoma
Carney-Stratakis syndrome (MIM 606864)	Paraganglioma
MEN-4 (MEN-X) syndrome (MIM 610755)	Pituitary adenoma
Familial paraganglioma syndromes (MIM 115310, MIM 168000, MIM 601650, MIM 605373, MIM 614165)	Paraganglioma
	Pheochromocytoma

MIM: OMIM-online catalog of Mendelian inheritance in man catalog number

Εικόνα 79: Κληρονομικά σύνδρομα με GEP-NENs (βασικά κυρίως έχουν pNENs), επάνω. Από ⁴⁶. Κληρονομικά σύνδρομα με άλλα NETs, κάτω. Από ⁹⁸.

Syndrome	Prototypical gene(s)	Endocrine manifestations
MEN1 syndrome	<i>MEN1</i>	Pituitary, parathyroid, pancreas, lung, thymus, adrenal cortex
MEN4 syndrome	<i>CDKN1B</i>	Pituitary, parathyroid, pancreas, lung, thymus, adrenal cortex
FIPA syndrome	<i>AIP</i>	Pituitary
Familial X-linked acrogigantism	<i>GPR101</i>	Pituitary
HPT-JT syndrome	<i>CDC73/HRPT2</i>	Parathyroid
MEN2 syndrome	<i>RET</i>	Thyroid C cell, pheochromocytoma
VHL disease	<i>VHL</i>	Pheochromocytoma/paraganglioma, pancreas, duodenum and others
SDH-driven FPGL 1-5 syndromes	<i>SDHx^a</i>	Pheochromocytoma/paraganglioma, pituitary, pancreas, ? thyroid
Carney triad	<i>SDHA, SDHB, SDHC</i>	Paraganglioma
Carney–Stratakis syndrome	<i>SDHB, SDHC, SDHD</i>	Paraganglioma
PTEN hamartoma tumour syndromes	<i>PTEN, RASAL1</i>	Thyroid follicular and C cell lesions
FAP syndrome	<i>APC</i>	Thyroid (papillary carcinoma, cribriform-morular variant), adrenal cortex
Li–Fraumeni syndrome	<i>p53</i>	Adrenal cortex and others
Carney complex	<i>PRKARIA, CNC2 locus</i>	Adrenal cortex, thyroid follicular cell, pituitary, gonads
DICER 1 syndrome	<i>DICER1</i>	Ovarian sex cord stromal tumours, thyroid follicular cell, pituitary blastoma
Lynch syndrome	<i>MMR^b</i>	Adrenal cortex, ? thyroid, pancreas
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i>	Duodenum, pancreas, pituitary, adrenal medulla, adrenal cortex, parathyroid
Tuberous sclerosis	<i>TSC1, TSC2</i>	Pancreas, rectum, lung, pituitary, parathyroid, pheochromocytoma
Mahvash disease ^c	<i>GCGR</i>	Pancreas (Alpha cell hyperplasia and neoplasia)
McCune–Albright syndrome ^d	<i>GNAS</i>	Pituitary, thyroid follicular cell, adrenal cortex, gonads
Pacak–Zhuang syndrome ^e	<i>EPAS1 (HIF2α)</i>	Paraganglioma, duodenal somatostatin-producing NET

^a *SDHx* refers to *SDHA* (FPGL type 5), *SDHB* (FPGL type 4), *SDHC* (FPGL type 3), *SDHD* (FPGL type 1), and *SDHAF2* (FPGL type 2) genes.

^b MMR (mismatch repair genes) includes: MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2.

^c Also known as glucagon cell adenomatosis or glucagon cell hyperplasia and neoplasia syndrome.

^d Non-familial post-zygotic mosaicism.

^e Somatic.

Εικόνα 80: Γενετικά σύνδρομα ενδοκρινικών όγκων. Από αυτά όπως φαίνονται από την εικόνα, GEP-NETs έχουν κυρίως τα MEN1, VHL, TS και NF1 και πολύ σπανιότερα άλλα όπως το MEN4, το SDH κα. Από ¹⁵¹.



Εικόνα 81: Εικόνα ασθενούς με tuberous sclerosis που αναδεικνύει τα αγγειοϊνώματα του προσώπου (angiofibromas ή adenoma sebaceum) με χαρακτηριστική κατανομή πεταλούδας.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα
www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

1. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1):117-24.
2. Zhao J, de Krijger RR, Meier D, et al. Genomic alterations in well-differentiated gastrointestinal and bronchial neuroendocrine tumors (carcinoids): marked differences indicating diversity in molecular pathogenesis. *Am J Pathol* 2000; 157(5):1431-8.
3. Kytola S, Hoog A, Nord B, et al. Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol* 2001; 158(5):1803-8.
4. Shimizu T, Tanaka S, Haruma K, et al. Growth characteristics of rectal carcinoid tumors. *Oncology* 2000; 59(3):229-37.
5. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002; 33(2):175-82.
6. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, et al. The role of genetic markers--NAP1L1, MAGE-D2, and MTA1--in defining small-intestinal carcinoid neoplasia. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(2):253-62.
7. Oliveira AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA, et al. Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 2001; 91(11):2104-9.
8. Kidd M, Modlin I, Oberg K. Towards a new classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11):691-705.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2443-54.
10. Kidd M, Drozdov I, Modlin I. Blood and tissue neuroendocrine tumor gene cluster analysis correlate, define hallmarks and predict disease status. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(4):561-75.
11. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):R275-90.
12. Chetty R. Requiem for the term 'carcinoid tumour' in the gastrointestinal tract? *Can.J.Gastroenterol.* 2008; 22(4):357-358.
13. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 Suppl:S5-16.
14. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6):707-12.
15. Solcia E, Vanoli A. Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status. *Endocr Pathol* 2014; 25(2):165-70.
16. Bach FH, Sachs DH. Current concepts: immunology. Transplantation immunology. *N Engl J Med* 1987; 317(8):489-92.
17. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907(1):426-432.
18. Solcia E KGSLH. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edition. Heidelberg: World Health Organization; 2000.

19. Barnes L. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of head and neck.. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2005. *In* Eveson JW RP, Sidransky D,, ed., 2005.
20. 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.
21. Howard TJ, Stabile BE, Zinner MJ, et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990; 159(2):258-64.
22. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81(3):511-25.
23. Chiang HC, O'Dorisio TM, Huang SC, et al. Multiple hormone elevations in Zollinger-Ellison syndrome. Prospective study of clinical significance and of the development of a second symptomatic pancreatic endocrine tumor syndrome. *Gastroenterology* 1990; 99(6):1565-75.
24. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
25. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1:S1-16.
26. Bosman F. CF, Hruban R., et al.,. WHO Classification of Tumors of the Digestive System , IARC Press, Lyon, France, 2010. 2010.
27. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963; 1:238-9.:238-239.
28. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(1):54-64.
29. Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10):1411-1422.
30. Solcia E KG, Sobin LH. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Endocrine Rumours. Berlin: Springer; 2000. 2000.
31. DeLellis RA. World Health Organization classification of tumours. Pathology & Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press. *In* Lloyd Rv HPU, et al., eds., 2004.
32. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4):395-401.
33. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4):757-62.
34. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
35. Rindi G AR, Bosman F, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system; . *in* Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N (eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Press, pp 13–14.; 2010.

36. Williams ED. Types histologiques des tumeurs endocriniennes,. In Siebenmann RE SL, eds.: ed. Geneve, 1980.
37. Oberg K. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4):386-91.
38. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):753-81.
39. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4:iv1-16.
40. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004; 43(7):626-36.
41. 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.
42. Mao C, el Attar A, Domenico DR, et al. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature. *Int J Pancreatol* 1998; 23(2):153-64.
43. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4):491-505.
44. Rindi G. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. pp. 10-12.
45. Bhalla P, Powle V, Shah RC, et al. Neuroendocrine tumor of common hepatic duct. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31(3):144-6.
46. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5):437-48.
47. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(10):764-77.
48. Russolillo N, Vigano L, Razzore P, et al. Survival prognostic factors of gastro-enteric-pancreatic neuroendocrine tumors after primary tumor resection in a single tertiary center: Comparison of gastro-enteric and pancreatic locations. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(6):751-7.
49. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(4):606-12.
50. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018; 72(1):153-167.
51. Gill A. Available at: http://www.agps.org.au/resources/AGPS_AGMP_programs/2016_AGMP_presentation_s/Gill_WHO%202017%20Neuroendocrine%20October%2027.pdf.
52. Klöppel G. Available at: https://www.esp-congress.org/fileadmin/user_upload/Congress_2016/IAP_ESP_Presentations/Mon/0830-1200/SY-02/SY-02-004-Kl%C3%B6ppel-Update%20of%20WHO%20classification%20of%20endocrine%20pancreatic%20tumours.pdf.

53. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996; 27(11):1124-34.
54. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23(6):824-33.
55. McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(11):1671-7.
56. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20(11):2633-42.
57. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2):256-65.
58. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(5):683-90.
59. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120(18):2814-23.
60. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24(1):152-60.
61. Reid MD, Balci S, Saka B, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol* 2014; 25(1):65-79.
62. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol* 2014; 67(11):938-48.
63. Vinik A CC, Perry RR, et al. . Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETS) [Updated 2015 Nov 11]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279074/>.
64. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-4.
65. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2010.
66. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(3):273-98.
67. KlÖppel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014(1):13-27.

68. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1(7275):238-9.
69. Amair-Pinedo F, Matos I, Sauri T, et al. The Treatment Landscape and New Opportunities of Molecular Targeted Therapies in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Target Oncol* 2017; 12(6):757-774.
70. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii124-30.
71. McCormick D, Chong H, Hobbs C, et al. Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology* 1993; 22(4):355-60.
72. Dhall D, Mertens R, Bresee C, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012; 43(4):489-95.
73. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
74. Edfeldt K, Bjorklund P, Akerstrom G, et al. Different gene expression profiles in metastasizing midgut carcinoid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(4):479-89.
75. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(6):853-60.
76. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):125-38.
77. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008; 19(4):282-8.
78. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117(15):3332-41.
79. Norlen O, Stalberg P, Oberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg* 2012; 36(6):1419-31.
80. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 98(11):1617-24.
81. Panzuto F, Merola E, Rinzivillo M, et al. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome. *Pancreas* 2014; 43(2):212-8.
82. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: A comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Human Pathology* 1996; 27(11):1124-1134.
83. Kloppel G. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90:162-166.

84. Felekouras E, Petrou A, Bramis K, et al. Malignant carcinoid tumor of the cystic duct: a rare cause of bile duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8(6):640-6.
85. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho MY, Sohn JH, et al. Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of pathological parameters. *Korean J Pathol* 2013; 47(3):227-37.
86. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29(22):3044-9.
87. Dolcetta-Capuzzo A, Villa V, Albarello L, et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer* 2013; 119(1):36-44.
88. Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacli G, et al. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(2):81-7.
89. Amin MB ES, Greene F eds. . AJCC cancer staging manual. . 8th ed. Basel, Switzerland: Springer, 2017.
90. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und hypophysis. *Beitr Pathol Anat* 1903; 33:158-236.
91. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16(3):363-71.
92. Lyssikatos C FF, Stratakis CA. . Familial endocrine tumor syndromes. In: Mete O AS, editors., ed. Endocrine Pathology. . Cambridge:: Cambridge University Press; 2016.
93. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005; 128(5):1187-98.
94. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12(34):5440-6.
95. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(5):560-74.
96. Perren A, Anlauf M, Henopp T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007; 92(3):1118-1128.
97. de Herder WW, Lamberts SW. Clinical endocrinology and metabolism. Gut endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(4):477-95.
98. de Herder WW, Valk GD. Genetic Syndromes Associated with Neuroendocrine Tumours. In: Yalcin S, Öberg K, eds. Neuroendocrine Tumours. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:pp. 51-58.
99. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl):1807-43.
100. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276(5311):404-7.
101. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68(4):820-3.

102. van Leeuwaarde RS, de Laat JM, Pieterman CRC, et al. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10):T179-T193.
103. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1:S29-38.
104. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1):183-205.
105. Shi C, Klimstra DS. Pancreatic neuroendocrine tumors: pathologic and molecular characteristics. *Semin Diagn Pathol* 2014; 31(6):498-511.
106. The European Consortium on MEN1. Linkage disequilibrium studies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Genet* 1997; 100(5-6):657-65.
107. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; 29(1):22-32.
108. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331(6021):1199-203.
109. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4):437-50.
110. Philips S, Shah SN, Vikram R, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: a current update on genetics and imaging. *Br J Radiol* 2012; 85(1014):682-96.
111. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243(6):477-88.
112. Doherty GM, Thompson NW. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumours. *J Intern Med* 2003; 253(6):590-8.
113. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):183-8.
114. Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, et al. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer* 2011; 10(1):157-71.
115. de Laat JM, Tham E, Pieterman CR, et al. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2):181-7.
116. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR, et al. Prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995; 118(6):973-9; discussion 979-80.
117. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234(4):495-505; discussion 505-6.
118. Thompson JC, Lewis BG, Wiener I, et al. The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1983; 197(5):594-607.
119. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):74-87.
120. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist* 2014; 19(1):44-50.

121. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):719-35.
122. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):2990-3011.
123. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1-2):2-15.
124. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361(9374):2059-67.
125. Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28(7):443-7.
126. Hes FJ, Hoppener JW, Luijt RB, et al. Von hippel-lindau disease. *Hered Cancer Clin Pract* 2005; 3(4):171-8.
127. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112):1317-20.
128. Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie* 1904; 59(1):83-106.
129. Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. *Acta Ophthal* 1927(4):193-226.
130. Chou A, Toon C, Pickett J, et al. von Hippel-Lindau syndrome. *Front Horm Res* 2013; 41:30-49.
131. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(7):1422-8.
132. Sharma A, Mukewar S, Vege SS. Clinical Profile of Pancreatic Cystic Lesions in von Hippel-Lindau Disease: A Series of 48 Patients Seen at a Tertiary Institution. *Pancreas* 2017; 46(7):948-952.
133. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119(4):1087-95.
134. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery* 1998; 124(6):1153-9.
135. Keutgen XM, Hammel P, Choyke PL, et al. Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(9):537-49.
136. Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996; 33(2):120-7.
137. Recklinghausen Fv. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zuden multiplen Neuromen. *Festschrift für Rudolf Virchow, Berlin* 1882.
138. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, et al. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(6):1052-61.
139. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17004.
140. Franz DN, Weiss BD. Molecular therapies for tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(3):294-301.

141. Larizza L, Gervasini C, Natacci F, et al. Developmental abnormalities and cancer predisposition in neurofibromatosis type 1. *Curr Mol Med* 2009; 9(5):634-53.
142. DM B. Contribution à l'étude de l'idiotie; observation III : sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales : idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch Neurol* 1880; 1(81-91).
143. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:87-105.
144. Koc G, Sugimoto S, Kuperman R, et al. Pancreatic tumors in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2017; 47(1):39-45.
145. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96(11):1020-5.
146. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, et al. Hereditary pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology* 2004; 4(5):417-33; discussion 434-5.
147. Niemeijer ND, Papathomas TG, Korpershoek E, et al. Succinate Dehydrogenase (SDH)-Deficient Pancreatic Neuroendocrine Tumor Expands the SDH-Related Tumor Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(10):E1386-93.
148. Gill AJ, Benn DE, Chou A, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010; 41(6):805-14.
149. King A, Selak MA, Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene* 2006; 25(34):4675-82.
150. Jochmanova I, Yang C, Zhuang Z, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in pheochromocytoma: turning the rudder in the right direction. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(17):1270-83.
151. Asa SL, Mete O. Endocrine pathology: past, present and future. *Pathology* 2018; 50(1):111-118.