Νευροενδοκρινικά Παγκρεατικά Νεοπλάσματα (pNETs) Γενικό μέρος

Περιεχόμενα

ΝΕΤs του Παγκρέατος (pNETs, pNENs))	2
Επιδημιολογία	2
Εμβρυολογία	6
Φυσιολογία	6
Ινσουλίνη	13
Γλουκαγόνο (Γλυκαγόνο ή Γλυκαγόνη)	15
Σωματοστατίνη	16
Κύριες κλινικές χρήσεις των SSAs	17
Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο	18
Άλλα πεπτίδια	18
Αιτιοπαθογένεια και Ιστολογία	18
Μοριακή παθολογία	19
Κληρονομούμενα pNETs	25
Σύνδρομα ΜΕΝ	25
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome 1, MEN1)	. 28
Θεραπεία	. 42
ΜΕΝΧ και ΜΕΝ4	. 42
Άλλα κληρονομικά σύνδρομα που συνδέονται με τα pNETs	43
Ταξινόμηση	50
Κλινική εικόνα	. 54
Διάγνωση (βλέπε γενικό μέρος)	56
Βιοχημική διάγνωση των GEP-NETs	. 57
Βιοψία, Ανοσοϊστοχημεία και Καρκινικοί δείκτες	57
Εντοπισμός των pNETs (Tumor Localization)	65
Ακτινολογικές και μορφολειτουργικές απεικονίσεις (Πίνακας 7)	65
AT, MRI	67
SRS	68
EUS	69
Αγγειογραφία	84

SASI test	
PET CT	
Ερευνητική λαπαροτομία για pNETs	
Θεραπεία	
Βιβλιογραφία	

NETs του Παγκρέατος (pNETs, pNENs)¹)

Τα νεοπλάσματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (pNETs) περιλαμβάνουν μια σειρά παθολογοανατομικών οντοτήτων που έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά, αλλά και πολλές διαφορές.

Επιδημιολογία

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του ΓΕΣ (GEP-NETs), είναι αρκετά σπάνια νεοπλάσματα, ανήκουν στα NETs, με συχνότητα όμως που αυξάνει συνεχώς και έχουμε ήδη μιλήσει εκτενώς για αυτά στο γενικό μέρος του βιβλίου αυτού (επιδημιολογία) (Εικ. 1).

Τα pNETs, υπολογίζεται ότι η ετήσια επίπτωσή τους είναι 2.500 νέα περιστατικά σε ολόκληρες τις ΗΠΑ κατ' έτος, και 1-1,5/100.000 άτομα στην Ευρώπη ετησίως ¹ και 0,43/100.000 στις ΗΠΑ το 2007 από 0,17 το 1970 ² και πάνω από 0,8 το 2012 ³ και 3,51/100,000 στην Ιαπωνία ⁴ (Εικ. 2). Σε νεκροτομικές σειρές εντούτοις, η επίπτωση είναι 0-10%, και σε χειρουργικές σειρές μέχρι το 15% των παγκρεατικών νεοπλασμάτων είναι pNETs ⁵. Αποτελούν γενικά το 1-2% των παγκρεατικών όγκων και έχουν συνολικά καλύτερη πρόγνωση από τους πολύ πιο συχνούς όγκους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος ⁶(Εικ. 3). Ο βαθμός κακοηθείας τους είναι κυμαίνεται από καλοήθη έως χαμηλού βαθμού κακοηθείας (σύνηθες) (G1/G2) και πολύ λιγότερο συχνά ως υψηλού βαθμού κακοηθείας (G3), με ή χωρίς μεταστάσεις ⁷⁻⁹. Τα περισσότερα pNETs ανευρίσκονται σε ασθενείς μεγαλύτερους από τα 30 έτη αλλά κυρίως μεταξύ της 4^{ης} και 6^{ης} δεκαετίας της ζωής τους ¹⁰,

Παρουσιάζονται κλινικά ως λειτουργικοί ή μη λειτουργικοί όγκοι ανάλογα με το αν έχουν σημεία και συμπτώματα από υπερπαραγωγή ορμονών και πεπτιδίων, ειδικές της ανατομικής τους και κυτταρικής τους προέλευσης, όπως γαστρίνη, VIP, γλουκαγόνο ή άλλες μη παγκρεατικές ορμόνες όπως ACTH, GH κλπ. Στο περίπου 50% των περιπτώσεων αυτοί οι όγκοι παράγουν ένα ή περισσότερα βιολογικά δραστικά πεπτίδια με αποτέλεσμα την εκδήλωση συγκεκριμένων κλινικών συνδρόμων και ονομάζονται λειτουργικά pNETs (FpNETs). Τα πεπτίδια αυτά συνδέονται με χαρακτηριστικά σύνδρομα (ZES, σύνδρομο Verner-Morrison syndrome, σύνδρομο γλουκαγονώματος, σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία κα.) και αλλα λιγότερο συγκεκριμένα συμπτώματα όπως υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, διάρροιες ¹². Ανάλογα με το κυρίαρχο βιοδραστικό παράγοντα που εκκρίνεται, οι μεμονωμένοι όγκοι προσδιορίζονται ως ινσουλινώματα, γαστρινώματα, VIPomas, γλουκαγονώματα κλπ. (Πίνακας 1).

¹ Οι οροί NENs και NETs θα χρησιμοποιούνται σχεδόν αδιακρίτως στο κείμενο αυτό.

Στο υπόλοιπο 50% (~10–85%) οι όγκοι αυτοί "δεν παράγουν δραστικές ουσίες" και ονομάζονται μη λειτουργικοί η ανενεργοί όγκοι (NF-pNETs) αν και σήμερα πιστεύουμε ότι είναι πολύ συχνότεροι των λειτουργικών pNETs. Καλύτερα θα λέγαμε ότι δεν σχετίζονται με συμπτώματα από ένα κλινικά καθορισμένο "εκκριτικό" σύνδρομο και καλούνται "μη λειτουργικοί". Έτσι η απουσία χαρακτηριστικών κλινικών σημείων δεν σημαίνει απουσία παραγωγής ορμονών (απλά δεν δίνουν συμπτώματα). Ανεξάρτητα από την εκκριτικό καθεστώς τους, τα pNETs είναι συνήθως καλά οριοθετημένα, συχνά μονήρεις ωοειδές όγκοι που μπορεί να τα βρούμε σε όλα τα μέρη του παγκρέατος. Τα NF-pNETs είναι κλινικά αθόρυβα μέχρι να φθάσουν σε σημείο πολλές φόρες μη χειρουργήσιμο, μια και πολλές φορές είναι τοπικά προχωρημένα ή έχουν πολλαπλές μεταστάσεις (Εικ. 4).

Αν και pNETs είναι ιστολογικά «καλά διαφοροποιημένα», είναι συχνά κακοήθεις όγκοι, με εξαίρεση τα ινσουλινώματα. Χαρακτηριστικά του όγκου που συνδέονται με την κακή πρόγνωση περιλαμβάνουν τις μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες και το ήπαρ, διήθηση των παρακείμενων οργάνων, το μέγεθος του όγκου περισσότερο από 2 cm, η αγγειακή διήθηση, και η αυξημένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα (Ki-67 > 2%¹³, η > 3% σύμφωνα με την νέα ταξινόμηση τους¹⁴. Η αγγειακή διήθηση ειανι ένα σημαντικό εύρημα και μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν πιο κρίσιμο ρόλο από ό, τι είχε προηγουμένως υποτεθεί¹⁵. Είναι πιθανό ότι ένας όγκος θα θεωρηθεί κακοήθης αν η αγγειακή διήθηση είναι εμφανής, ακόμη και αν δεν υπάρχουν άλλα κριτήρια απόδειξης της κακοήθειας¹⁶.

Περισσότερο από το 50% των μη λειτουργικών pNETs (NF-pNETs) είναι τυχαία ευρήματα με μέγεθος 2-5 cm σε απεικονίσεις που έγιναν για άλλους λόγους και οι περισσότερες από αυτές τις βλάβες είναι ασυμπτωματικές με ήπια πρόοδο και ανευρίσκονται σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλές συνοσηρότητες ^{8, 17}. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση αυτών των pNETs προτείνουν την χειρουργική θεραπεία μια και είναι κυρίως χειρουργικές συστάσεις, με πιθανόν bias, όμως βάσιμες αμφιβολίες εξακολουθούν να υφίστανται όσον αφορά την ανάγκη για τη θεραπεία όλων αυτών των ασθενών κυρίως με NF-pNETs μικρού μεγέθους και ασυμπτωματικά.

Tα NF-pNETs είναι το 65,5% των pNETs Ιαπωνία ακολουθούμενα από το ινσουλίνωμα (20,9%) και το γαστρίνωμα (8,2%)⁴ με αντίστοιχες αναλογίες και στον δυτικό κόσμο¹⁸. Η αύξηση αυτή ειδικά για τα NF-pNETs είναι 1,8 φορές από το 2005 στην Ιαπωνία ⁴ και τουλάχιστον 4 φορές από το 1973-1974 στις ΗΠΑ³ (Εικ. 2) και πάνω από 27% για τα NF-pNETs από το 1984 μέχρι το 2013¹⁸ ενώ τα λειτουργικά NETs παραμένουν σχετικά σταθερά^{3,4,18}.



NETs Are Second Most Prevalent Gastrointestinal Tumor



Εικόνα 1: Ο επιπολασμός των GEP-NETS στις ΗΠΑ. Τροποποιημένη από ¹⁹.



Εικόνα 2: Η αύξηση σε όλα τα ΝΕΤς στις ΗΠΑ από το 1973-1974. Τροποποιημένη από ³.



Εικόνα 3: Η επιβίωση ασθενών με καρκίνο του Παγκρέατος. Από Cancer of the pancreas. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, et al. (eds). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No.07-6215, Bethesda, MD, 2007.



Εικόνα 4: Κατανομή και συχνότητα των NETs ανάλογα με την ανατομική τους θέση κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι φανερό ότι ανάλογα με τις μελέτες αλλάζει και η συχνότητα. Δεξιά φαίνεται ότι από τις μεταστάσεις του ήπατος στα GI-NENs (εσωτερικοί κύκλοι), οι πιο πολλές προέρχονται από τα si-NENs και μετά από τα pNENs. Τροποποιημένη από ²⁰.

Εμβρυολογία

Τα ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια (islets) αποτελούνται από περίπου 3.000 κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη (β κύτταρα, 54%), γλυκαγόνη (α κύτταρα, 34%), σωματοστατίνη (δ κύτταρα, 10%), VIP (δ2 κύτταρα), το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) (PP κύτταρα), και η ουσία P/5-HT (EC κύτταρα)¹⁶. Τα G κύτταρα που παράγουν γαστρίνη είναι παρόντα στην εμβρυϊκή ζωή των παγκρεατικών νησιδίων αλλά δεν υπάρχουν στα φυσιολογικά παγκρεατικά νησίδια των ενηλίκων^{21, 22}. Τα παγκρεατικά ενδοκρινικά κύτταρα (EMΠ) είναι το 1-2% του συνόλου της παγκρεατικής κυτταρικής μάζας^{16, 23}.

Τα α και β κύτταρα φαίνεται να προέρχονται από το ίδια πρόδρομα κύτταρα, δηλαδή τα επιθηλιακά κύτταρα των παγκρεατικών πόρων. Από τον πέμπτο μήνα της εμβρυϊκής ζωής, τα νησιδιακά κύτταρα παράγουν ινσουλίνη και γλυκαγόνη ^{23, 24}. Έχουμε ήδη περιγράψει στο γενικό μέρος την προέλευση των ΝΕ κυττάρων του παγκρέατος και την καταγωγή των pNETs πιθανόν από προγονικά επιθηλιακά κύτταρα μεταξύ άλλων θέσεων και στο επιθήλιο των pancreatic duct glands (τουλάχιστον με τις μέχρι σήμερα γνώσεις μας). Τα pNETs προέρχονται από αυτά τα προγονικά εμβρυϊκά επιθηλιακά κύτταρα του ενδοδέρματος από όπου προέρχονται και τα νησίδια του Langerhans ²⁵ (περισσότερες πληροφορίες στο γενικό μέρος). Μια σημαντική πληροφορία για την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση των pNETs είναι ότι η cytokeratin 20, ένας ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τα επιθηλιακά κύτταρα των παγκρεατικών πόρων στο ενήλικο αρουραίο ^{26, 27} που δεν βρίσκεται στα κανονικά ενήλικα νησιδιακά κύτταρα, συνεκφράζεται με ινσουλίνη ή γλυκαγόνη κατά τη διάρκεια της νεογένεσης των παγκρεατικών νησιδίων στο εμβρυϊκό ²⁸ και νεογνικό πάγκρεας ²⁷.

Φυσιολογία

Όποια τελικά και να είναι η καταγωγή των ΝΕ κυττάρων των pNETs οι αμίνες και οι ορμόνες που παράγουν έχουν σημαντική επίδραση στην νοσηρότητα τους και συνεπώς θεωρούμε απαραίτητο να δώσουμε εδώ μια μικρή εικόνα της βασικής φυσιολογίας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (ΕΜΠ) και μέσα από όλα αυτά εδώ θα περιγραφούν για διδακτικούς και ιστορικούς λόγους και θα καταλάβουμε και την αλλαγή που είχε η προσέγγιση των όγκων αυτών τα τελευταία 30-40 χρόνια.

Τα ενδοκρινή κύτταρα του παγκρέατος που ανευρίσκονται εντός των νησιδίων του παγκρέατος στον ενήλικα είναι 5 κυρίων τύπων (Πίνακας 1):

- 1. τα Α (α) κύτταρα εκκρίνουν Γλουκαγόνο
- 2. τα Β (β) εκκρίνουν Ινσουλίνη
- 3. τα Δ (D, δ) εκκρίνουν Σωματοστατίνη
- 4. τα Δ_2 (D₂, δ_2) εκκρίνουν το Αγγειοενεργό Εντερικό Πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide -VIP),
- 5. και τα PP η F κύτταρα εκκρίνουν το Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο (PP)^{1,29}.

Άλλα σπάνια κύτταρα είναι τα κύτταρα εντεροχρωμαφίνης (EC), και τα κύτταρα γαστρίνης (G) που είναι παρόντα κανονικά μόνο στο εμβρυϊκό πάγκρεας και όχι στο πάγκρεας του ενήλικα ⁵. Αυτά τα έκτοπα G κύτταρα μπορούν να γίνουν εστίες γαστρινωμάτων στο πάγκρεας, το 12/λο η και σε άλλες παρακείμενες δομές.

Το πλείστο των ορμονών και πεπτιδίων που παράγονται από τα κύτταρα αυτά, έχουν τα χαρακτηριστικά και τις λειτουργίες των κλασικών ορμονών:

- 1. η απελευθέρωσή τους ακολουθεί ένα φυσιολογικό ερέθισμα
- έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν απάντηση σε ένα απομεμακρυσμένο όργανο- στόχο
- αυτά τα αποτελέσματα αναπαράγονται μιμούνται από την εξωγενή χορήγηση της ορμόνης

Σε αντίθεση, μερικά πεπτίδια που παράγονται από τους όγκους αυτούς δεν έχουν κανένα γνωστό κλινικό ορμονικό αποτέλεσμα ³⁰. Τα σύνδρομα που δημιουργεί η υπερβολική παραγωγή των ορμονών αυτών από το αντίστοιχο pNET, ονομάζονται από το πεπτίδιο του οποίου τα συμπτώματα υπερέχουν όπως πχ. ινσουλινώματα, γλυκαγονώματα κλπ. (Πίνακας 1) και αυτό δεν έχει αλλάξει όλα αυτά τα χρόνια. Εδώ θα ορίσουμε ότι αυτές οι ορμόνες και τα πεπτίδια θα τα ονομάσουμε νευροπεπτίδια (neuropeptides) για να αποφεύγονται οι παρανοήσεις ³¹.

Πίνακας 2	L: Κύτταρα, όγκο	ι και σύνδρομ	ια της ενδοκρινούς	μοίρας του πα	γκρέατος (όγκοι της	ЕМП, pNETs)					
Κύτταρα	Ορμόνες / πεπτίδια	% Νησιδιακών κύτταρων	Σύνδρομο / όγκος	Επίπτωση (έτος /10 ⁶ πληθυσμού	Κλινικά συμπτώματα και σημεία	Διαγνωστικά επίπεδα ορμονών	Κακοήθεια (%)	Θέση όγκου (%)	Πολλαπλά (%)	MEN1	Ανεύρεση κατά την επέμβαση (%)/ (%) Εξαιρεσιμότητα
A	Γλουκαγόνο , glicentin (TRH, CCK, endorphin, PYY, pancreastatin)	15	Γλουκαγόνωμα	0,01–0,1	Νεκρωλυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία, απώλεια βάρους, διάρροια	Φυσιολογικό = <150pg /mL, Όγκος= 200-2.000 pg/mL	>80	100 πάγκρεας (σώμα και ουρά), συχνά έχει διήθηση έξω από το πάγκρεας	Σπάνια	Λίγα	98/35
В	Ινσουλίνη (Προλακτίνη, pancreastatin, amylin, CGRP TRH)	65	Ινσουλίνωμα	1–2	Υπογλυκαιμικά συμπτώματα (από απελευθέρωση κατεχολαμινών) και διανοητική σύγχυση	>5 μU/mL παρά την υπογλυκαιμία	<10	99 πάγκρεας (Ομοιόμορφη κατανομή)	10	10%	80-100/>90
D	Σωματοστατίνη (met- encephalon)	5	Σωματοστατίνωμα	Σπάνιο	Ήπιος σακχαρώδης διαβήτης, χολολιθίαση, στεατόρροια, διάρροια	Φυσιολογικό = 10-25 pg/mL, Όγκος = 100-400 pg/mL	>70	53 πάγκρεας 47 δωδεκαδάκτυλο και γύρω από την αμπούλα	0	—	100/60
D ₂	VIP	<1	<mark>VIPoma (υδαρής</mark>	0,5–0,2	Ογκώδης	Φυσιολογικό	>50	80 πάγκρεας	Σπάνια	Λίγα	100/70

EC	Ουσία Ρ και Σεροτονίνη	<1	διάρροια, υποκαλιαιμία, αχλωρυδρία, [WDHA] [Verner- Morrison], παγκρεατική χολέρα) (? Καρκινοειδή)		εκκριτική-υδαρής διάρροια, υποκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση και υποχλωρυδρία, flushing, —	= < 200 pg/mL, Όγκος = 225-2000 pg/mL —		(κυρίως σώμα και ουρά) και συχνά έχει διήθηση έξω από το πάγκρεας 20 άλλα όργανα			
G *	Γαστρίνη (ACTH-related peptides)	-	Γαστρίνωμα (Σύνδρομο Zollinger-Ellison)	0,5–1,5	Κοιλιακό άλγος με πεπτικό έλκος, μεγάλη γαστρική υπερέκκριση οξέος, εκκριτική διάρροια που μπορεί να σταματήσει με τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα, δυσφαγία, επιγαστρικό καύσος	Φυσιολογικό = <100 pg/mL Ύποπτο = 100-1.000 pg/mL Όγκος = > 1.000 pg/mL με τη δοκιμασία σεκρετίνης ↑ > 200 pg/mL διαγνωστικό	50 50 5 5 7 7 8	70 δωδεκαδάκτυλο 25 πάγκρεας 5 άλλα όργανα		25%	50-85/79 του 70% των παγκρεατικών, <20 των δωδεκαδακτυλικών 80 όλων των έκτοπων
PP (F)	Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο	15	Όχι συμπτώματα ενδοκρινικού	1-2	_	-	>60	-	_	Συχνά	_

	(PP) (met- encephalon, PHI)		χαρακτήρα (Οι όγκοι καλούνται ΡΡώματα)								
—	_	_	GRFoma	?	Ακρομεγαλία, κοιλιακό άλγος	_	>30	50 πνεύμονας 30 πάγκρεας 7 νήστιδα 13 άλλα όργανα	_	-	_
_	_	_	ACTHoma	? (4-16% όλων των έκτοπων συνδρόμων Cushing)	Έκτοπο σύνδρομο Cushing	_	>95 (όταν είναι παγκρεατικό)	-	_	—	_
	PTH-RP	_	Όγκος της Ε.Μ.Π. που προκαλεί υπερασβεστιαιμία	σπάνιο	Συμπτώματα του όγκου (μη ενδοκρινικά) και τα συμπτώματα της υπερασβεστιαιμίας	—	-		—	_	
_	Σεροτονίνη, ταχυκινίνες	-	Όγκος της Ε.Μ.Π. με καρκινοειδές σύνδρομο	<1% Όλων των καρκινοειδών	Διάρροια, flushing (καρκινοειδές σύνδρομο)	-	>75		—	-	_
_	-	_	Μη λειτουργικοί όγκοι της Ε.Μ.Π. (Nonfunctional	_	_	_	-		—	_	

			PET)							
* Η Γαστρίνη είναι παρούσα μόνον στα εμβρυϊκά και όχι στα νησίδια του ενήλικα ανθρώπου ** Το μέγεθος των εκκριτικών κοκκίων των κυττάρων κυμαίνεται από 120 -325 nm.										
TRH, thyrotropin-releasing hormone; CCK, cholecystokinin; PYY, peptide YY; CGRP, calcitonin gene-related peptide; VIP, vasoactive intestinal peptide; ACTH, adrenocorticotropic hormone; MEN1, multiple endocrine neoplasia type 1; PHI, peptide histidine isoleucine.										
Трололон Guice KS, McGraw-I	ημένος από Bonr et al.: Clinical si Hill. 1987. p 416 ³	ner-Weir S: Ar ignificance of ³ .	natomy of the islet c gastrointestinal ho	of Langerhans. rmones. In Tho	In Samols E (ed): The ompson JC, Greeley C	e Endocrine Pa GH Jr, Rayford	ncreas. New York, Raven Press, PL, Townsend CM Jr (eds): Ga	1991, p 16 ^{3:} strointestina	²; και Μ I Endoc	larx M, Newman JB, rinology. New York,

Ως ενδοκρινής αδένας το πάγκρεας είναι υπεύθυνο για πολλά πράγματα αλλα κυρίως για την ομοιόσταση της γλυκόζης του οργανισμού.

- Η ινσουλίνη που παράγεται στα β κύτταρα των νησιδίων του Langerhans, είναι μια πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους απαραίτητη για την πρόσληψη, εναποθήκευση και χρησιμοποίηση της γλυκόζης, από όλους σχεδόν τους ιστούς του σώματος. Η έκκρισή της ενεργοποιείται από τη γλυκόζη του ορού (αύξηση της γλυκόζης ορού προκαλεί αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης), αλλά επηρεάζεται και από άλλους μηχανισμούς κυρίως από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και την παρακρινική δράση της σωματοστατίνης.
- Το γλουκαγόνο (ή γλυκαγόνη), η δεύτερη σημαντική ορμόνη του παγκρέατος, παράγεται στα α κύτταρα και αποτελεί επίσης μία μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνη. Η παραγωγή της αυξάνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης του ορού είναι χαμηλά και προκαλεί κυρίως αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης με σκοπό την διατήρηση της γλυκόζης του ορού σε ένα επαρκές επίπεδο.
- Η σωματοστατίνη είναι ένα κυκλικό 14-πεπτίδιο που παράγεται στα δ κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος (αλλά και σε άλλες περιοχές του σώματος όπως το άντρο του στομάχου, το δωδεκαδάκτυλο). Διάφοροι παράγοντες αυξάνουν την έκκρισή της όπως η λήψη τροφής, τα ερεθίσματα του πνευμονογαστρικού νεύρου, η χολοκυστοκινίνη, η γαστρίνη και η σεκρετίνη (εκκριματίνη). Έχει μεγάλο εύρος λειτουργιών μεταξύ των οποίων την αναστολή σύνθεσης πολλών ορμονών (γαστρίνης, σεκρετίνης, ινσουλίνης, γλυκαγόνης), την αναστολή της παραγωγής γαστρικού υγρού, πεψίνης, παγκρεατικών ενζύμων, την μείωση της κινητικότητας του πεπτικού σωλήνα, την ελάττωση της σπλαγχνικής αιματικής ροής κλπ.
- Οι λοιπές ορμόνες του παγκρέατος (PP, VIP κλπ.), παρουσιάζουν ποικιλία δράσεων (επηρεασμός κινητικότητας πεπτικού σωλήνα, ρύθμιση εξωκρινούς παγκρέατος, επίδραση επί των χοληφόρων κλπ.) οι οποίες γίνονται ιδιαίτερα εμφανείς σε περιπτώσεις νεοπλασίας λόγω υπερπαραγωγής τους.

Η ινσουλίνη υποκινεί την εξωκρινή παγκρεατική έκκριση, τη μεταφορά αμινοξέων, και τη σύνθεση πρωτεϊνών και ενζύμων. Το γλουκαγόνο εμποδίζει την παγκρεατική σύνθεση και έκκριση ενζύμων. Η ινσουλίνη και το γλουκαγόνο ενεργούν ανταγωνιστικά στο εξωκρινές πάγκρεας, αλλά ο ρόλος της σωματοστατίνης είναι αμφισβητούμενος και μπορεί να ενεργήσει μέσω της ανασταλτικής επίδρασής του στα Β κύτταρα, αν και τα λοβιώδη κύτταρα έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης ³⁴.

Η κύρια φυσιολογική λειτουργία της ΕΜΠ φαίνεται ότι είναι η διαχείριση της ενέργειας του σώματος μας και που επιτυγχάνεται κατά ένα μεγάλο μέρος από τον ορμονικό έλεγχο του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Απλά, η ινσουλίνη είναι η ορμόνη της ενεργειακής αποθήκευσης και το γλουκαγόνο η ορμόνη του επιπέδου γλυκόζης αίματος, την αύξηση πρωτεϊνικής σύνθεσης, με την μείωση της γλυκογονόλυσης, της μειωμένης λιπόλυσης, και της αύξησης της μεταφοράς γλυκόζης στα κύτταρα (εκτός των Β κυττάρων, των ηπατοκυττάρων και των κυττάρων του ΚΝΣ). Το γλουκαγόνο απελευθερώνει την ενέργεια με την αύξηση του επιπέδου γλυκόζης αίματος μέσω της

υποκίνησης της γλυκογονόλυσης και την προαγωγής της γλυκονεογένεσης και της λιπόλυσης.

Ινσουλίνη

Το μόριο ινσουλίνης περιέχει 56 αμινοξέα και που συνδέονται σε 2 αλυσίδες Α και Β που συνδέονται με δύο γέφυρες δισουλφιδίου (Εικ. 5). Στην πρόσφατα συντεθειμένη ινσουλίνη, αυτές οι αλυσίδες ενώνονται με τη βοήθεια ενός συνδετικού πεπτιδίου (πεπτίδιο C). Αυτή η προ-ινσουλίνη που συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ταξιδεύει μετά από κάθε διέγερση (υπεργλυκαιμία) στο σύμπλεγμα του Golgi του Β κυττάρου, όπου το πεπτίδιο C αποκαθαίρετε, και η ινσουλίνη κινείται μέσω μικροσωλήνων στα εκκριτικά κοκκία που την απελευθερώνουν στην κυκλοφορία με εξωκυττάρωση (Εικ. 5)

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι (ινσουλίνο-εξαρτώμενος) έχουν απώλεια Β κυττάρων και έχουν μια απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η ανάπτυξη του διαβήτη απαιτεί την καταστροφή περισσότερο από το 80% των Β κυττάρων. Ο ευαίσθητος στις αυξομειώσεις της γλυκόζη μηχανισμός του Β κυττάρου είναι ιδιαίτερα άγρυπνος, και στην ανίχνευση υψηλού επιπέδου γλυκόζης αίματος, αντιδρά με μια άμεση παραγωγή της αποθηκευμένης ινσουλίνης που διαρκεί περίπου 5΄, που ακολουθούνται από μια πιο μακρά συνεχή έκκριση, η οποία είναι η πρόσφατα συντεθειμένη ινσουλίνη.

Η από του στόματος λήψη της γλυκόζης στους ανθρώπους και άλλα είδη έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι προκαλεί απελευθέρωση της παγκρεατικής ινσουλίνης μεγαλύτερη από την απάντηση ινσουλίνης σε μια ίδια δόση της γλυκόζης που δίνεται ενδοφλεβίως, ακόμα κι αν τα επίπεδα αίματος γλυκόζης είναι τα ίδια. Διάφορα πεπτίδια που απελευθερώνονται από το κεντρικό έντερο μετά από ένα κανονικό γεύμα έχουν την ικανότητα να ρυθμίσουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης μετά από οποιοδήποτε γεύμα. Αυτοί οι ινσουλινοτροπικοί παράγοντες ενεργούν προφανώς άμεσα στα β κύτταρα και καλούνται ινκρετίνες (incretins). Το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP) είναι πιθανότατα η πιο γνωστή ουσία με δράση ινκρετίνης και ίσως η ССК (χολοκυστοκινίνη). Ορμονικοί ανασταλτές της απελευθέρωσης ινσουλίνης περιλαμβάνουν την σωματοστατίνη, την παγκρεαστατίνη, την αμυλίνη, και την ορμόνη του λιπώδους ιστού ή λεπτίνη (leptin). Ο νευρικός έλεγχος της απελευθέρωσης ινσουλίνης μπορεί να συνοψιστεί απλά με την παλιά γνώση ότι το πνευμονογαστρικό υποκινεί την απελευθέρωση της ινσουλίνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα την εμποδίζει. Όμως στην πραγματικότητα οι ασυμπαθητικές ίνες είναι ισχυροί ανασταλτές της έκκρισης της, αλλά οι β-ίνες την διεγείρουν. Οι νευρικές ίνες απελευθερώνουν πεπτίδια τα οποία αντιδρούν με κυκλοφορούντα ρυθμιστικά πεπτίδια για να διαμορφώσουν την έκκριση από τα Α και Β κύτταρα ³⁸. Η απελευθέρωση ινσουλίνης υποκινείται από τη νευρική απελευθέρωση του πεπτιδίου απελευθέρωσης της γαστρίνης (GRP), της CCK, της γαστρίνης, της εγκεφαλίνης, και του VIP, ενώ η απελευθέρωση ινσουλίνης εμποδίζεται από τη νευρική απελευθέρωση της νευροτενσίνης της ουσίας Π, και της σωματοστατίνης.

Η εκκρινόμενη ινσουλίνη μεταφέρεται γρήγορα στο πυλαίο φλεβικό σύστημα, και ελαφρώς περισσότερο από το μισό αυτής μεταβολίζεται από τα ηπατοκύτταρα στην πρώτη διέλευση δια του ήπατος, έτσι η ινσουλίνη έχει μια ημίσεια ζωή 7 έως 10 min. Όλα τα κύτταρα εκτός από τα εγκεφαλικά κύτταρα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια προσλαμβάνουν ινσουλίνη. Η νεφρική έκκριση είναι πενιχρή. Ένας σημαντικός ρόλος της ινσουλίνης είναι η προώθηση της μεταφοράς γλυκόζης στα κύτταρα, και αυτή η μεταφορά μπορεί να ενισχυθεί από το πεπτίδια μεταφορείς γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη. Η ινσουλίνη δεσμεύει έναν συγκεκριμένο υποδοχέα μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 300 kD. Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προκύψει είτε από μειωμένο αριθμό υποδοχέων στα κύτταρα είτε από μειωμένη συγγένεια των υποδοχέων για την ινσουλίνη και έτσι δημιουργείται ο διαβήτης τύπου ΙΙ. Πιθανόν και το PP να έχει κάποιο ρόλο ως ρυθμιστική ορμόνη της γλυκόζης ^{39, 40}.



Εικόνα 5: Η ινσουλίνη και η έκκριση ινσουλίνης στα β κύτταρα προκαλείται από τα αυξανόμενα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Γλουκαγόνο (Γλυκαγόνο ή Γλυκαγόνη)

Το γλουκαγόνο που εκκρίνεται από τα Α κύτταρα των νησιδίων, είναι μια πρωτεΐνη ευθείας αλύσου με 29-αμινοξέα και μοριακό βάρος 3,5 kD, με κύρια δουλειά να προάγει την διαδικασία μετατροπής του ηπατικού γλυκογόνου σε γλυκόζη. Όπως και οι άλλες γαστρεντερικές ορμόνες, η έκκριση του γλουκαγόνου ελέγχεται από περίπλοκους νευρικούς, ορμονικούς και διαιτητικούς παράγοντες. Ο κύριος παράγων ρύθμισης της απελευθέρωσης του γλουκαγόνου είναι τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος (αρνητικό feedback). Η ινσουλίνη και το γλουκαγόνο συνεργάζονται στενά για την ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Έτσι ανεπάρκεια έκκρισης γλουκαγόνου οδηγεί σε υπογλυκαιμία και υπερβολική έκκριση σε υπεργλυκαιμία και διαβήτη. Η ινσουλίνη και η σωματοστατίνη καταστέλλουν την έκκριση γλουκαγόνου πιθανότατα μέσω του συστήματος πυλαιοφλεβικής κυκλοφορίας των νησιδίων και αν και χωρίς να είναι βέβαιο μπορεί να είναι αποτέλεσμα παρακρινικής δράσεως. Η νευρική ρύθμιση είναι παρόμοια με αυτή της ινσουλίνης ³⁸, αλλά οι συμπαθητικοί νευροδιαβιβαστές και η επινεφρίνη διεγείρουν τα Ακύτταρα ενώ καταστέλλουν τα Βκύτταρα.



Glucagon

Εικόνα 6: Το γλουκαγόνο.



Εικόνα 7: Οι σχέσεις ινσουλίνης γλουκαγόνου στην ρύθμιση του ανθρωπίνου μεταβολισμού.

Σωματοστατίνη

Η σωματοστατίνη, που όπως και το όνομα της λέει, είναι μια πεπτιδική ορμόνη γενικής κατασταλτικής δράσεως. Είναι ένα μικρό πεπτίδιο (1,6-kD), 14-αμινοξέων (SS-14) και εκκρίνεται από τα Δ (D) κύτταρα (Εικ. 8). Η ορμόνη περιεγράφηκε αρχικά στον υποθάλαμο, όπου εμποδίζει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης (GH). Στη συνέχεια, κύτταρα που εκκρίνουν σωματοστατίνη ανευρέθηκαν στο γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως στόμαχο και δωδεκαδάκτυλο) και το πάγκρεας ^{41, 42}. Η σωματοστατίνη υπάρχει και σε μεγαλύτερες μορφές (SS-28)⁴².

Αναστέλλει την απελευθέρωση και τη λειτουργία πολλών άλλων ορμονών ⁴², μια ιδιότητα που έχει χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση των σταθερότερων αναλόγων της σωματοστατίνης που είναι κλινικά χρήσιμα ⁴³. Έχει όμως και διεγερτικές όπως και ανασταλτικές ιδιότητες στην εντερική κινητικότητα και ανασταλτικές ιδιότητες στην εντερική κινητικότητα και ανασταλτικές ιδιότητες στην σύσπαση της χοληδόχου κύστεως ⁴². Όμως, παρόλο που οι μελέτες για την δράση της είναι έντονες δεν έχει βρεθεί ακόμα η δράση της και η λειτουργία της μέσα στο πάγκρεας. Το μόριο της έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής αλλά τα συνθετικά ανάλογα της (SSAs) όπως το οκταπεπτίδιο οκτρεοτίδη (octreotide) και η λανρεοτίδη (Εικ. 8), έχουν μακρύτερο χρόνο δράσεως και χρησιμοποιείται για την θεραπεία της εκκριτικής διάρροιας, εντεροδερματικών και παγκρεατικών συριγγίων και συνδρόμων ενδοκρινικής υπερλειτουργίας και φυσικά στην θεραπεία των ΝΕΤς και δη των GI-NENs.



Cys-Sei - IIII - File - IIII





Εικόνα 8: Το μόριο της σωματοστατίνης (SS14), και τα ανάλογα της, η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη.

Κύριες κλινικές χρήσεις των SSAs

Το 80% των ασθενών με GEP-NETs είναι σταδίου IV κατά την διάγνωση και έχουν 5ετή επιβίωση 35–55% και έχουν θνητότητα 2 φορές μεγαλύτερη από τους ασθενείς που έχουν μόνο τοπική νόσο ⁴⁴. Τα GEP-NETs εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης σε > 80% των περιπτώσεων που ανιχνεύονται με διάφορες μελέτες όπως πχ ανοσοϊστοχημεία ή λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις (FITs) όπως το Somatostatin Receptor Scintigraphy (SRS), (OctreoScan[®]) ή το ⁶⁸Ga-DOTA-peptide Positron Emission Tomography (PET)/ComputedTomography (CT) (⁶⁸Ga-DOTA-PET/CT) ^{45, 46}. Αυτή η ιδιαιτερότητα τους μας βοηθά να ανιχνεύσουμε ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από τα λεγόμενα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) ή από την θεραπεία με ραδιενεργά πεπτίδια (peptide receptors radionuclide therapy, PRRT), αν και τα SSAs δίδονται αρκετές φορές και με αρνητικές FITs ⁴⁴ (βλέπε γενικό μέρος: θεραπεία των GEP-NETs)

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) είναι ένα πεπτίδιο 36-αμινοξέων, 4,2-kD, ευθείας αλύσου που εκκρίνεται από τα PP (F) κύτταρα, που όπως είπαμε ανευρίσκονται κυρίως στην αγκιστροειδή απόφυση και την κεφαλή του παγκρέατος, με φυσιολογία και ιδιότητες που βασικά είναι άγνωστες.

Άλλα πεπτίδια

Το VIP είναι ένα πολυπεπτίδιο 28-αμινοξέων, 3,3-kD μοριακού βάρους που εκκρίνεται από τα Δ2 (D2) κύτταρα του παγκρέατος και διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης και καταστείλει την γαστρική έκκριση. Ανευρίσκεται και σε όλη την γαστρεντερική οδό και η κύρια λειτουργία του είναι η αγγειοδιαστολή και η βρογχοδιαστολή.

Η αμυλίνη (amylin) είναι ένα πολυπεπτίδιο 36-αμινοξέων που εκκρίνεται από τα Β κύτταρα που αναστέλλει την έκκριση και πρόσληψη ινσουλίνης από τα κύτταρα.

Η παγκρεαστατίνη (pancreastatin) είναι ένα τμήμα ενός μεγαλύτερου μορίου, της χρωμογρανίνης A (chromogranin A), που ανευρίσκεται στο περίβλημα των εκκριτικών κοκκίων των κυττάρων των νησιδίων κυρίως αλλά και άλλων κυττάρων, και αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης.

Άλλα πεπτίδια που ανευρίσκονται στα φυσιολογικά νησίδια και σε pNETs είναι: η γλυκεντίνη (glicentin), η TRH, η CCK, η ενδορφίνη, το πεπτίδιο YY (PYY), ο GRF, η calcitonin gene-related peptide (CGRP), η προλακτίνη, η μετεγκεφαλίνη, η ACTH, το πεπτίδιο ιστιδίνη κα.

Η γαστρίνη που ανευρίσκομαι δεν έχει παγκρεατική προέλευση σε φυσιολογικούς ανθρώπους αλλά εξωπαγκρεατική.

Αιτιοπαθογένεια και Ιστολογία

Η αιτιοπαθογένεια του pNETs δεν είναι σαφής. Εντούτοις, δεδομένου ότι τα επιθηλιακά κύτταρα των παγκρεατικών πόρων μπορεί να είναι ένας τύπος πρόδρομων κυττάρων, τουλάχιστον για τα κανονικά παγκρεατικά ενδοκρινικά κύτταρα, ένα προγονικό τέτοιο κύτταρο μπορεί να θεωρηθεί, προς το παρόν, πρόδρομο κύτταρο για τα pNETs. Ο μηχανισμός του κακοήθους μετασχηματισμού είναι άγνωστος, αλλά για μη κληρονομικούς όγκους, θεωρείται παρόμοιος με τα αλλα GEP-NETs, δηλαδή, αντανακλά μια μίκροπεριβαλλοντική βλάβη που οδηγείται από μια/πολλές σωματική μετάλλαξη. Η αιτιολογία των κληρονομικών όγκων, για παράδειγμα στο MEN-1, που έχει ήδη συζητηθεί στο γενικό μέρος του βιβλίου αυτού, βασίζεται στο γενικό σχήμα ενός υπερδραστήριου/ανεξέλεγκτου φαινομένου ανάπτυξης ¹⁶.

Η Ιστολογική εξέταση δεν είναι σε θέση να καθορίσει αν μια βλάβη είναι λειτουργική ή όχι ή να προσδιορίσει το είδος της παραγωγής ορμονών. Υπάρχουν δύο εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα: οι εναποθέσεις αμυλοειδούς είναι ενδεικτικές των ινσουλινωμάτων, και οι αδενικές δομές που περιέχουν ψαμμώματα (psammoma bodies) που παρατηρούνται συνήθως σε όγκους σωματοστατίνης ⁴⁷⁻⁴⁹.

Τα pNECs μπορεί να διαγνωσθούν λανθασμένα ως παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα εκτός εάν γίνει η κατάλληλη ανοσοϊστοχημεία που θα αναδείξει και τον νευροενδοκρινικό φαινότυπο τους. Τέτοιοι όγκοι εμφανίζουν πλειόμορφα κύτταρα με υψηλό μιτωτικό δείκτη (≥ 10/10 HPF) και συχνά αγγειακή διήθηση. Τέτοιοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες γενικά για τα pNETs και τα NECs είναι CgA, συναπτοφυσίνη, NSE, PGP 9,5, αλλά μπορεί επίσης να εκφράζουν cytokeratin 8, 18, και 19¹⁰ και μερικές φορές είτε VMAT1 ή VMAT2¹⁶.

Μοριακή παθολογία

Στα θέματα αυτά αναφερθήκαμε εκτενώς στο γενικό μέρος του βιβλίου αυτού και εδώ θα παραθέσουμε μόνον μια μικρή ανασκόπηση.

Τα pNETs μπορεί να εμφανιστούν είτε σποραδικά είτε ή σε ένα οικογενειακό πλαίσιο αυτοσωματικών επικρατούντων κληρονομουμένων ασθενειών, όπως τα σύνδρομα MEN και η οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerosis) κλπ. Συνολικά, περίπου το 1% των ασθενών με pNETs έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό συνδέεται με έναν τριπλάσιο σχετικό κίνδυνο, και αυτό αυξάνεται περαιτέρω όταν και οι δύο γονείς νοσούν⁵⁰.

Μέχρι σήμερα, η μοριακή παθογένεια των pNETs ήταν κατά ένα μεγάλο μέρος άγνωστη ⁵¹, και αυτό επειδή πολυάριθμες μελέτες στο παρελθόν κατέδειξαν ότι σε αντίθεση με τους περισσότερους συχνούς όγκους μη νευροενδοκρινούς προέλευσης (π.χ., του παχέος εντέρου ή το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα), ούτε τα γνωστά ογκογονίδια (π.χ., ras, fos, myc, src, jun) ούτε τα κοινά κατασταλτικά των όγκων γονίδια (π.χ., p53, retinoblastoma gene (RB1)) δεν είναι γενικά σημαντικά στη μοριακή παθογένεση των περισσότερων σποραδικών pNETs σε αντίθεση με τα κληρονομούμενα pNETs ⁵¹⁻⁵⁴. Έτσι σε αντίθεση με άλλους όγκους, για παράδειγμα, το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, η ενεργοποίηση των κλασικών ογκογονιδίων και των μονοπατιών μεσολάβησης τους δεν φαίνεται να είναι ένα συχνό γεγονός στα pNETs ¹⁶.

Έτσι λίγα είναι γνωστά για την ογκογένεση των pNETs και την τη μοριακή βάση της εξέλιξης των σποραδικών pNETs¹⁰. Όμως, πιο σύγχρονες μελέτες ανέδειξαν ότι, ειδικά μια απώλεια στο χρωμόσωμα 11q συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στο γονίδιο MEN1 (σχετικά σταθερή αλλαγή), αλλαγές στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p16/MTS1, το DPC4/Smad 4 γονίδιο, η ενίσχυση του HER-2/neu πρωτοογκογονιδίου και οι διαγραφές ενός πιθανού άγνωστου ογκοκατασταλτικού γονιδίου στο χρωμόσωμα 1 ή 3p μπορεί να είναι σημαντικές για τα σποραδικών pNETs. Ειδικά οι αλλαγές στο ΜΕΝ1 γονίδιο εμφανίζονται μέχρι στο 1/3 των σποραδικών pNETs και οι αλλαγές στο γονίδιο p16/MTS1 εμφανίζονται σ 50% σε 92% των pNETs και μπορούν έτσι να αποδειχθούν ιδιαίτερα σημαντικές ^{51-53, 55, 56}. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι απώλειες στα χρωμοσωμάτων 1 και 11q όπως και τα κέρδη στο 9q φαίνεται να είναι πρώιμα γεγονότα στην ανάπτυξη ενός pNETs, δεδομένου ότι μπορεί να είναι ήδη παρόντες σε μικρούς όγκους.

Σε μερικά σποραδικά pNETs, μερικοί ακόμη γενετικοί δείκτες όπως οι K-ras, PTEN (απώλεια phosphatase και tensin στο χρωμόσωμα 10) έχουν προσδιοριστεί χωρίς ειδική όμως χρησιμότητα για τη διαγνωστική ή θεραπευτική προσέγγιση προς το παρόν. Η απώλεια της ετεροζυγωτείας του PTEN, το dual-phosphatase ογκοκατασταλτικό γονίδιο, μπορεί να συνδέονται με pNETs. Σε μια μελέτη η πλειοψηφία των pNETs (77%), εκφράζουν histidine decarboxylase (HDC) που μπορεί να είναι ένας δείκτης νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης ⁵⁷. Τα μεταστατικά pNETs παρουσιάζουν αυξανόμενη έκφραση του insulin like growth factor binding protein 3 και του MET πρωτοογκογονιδίου σε σύγκριση με τα πρωτοπαθή pNETs (80% vs. 42%) (33% vs. 17%) αντίστοιχα ⁵⁸. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η πρόοδος των pNETs μπορεί να επηρεάζεται από την υπερέκφραση διάφορων παραγόντων αύξησης που προκαλούν πολλαπλασιασμό κυττάρων των ενδοκρινών ή επιθηλιακών ιστών. Ειδικά, η υπερέκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης αυτών των όγκων ⁵⁹.

Παρόμοιες μελέτες ίσως ανακαλύψουν μόρια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και στην πρόοδο των όγκων αυτών.

Οι συγκριτικές μελέτες γονιδιακής υβριδικής δείχνουν ότι οι χρωμοσωμιακές απώλειες έχουν συμβεί λίγο συχνότερα από τα κέρδη, ενώ οι γονιδιακές ενισχύσεις είναι ασυνήθιστες (Εικ. 38 γενικό μέρος)^{60, 61}.

Μεγάλης κλίμακας γονιδιακά δεδομένα σε πρόσφατες αναλύσεις έδειξαν ότι τα pNENs έχουν συχνές μεταλλάξεις στα γονίδια:

- 1. αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης όπως τα MEN1, DAXX και ATRX,
- 2. διόρθωσης του DNA,
- 3. ενεργοποίησης της σηματοδότησης του μονοπατιού της mTOR
- 4. συντήρησης των τελομερών.

Επίσης πιθανότατα υπάρχουν και πολλές άλλες μεταλλάξεις όπως η αδρανοποίηση του γονιδίου επισκευής του DNA MUTYH κα., ενώ τα pNECs έχουν αδρανοποίηση των γονιδίων TP53 και RB1⁶²⁻⁷⁰ (Εικ. 9).

Οι μεταλλάξεις αυτές αποσυνδέουν τον κυτταρικό ενδοκρινικό κύκλο από τον έλεγχο των περιβαλλοντικών του ερεθισμάτων όπως πχ. η γλυκόζη, και έτσι τα ΝΕ κύτταρα οδηγούνται σε υπερανάπτυξη. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι η περαιτέρω απομείωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδοθηλιακών και ΝΕ κυττάρων συμβάλλει στην διηθητικότητα αυτών των όγκων και στις μεταστάσεις⁶⁹.

Εν συντομία τα νέα δεδομένα είναι ότι:

Πρώτον, αδρανοποιείς σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1 εντοπίστηκαν στο 44% των περιπτώσεων ⁶⁴. Το MEN1 είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που σχετίζεται με το σύνδρομο MEN1, και μια βλαστική αδρανοποιός μετάλλαξη σε ένα αλληλόμορφο γονίδιο από το MEN1 και μια δεύτερη σωματική μετάλλαξη στο αλληλόμορφο του, αλληλοεπιδρούν κατά την έναρξη του συνδρόμου αυτού με την απώλεια της ετεροζυγωτίας ή με μια ενδογενή μετάλλαξη ⁶⁶. Η πρωτεΐνη menin που παράγεται από το γονίδιο MEN1 είναι ένα συστατικό του συμπλέγματος MLL/SET1-like histone methyltransferase και ρυθμίζει μεταγραφές γονιδίων, συντονίζοντας την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης. Αν και οι σωματικές μεταλλάξεις της MEN1 ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά στα οικογενή (κληρονομικά) pNETs, παρατηρούνται επίσης και στα σποραδικά pNETs και η γενετική ανάλυση 100 σποραδικών pNENs έδειξε ότι το 25% είχε σωματικές μεταλλάξεις του MEN1 ⁶⁵.

Δεύτερον, αδρανοποιείς σωματικές μεταλλάξεις στα ATRX (thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) και DAXX (death-domain associated protein) εντοπίστηκαν στο 18% και 25% των περιπτώσεων, αντίστοιχα⁶⁴. Αυτές οι δύο μεταλλάξεις δεν συμβαίνουν ταυτόχρονα στον ίδιο όγκο, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πρωτεΐνες αυτές κωδικοποιούνται στο ίδιο μονοπάτι⁶⁶. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα ATRX και DAXX γονίδια αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, και συνδέονται με την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης στα τελομερή. Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αδρανοποίησης των ATRX ή DAXX και του μηχανισμού συντήρησης των τελομερών (ALT), και η απώλεια του ATRX αναγνωρίζεται εναλλακτική επιμήκυνση των τελομερών (ALT), και ο ALT φαινότυπος είναι συχνός μεταξύ ορισμένων όγκων, όπως τα σαρκώματα και οι όγκοι του KNΣ, η επικράτηση του ALT φαινοτύπου ήταν μόνο το 4% σε διάφορους άλλους όγκους, έτσι ένα

χαρακτηριστικό του γονιδιώματος των pNENs⁷¹. Σύμφωνα με τους Jiao et al. αυτές οι μεταλλάξεις συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση⁶⁴, αλλά ακριβώς τα αντίθετα έδειξε μια μελέτη των Singhi et al. που έδειξε ότι η απώλεια ALT και DAXX/ATRX σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση⁷². Ως εκ τούτου, οι κλινικές επιπτώσεις των μεταλλάξεων στα δύο αυτά γονίδια παραμένουν αμφιλεγόμενες. Πρέπει να σημειώσουμε ότι τα ATRX και DAXX δεν σχετίζονταν προηγουμένως με καρκίνο, οπότε αυτά τα ευρήματα έχουν προσελκύσει πολλή προσοχή και επιφυλάξεις μεταξύ των ειδικών.

Τρίτον, σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια που συνδέονται με το μονοπάτι της mTOR (mammalian target of rapamycin) εντοπίστηκαν στο 18% των ασθενών σε μια μελέτη ⁶⁴. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός των μεταλλάξεων ήταν 7% για το PTEN, 9% για το TSC2 και 1% για το PIK3CA. Οι μεταλλάξεις στα γονίδιο PTEN και TSC2 είναι αδρανοποιείς μεταλλάξεις, ενώ η μετάλλαξη του PIK3CA θεωρείται ως ογκογόνος ^{66, 73}. Όπως θα αναφέρουμε και στην θεραπεία των pNETs και έχει ήδη αναφερθεί στο γενικό μέρος, οι αναστολείς της mTOR είναι σε κλινική χρήση, έτσι η ανίχνευση των μεταλλάξεων στα TSC2, PTEN και PIK3CA γονίδια είναι πολύ σημαντικές όχι μόνον προγνωστικά αλλα και για τις ειδικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στα pNENs.

Η χαμηλή έκφραση των TSC2 ή/και PTEN συσχετίζει με την επιθετικότητα των pNETs, με NF-pNETs, με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, με παρουσία μεταστάσεων κατά την διάγνωση ή τη συνέχεια, και με πρόοδο νόσου ⁷⁴. Αυτό υποδηλώνει τη συμμετοχή του μονοπατιού της AKT/mTOR στην ογκογένεση των pNETs και την εξέλιξη τους. Τα pNETs επίσης υπερεκφράζουν MDM2, MDM4, και WIP1, τα οποία μπορούν να μετριάσουν τη λειτουργία του p53. Δεδομένου ότι το p53 είναι κρίσιμο στη διατήρηση της γονιδιωματικής σταθερότητας, οι αλλαγές στις ρυθμιστικές αρχές του p53 θεωρούνται επομένως δυνητικά επιτρεπτικές στην ανάπτυξη των pNETs ⁷⁵. O FGF13 (Fibroblast growth factor 13) είναι upregulated σε μεταστατικά pNETs σε σύγκριση με τα μη μεταστατικά ⁷⁴, και είναι ένας ανεξάρτητος παράγων για μικρότερη PFS (επιβίωση ελεύθερης πρόοδο νόσου) ⁷⁴. Λίγα, ωστόσο, είναι γνωστά για τους μηχανισμούς με τους οποίους FGF13 ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τις μεταστάσεις στα pNETs. Διαγραφές στο χρωμόσωμα X συνδέθηκαν σε μια μελέτη με το 100% των pNETs ⁷⁶. Δύο μελέτες με pNETs δεν βρήκαν στοιχεία για τη μικροδορυφορική αστάθεια ^{77, 78}.

Τα σποραδικά pNETs περιέχουν ένα ποσοστό μεγαλύτερο από το αναμενόμενο (17% μαζί με τις μεταλλάξεις στο MEN1 και VHL) και από άλλες βλαστικές μεταλλάξεις συμπεριλαμβανομένων προηγουμένως μη γνωστών μεταλλάξεων στα γονίδια επιδιόρθωσης DNA MUTYH, CHEK2 και BRCA2 σύμφωνα με μια πιο πρόσφατη μελέτη ⁶², από όπου προέκυψε ότι ίσως σημαντική είναι η αδρανοποίηση του γονιδίου MUTYH με συνέπεια ανεπάρκεια της επιδιόρθωσης DNA μέσω εκτομής των βάσεων G:C > T:A που κωδικοποιεί μια DNA glycosylase ⁶².

Επίσης σύμφωνα με μια νέα μελέτη κατά την οποίαν οι συγγραφείς ανέλυσαν το μεταγραφικό mRNA σε NF-pNETs σε μια προσπάθεια να καταλάβουν τα μοριακά χαρακτηριστικά που καθορίζουν τον φαινότυπο των pNETs, μεταξύ των πολλών γονιδίων, βρέθηκε ότι οι platelet-derived growth factor receptor β (PDGFRB), lymphoid enhancerbinding factor-1 (Lef-1), cyclin-dependent kinase 4 (CDK4), και CDK6 ήταν ρυθμισμένα προς τα πάνω (upregulated) σε VHL ή MEN1 NF-pNETs, παρέχοντας πιθανούς στόχους για θεραπεία στην συγκεκριμένη υποκατηγορία. Ακόμα η FAK (Focal adhesion kinase) προάγει την επιβίωση σε φυσιολογικά κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού της AKT (Protein kinase B (PKB)). Στα pNETs η AKT συχνά υπερεκφράζεται και ανιχνεύονται μεταλλάξεις στο μονοπάτι των AKT/mTOR⁶⁷. Έτσι σε μια άλλη μελέτη επίσης βρέθηκε για πρώτη φορά ότι και η FAK υπερεκφράζεται στα pNETs και η αναστολή της δραστηριότητας της FAK επάγει την απόπτωση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των pNETs⁶⁷. Εδώ ίσως κάποια φάρμακα όπως ένας νέος αναστολέας της FAK, η Defactinib (PF-04554878) φαίνεται ότι σε συνεργασία με το everolimus ίσως βοηθήσει στην θεραπεία των pNETs μεταξύ άλλων όγκων^{67,79,80}.

Αντιθέτως, τα αντίστοιχα δεδομένα για τα pNECs είναι πολύ πτωχά και το ακριβές γενετικό υπόβαθρο των pNECs είναι άγνωστο. Οι λόγοι για αυτό περιλαμβάνουν, την σπανιότητα των όγκων αυτών με συνέπεια την ανεπάρκεια χειρουργικών παρασκευασμάτων μια και οι σπάνιοι αυτοί όγκοι είναι συνήθως μη εξαιρέσιμοι⁶³ (Εικ. 10). Επιπλέον, ένα άλλο γενετικό χαρακτηριστικό των pNECs είναι ο χαμηλός επιπολασμός των μεταλλάξεων του KRAS, όπως φαίνεται στην εικόνα 10, γεγονός εκ διαμέτρου αντίθετο με το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (PDAC), όπου σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν μεταλλάξεις του KRAS, υποδεικνύοντας ότι τα pNECs και ο PDAC (παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα) είναι γενετικά διαφορετικές οντότητες ^{81, 82}.

Ο συνολικός αριθμός των γονιδιακών αλλαγών ανά όγκο φαίνεται να συνδέεται τόσο με το μέγεθος του όγκου όσο και με το στάδιο της νόσου, υποδεικνύοντας ότι οι γενετικές αλλοιώσεις συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας της βλάβης. Έτσι, οι μεγάλοι όγκοι με αυξημένες κακοήθεις δυνατότητες και κυρίως μεταστατικά pNETs τείνουν να έχουν περισσότερες γενετικές αλλοιώσεις από τις μικρές και κλινικά καλοήθεις νεοπλασίες. Αυτό υποδηλώνει την απώλεια των μοριακών μονοπατιών των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και την γονιδιακή αστάθεια ως σημαντικούς μηχανισμούς που συνδέονται με την εξέλιξη, αλλά όχι την έναρξη ενός pNET.

Η γονιδιωματική πληροφορία στα pNETs αναμένεται να μας δώσει σημαντική γνώση για την τροποποίηση του ισχύοντος συστήματος ταξινόμησης των NETs της WHO. Οι Tang et al. ⁸³, πρότειναν ένα το νέο διαγνωστικό μορφολογικό αλγόριθμο όπου δευτερευόντως προσέθεσαν γενετικές πληροφορίες στις συμβατικές μέχρι τώρα γνώσεις για τα G3, pNETs και pNECs (WHO 2017) (Εικ. 11). Με βάση τα γονιδιακά δεδομένα αυτά ο μοριακός μηχανισμός στα pNENs πιθανολογείται να είναι όπως της εικόνα 12.

Gene	Jiao et al.	Raj et al.
MEN1	44%	61%
ATRX	18%	25%
DAXX	25%	41%
PTEN	7%	11%
TSC1/TSC2	9%	18%
PIK3CA	1%	NA
ARID1A	NA	14%
SETD2	NA	21%

Prevalence of common gene mutations for well-differentiated pNENs.

pMENs, pancreatic neuroendocrine neoplasms; NA, not available.

Εικόνα 9: Ο επιπολασμός (επικράτηση) των συχνών γονιδιακών μεταλλάξεων στα καλά διαφοροποιημένο pNENs (G1/G2). Από ⁶³. Jiao et al. ⁶⁴, Raj et al. ⁷⁰.

Prevalence of common gene mutations for pNEC by targeted-sequencing data.

Gene	Yachida et al.	Bergsland et al.
<i>TP53</i>	57%	18%
RB1	71%	10%
CDKN2A	0%	21%
CDKN2B	NA	16%
KRAS	29%	7%
MEN1	NA	33%
DAXX	NA	20%

pNEC, pancreatic neuroendocrine carcinoma; NA, not available.

Εικόνα 10: Ο επιπολασμός (επικράτηση) των συχνών γονιδιακών μεταλλάξεων στα pNECs. Από ⁶³. Yachida et al. ⁸⁴, Bergsland et al. ⁸⁵.



Εικόνα 11: Προτεινόμενος διαγνωστικός μορφολογικός (ιστοπαθολογοανατομικός) αλγόριθμος για τα G3 νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος (pNENs, pNECs). Από ⁸³.



Εικόνα 12: Ο γονιδιακός αλγόριθμος της παγκρεατικής καρκινογένεσης (PDAC vs. pNEC vs. pNEN). Στο εννοιολογικό αυτό διάγραμμα της έναρξης των pNENs και pNECs, τα pNECs θεωρείται ότι προέρχονται κυρίως από κανονικά νευροενδοκρινικά κύτταρα μέσω αδρανοποιών μεταλλάξεων του TP53 και RB1 και τα pNENs από ανάλογες μεταλλάξεις των MEN1/ATRX/DAXX. Επιπλέον, ορισμένες περιπτώσεις NET G1/G2 ιστολογικά μπορεί να εξελιχθούν σε καλά διαφοροποιημένο NET G3, και μερικές περιπτώσεις NECs

πιθανολογείται ότι προέρχονται από PDAC κύτταρα μέσω του KRAS ^{86, 87}. Από ⁶³. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ένα μέρος της pNECs ενδέχεται να προκύψουν από κύτταρα PDAC.

Κληρονομούμενα pNETs

Από το 1903 που ο Erdheim περιέγραψε το σύνδρομό της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN1)⁸⁸ και αυτό αναγνωρίσθηκε ως ένα οικογενές κληρονομικό σύνδρομο που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, από τον Wermer το 1954⁸⁹, πολλά οικογενή ενδοκρινικά σύνδρομα έχουν ανακαλυφθεί και περιλαμβάνουν πολλά σύνδρομα με πολλαπλές γενετικές αλλοιώσεις που παρέχουν μια νέα διάσταση στους ενδοκρινικούς όγκους⁹⁰.

Τέσσερα μείζονα σύνδρομα MEN (MEN1, νόσος von Hippel-Lindau, νευροϊνωμάτωση και οζώδης σκλήρυνση) αντιπροσωπεύουν μορφές κληρονομημένων pNETs με μια μεταβλητή αλλά υψηλή διεισδυτικότητα στους διάφορους νευροενδοκρινείς ιστούς. Περισσότερα για τα σύνδρομα αυτά θα βρείτε στο γενικό μέρος του βιβλίου αυτού και σε μια υπέροχη ανασκόπηση από τους Jensen Rt et al. <u>εδώ</u>⁹¹. Σύνδρομα MEN

Τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινούς νεοπλασίας (Multiple endocrine neoplasia, MEN), χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση όγκων σχετίζονται σε δύο ή περισσότερους ενδοκρινείς αδένες σε έναν ασθενή. Υπάρχουν 4 καθιερωμένα σύνδρομα MEN (MEN1, MEN2, MEN3 και MEN4)⁹²⁻⁹⁵ (Εικ. 13, 14). Κάθε ένα από αυτά τα σύνδρομα, μεταβιβάζεται με τον αυτοχρωμοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, και κάθε τύπος MEN σχετίζεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων όγκων. Όλες αυτές οι μορφές των MEN μπορεί να είναι κληρονομικές ή μπορεί να εμφανιστεί σποραδικά (δηλαδή, χωρίς οικογενειακό ιστορικό)⁹⁵.

- ΜΕΝ1, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ΜΕΝ1 (menin) προϊόν του οποίου είναι η πρωτεΐνη, μενίνη (menin). Το γονίδιο menin θεωρείται ογκοκατασταλτικό γονίδιο που συνδέεται με το σύνδρομο ΜΕΝ1. Το σύνδρομο ΜΕΝ1 χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση όγκων των παραθυρεοειδών, pNETs και με αδενώματα του προσθίου λοβού της υποφύσεως.
- 2. ΜΕΝ2 (προηγούμενη ονομασία ΜΕΝ-2Α), ή σύνδρομο Sipple, που οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης που κωδικοποιείται από την αναδιάταξη πρωτοογκογονιδίων RET, σε μια διαδικασία που ονομάζεται transfection. Το σύνδρομο ΜΕΝ2, Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς (MTC), με φαιοχρωμοκύττωμα στο 20-40%, που στο 70% είναι αμφωτερόπλευρα και όγκους των παραθυρεοειδών αδένων (υπερπαραθυρεοειδισμό στο 17%), αλλά όχι pNETs ^{92, 94} και δεν θα εξετασθεί περαιτέρω εδώ.
- 3. ΜΕΝ3 (προηγούμενη ονομασία ΜΕΝ-2Β) που οφείλεται σε μεταλλάξεις του RET και χαρακτηρίζεται από μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC), παρουσιάζεται σε μικρή ηλικία και είναι περισσότερο επιθετικό από αυτά του MEN2. Ακόμα περιλαμβάνει φαιοχρωμοκυττώματα που είναι αμφωτερόπλευρα στο 70%. Νοσήματα των παραθυρεοειδών σπάνια παρουσιάζονται εδώ και οι ασθενείς έχουν έναν χαρακτηριστικό φαινότυπο με πολλαπλά βλεννογόνια νευρώματα, συχνά ένα μαρφανοειδές προσωπείο (διογκωμένα χείλη, προβάλλων σαγόνι, κοιλοποδία κα.) σε συνδυασμό με εμμύελες ίνες του

κερατοειδούς και δυσλειτουργία των αυτόνομου γαγγλιακού συστήματος του εντέρου που οδηγεί σε μεγάκολο αλλά κανένα pNET ^{92, 94} και δεν θα εξετασθεί περαιτέρω εδώ.

4. ΜΕΝ4 που οφείλεται σε μεταλλάξεις του αναστολέα της cyclin-dependent κινάσης (CDNK1B). Το MEN4, που αναφέρεται επίσης ως MENX, χαρακτηρίζεται από όγκους των παραθυρεοειδών και του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης με πιθανή σύνδεση με όγκους των επινεφρίδιων, των νεφρών και των αναπαραγωγικών οργάνων, και πολύ σπάνια με pNETs, και δεν θα εξετασθεί περαιτέρω εδώ. Μόλις πρόσφατα οι Tonelli et al. ⁹⁶ ανακοίνωσαν μια περίπτωση γυναίκας ασθενούς με MEN4 και δυο pNETs που παρήγαγαν γαστρίνη με πιθανές ηπατικές μεταστάσεις. Καμία από τις άλλες MEN4 περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα δεν είχαν GEP-NENs⁹⁷.

Anterior Pituitary Gastrinoma Carcinoid				Panreatic islet Adrenocortica Lipoma	MEN
Parathyroid					
	Medullar Phaeoch	y thyroid carc romocytoma	inoma	Cutaneous lichen amyloidosis	MEN2
	Cutaneo Intestina	us neuroma I ganglioneuro	oma		
MEN4		MEN3			
		MEN1	MEN2A	MEN2B	MEN4
Pituitary adenoma		+			+
Parathyroid adenor	na	+	+		+
Medullary thyroid to	d tumors		+	+	
Pheochromocytom	a		+	+	
Paragangliomas			+		
Insulinoma		+			
Marriena					

Εικόνα 13: Τα σύνδρομα ΜΕΝ και οι χαρακτηριστικοί τους όγκοι. Τροποποιημένη από ⁹⁸ και διάφοροι κυρίαρχοι όγκοι στα σύνδρομα ΜΕΝ (ΜΕΝ1, 2, 3, 4) (ΜΕΝ1, ΜΕΝ2Α, ΜΕΝ2Β και ΜΕΝ4). Από ⁹⁹.

Type (chromosome location)	Tumors (estimated penetrance)	Gene; most frequently mutated codons
MEN1 (11q13)	Parathyroid adenoma (90%)	MEN1
	Entero-pancreatic tumor (30–70%) – Gastrinoma (40%) – Insulinoma (10%) – Non-functioning & PPoma (20–55%) – Glucagonoma (<1%) – VIPoma (<1%)	83/84, 4-bp del (≈4%) 119, 3-bp del (≈3%) 209-211, 4-bp del (≈8%) 418, 3-bp del (≈4%) 514-516, del or ins (≈7%) Intron 4 ss, (≈10%)
	Pituitary adenoma (30–40%) – Prolactinoma (20%) – Somatotrophinoma (10%) – Corticotrophinoma (<5%) – Non-functioning (<5%)	
	Associated Tumors/ – Adrenal cortical tumor (40%) – Phaeochromocytoma (<1%) – Brochopulmonary NET (2%) – Thymic NET (2%) – Gastric NET (10%) – Lipomas (30%) – Angiofibromas (85%) – Collagenomas (70%) – Meningiomas (8%)	
MEN2 (10 cen-10q11.2)		
MEN2A	MTC (90%) Phaeochromocytoma (50%) Parathyroid adenoma (20–30%)	RET 634, missense e.g. Cys → Arg (~85%)
MTC only	MTC (100%)	<i>RET</i> 618, missense (>50%)
MEN2B (also known as MEN3)	MTC (>90%) Phaeochromocytoma (40–50%) Associated abnormalities (40–50%) Mucosal neuromas Marfanoid habitus Medullated corneal nerve fibers Megacolon	<i>RET</i> 918, Met → Thr (>95%)
MEN4 (12p13)	Parathyroid adenoma ^a Pituitary adenoma ^a Reproduction organ tumors ^a (e.g. testicular cancer, neuroendocrine cervical carcinoma) Adrenal + renal tumors ^a	CDKN1B No common mutations identified to date

Multiple endocrine neoplasia syndromes and their characteristic tumors and associated genetic abnormalities.

Autosomal-dominant inheritance of the MEN syndromes has been established. del, deletion; ins, insertion; PPoma, pancreatic polypeptide-secreting tumor; VIPoma, vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumor; MTC, Medullary Thyroid Cancer. Adapted from Thakker RV: Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97: 2990–3011, ©2012. The Endocrine Society (Thakker et al., 2012). ^a Insufficient numbers reported to provide prevalence information.

Εικόνα 14: Σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινής νεοπλασίας (ΜΕΝ1) με τους χαρακτηριστικούς τους όγκους και τις σχετικές γενετικές ανωμαλίες. Από 95

Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome 1, MEN1)

Το σύνδρομο MEN1, ή σύνδρομο Wermer, χαρακτηρίζεται από υπερπαραθυρεοειδισμό (υπερπλασία ή όγκους των παραθυρεοειδών αδένων) και ΝΕΤ και ειδικά pNETs (F- και NF-pNETs), όγκους της υπόφυσης και περιστασιακά όγκους των επινεφριδίων και των νευροενδοκρινών ιστών του ανωτέρου αρχέγονου εντέρου (foregut) αλλά όχι φαιοχρωμοκύττωμα ^{93, 100} (Εικ. 15).

Στο MEN1 υπάρχει γενετική ανωμαλία στο χρωμόσωμα 11 (11q13) (MEN1 ή menin gene) και το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα ^{59, 93,} ¹⁰¹ (Εικ. 16). Στην κλινική πρακτική, η γενετική ανάλυση είναι χρήσιμη στο MEN1 αλλά το σύνδρομο δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα εάν δεν μπορεί να ανιχνευθεί μια μετάλλαξη ⁵⁹. Η κλινική επιλογή των ασθενών παραμένει μια προϋπόθεση για τη γενετική ανάλυση, αλλά η διάγνωση των ιδιαίτερων γενετικών ατελειών σε μια οικογένεια με MEN1 είναι ουσιαστική για την έγκαιρη προληπτική διάγνωση και την παροχή συμβουλών στα μέλη της οικογένειας που δεν έχουν προσβληθεί, όμως παρόλα αυτά παραμένει αρκετά δύσκολη (Εικ. 17).

Η ανάπτυξη των ενδοκρινών όγκων στο MEN1 είναι συμβατή με την πρότυπη θεωρία του Knudsen (two-hit model theory)¹⁰² περί της ανάπτυξης εμβρυϊκής προέλευσης όγκων (ο ασθενής κληρονομεί από τον ένα γονέα του την μετάλλαξη σε ένα χρωμόσωμα και η οποία αποκαλύπτεται όταν δημιουργηθεί μια σωματική διαγραφή η μετάλλαξη στο άλλο φυσιολογικό χρωμόσωμα που πήρε από τον άλλον γονέα, δηλαδή, διαγράφεται το ογκοκατασταλτικό αποτέλεσμα του φυσιολογικού γονιδίου στο φυσιολογικό χρωμόσωμα. Πρόσφατες μελέτες^{52,53}, έδειξαν ότι σε σποραδικά pNETs (δηλαδή σε ασθενείς χωρίς MEN1), μέχρι και το 90% έχουν απώλεια της ετεροζυγωτείας στο χρωμόσωμα 11, και στο 27-39% έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του MEN1. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι τα σποραδικά pNETs μοιράζονται μια παρόμοια διαδικασία ογκογένεσης με τα pNETs σε ασθενείς με MEN1, όπου η κύρια βλάβη είναι η διαγραφή αυτού του ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Στους ασθενείς με MEN1, ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι η πιο συχνή ανωμαλία^{93,} ^{100, 103} (Εικ. 18, Πίνακες 1, 2). Πολλοί ασθενείς χωρίς ένα εμφανές λειτουργικό pNET δεν υποβάλλονται συνήθως σε χειρουργική διερεύνηση ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ και οι μελέτες απεικόνισης χάνουν συνήθως τα περισσότερα μικρά pNETs (<1 cm) ^{107, 108} επομένως, το αληθινό ποσοστό των ασυμπτωματικών pNETs σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστο, αλλά πρακτικά pNETs έχουν ανιχνευθεί σε περισσότερους από το 60% των ασθενών με MEN1. Δεν φαίνεται να υπάρχει κανένας συσχετισμός μεταξύ του γονότυπου και του φαινότυπου.

Μελέτες ^{100, 103, 109} έδειξαν ότι στους ασθενείς με MEN1 το πάγκρεας έχει διάχυτο μικροαδενωμάτωση με ή χωρίς μεγαλύτερους όγκους. Με ανοσοϊστοχημεία, το PP είναι το πιο συχνά απαντώμενο πεπτίδιο, ακολουθούμενο από το γλουκαγόνο και την ινσουλίνη, με την γαστρίνη να ανιχνεύεται σπάνια. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με κλινικές μελέτες που έχουν καταδείξει ότι τα γαστρινώματα σε ασθενείς με MEN1 και σύνδρομο Zollinger-Ellison ανευρίσκονται στο 80% των ασθενών στο δωδεκαδάκτυλο ^{105, 106, 110-112}.

Έτσι το 25% των ασθενών με γαστρίνωμα^{103, 113}, το 4-10% αυτών με ινσουλίνωμα¹⁰⁰, το 13-17% αυτών με γλυκαγονώματα^{114, 115}, το 33% αυτών με GRFomas¹⁰³, το 9% αυτών με VIΡώματα¹¹⁶ και το 7% αυτών με σωματοστατίνωμα¹¹⁷ έχουν το σύνδρομο και η διάγνωση του πρέπει να γίνεται, η δυνατόν, πριν από την αφαίρεση αυτών των όγκων. Χαρακτηριστικά, ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι η αρχική εκδήλωση σε ασθενείς με ΜΕΝ1 που παρουσιάζεται συνήθως στη 3ⁿ δεκαετία της ζωής και ακολουθείται από την ανάπτυξη ενός pNET στη 4ⁿ ή 5ⁿ δεκαετία ^{93, 100, 118}. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί εάν ο ασθενής έχει ΜΕΝ1 επειδή οι ασθενείς με pNETs και ΜΕΝ1 διαφέρουν από αυτούς χωρίς ΜΕΝ1 στην κλινική τους παρουσίασή, την κλινική και διαγνωστική προσέγγιση και την πιθανότητα της χειρουργικής θεραπείας και ίασης ^{100, 103-105}.

Πάνω από το 50% των ασθενών με MEN1 έχουν γαστρινώματα και το 1/5 έχει ινσουλινώματα, 70-90% έχουν υπερπαραθυρεοειδισμό λόγω υπερπλασίας και των τεσσάρων αδένων.

Η διάγνωση του ΜΕΝ1 πρέπει να βασιστεί σε ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια (Εικ. 19) ⁹⁵. Έτσι, ΜΕΝ1 μπορεί να διαγνωστεί κλινικά σε ένα άτομο με βάση την εμφάνιση:

- δύο ή περισσότερων ενδοκρινών όγκων σχετικών με το MEN1, στον ίδιο ασθενή.
- όγκου σχετικού με ΜΕΝ1σε ένα άτομο που είναι πρώτου βαθμού συγγενής ασθενούς με κλινική διάγνωση ΜΕΝ1, (η διάγνωση εδώ είναι οικογενές ΜΕΝ1).
- και επιβεβαίωση μετάλλαξης MEN1, που μπορεί να είναι ασυμπτωματική δηλαδή ο ασθενής δεν έχει ακόμη αναπτύξει κάποιο όγκο σχετικό με το MEN1 η άλλες ενδεικτικές βιοχημικές ή ακτινολογικές ⁹⁵.

Έτσι και πιο απλά για εμάς τους χειρουργούς, που ίσως βλέπουμε ασθενείς με pNETs αρχικά, κάθε ασθενής με νευροενδοκρινές παγκρεατικό νεόπλασμα πρέπει να έχει προεγχειρητικό έλεγχο Ca²⁺.

- Αν αυτό είναι υψηλό τότε πρέπει να μελετηθούν οι παραθυρεοειδείς και η υπόφυση.
- Αν ανευρεθεί υπερπαραθυρεοειδισμός τότε αυτός πρέπει να διορθωθεί χειρουργικά πρώτα, με παραθυρεοειδεκτομή και αυτομεταμόσχευση αν και αυτό είναι σήμερα συζητήσιμο με τις νέες φαρμακευτικές θεραπείες του υπερπαραθυρεοειδισμού.
- Σε μερικά pNETs στο σύνδρομο MEN1, η παρουσία υπερασβεστιαιμίας λόγω του υπερπαραθυρεοειδισμού μπορεί να έχει επιπτώσεις στην απελευθέρωση των ορμονών από τον νευροενδοκρινή όγκο του παγκρέατος ⁹².

Ασθενείς με MEN1 μπορεί να αναπτύξουν περισσότερα από ένα pNETs με την πάροδο του χρόνου έτσι ώστε η μακρά παρακολούθηση τους διαφέρει από αυτή των ασθενών χωρίς MEN1 (Εικ. 20). Έλεγχος όλων των οικογενειακών μελών είναι απαραίτητος στους ασθενείς με MEN1, ενώ δεν είναι στους ασθενείς με σποραδική νόσο.

Οι ηλικίες εκδήλωσης των διαφόρων pNETs είναι αυτές της εικόνας 21 και η επιβίωση των ασθενών αυτών με τους διαφόρους παράγοντες που την επηρεάζουν είναι αυτή της εικόνας 22, η συχνότητα των ηπατικών μεταστάσεων και οι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης δεικνύονται στις εικόνες 23-25. Μια σχετικά πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από τη Γαλλία και το Βέλγιο προτείνει ότι το 70% ατόμων με MEN1 σήμερα, πεθαίνουν από αιτίες που συνδέονται άμεσα με MEN1 ¹¹⁹. Κύριες αιτίες θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς είναι τα pNETs και τα καρκινοειδή του θύμου αδένα (Hazard ratio > 3, p < 0,005) ¹¹⁹.



Εικόνα 15: Θέση και συχνότητα των όγκων/υπερπλασίας σε ασθενείς με ΜΕΝ1. Η θέση και η συχνότητα δίνονται με γραφική παράσταση από τα στοιχεία από τους 130 ΜΕΝ1 ασθενείς που αναφέρονται στις μελέτες ^{91, 93}. Από ⁹¹.



Transcription regulation: RunX2, Smad 1, 5, MLL histone methyl-transferase complex, ER-alpha, IGFBP-2 promoter, double-stranded DNA.

Cell division: Vimentin, Glial fibrillary acidic protein (GFAP).

Εικόνα 16: Γραφική παράσταση του γονιδίου MEN1, η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη του, menin, και οι περιοχές του menin που αλληλοεπιδρούν με τις διαφορετικές πρωτεΐνες που ομαδοποιούνται σύμφωνα με την κύρια λειτουργική δραστηριότητά τους. Από ⁹¹.





Εικόνα 17: Γενεαλογικό δένδρο ΜΕΝ1. Άτομα (ασθενείς) με ΜΕΝ1 μπορεί να είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστούν σε ένα γενεαλογικό οικογενειακό δένδρο σύμφωνα με τις πληροφορίες των ασθενών. Ένα τέτοιο είναι αυτό αριστερά στην εικόνα, και δεξιά απεικονίζεται η ίδια οικογένεια μετά από επανεξέταση των διαθέσιμων ιατρικών φακέλων. Αυτό το γενεαλογικό δένδρο δείχνει μερικά από τα χαρακτηριστικά μιας οικογένειας με MEN1 μετάλλαξη σε τέσσερις γενιές με υπερπαραθυρεοειδισμό, ένα αδένωμα υπόφυσης, γαστρίνωμα και υποψία pNETs. Οι όγκοι σε κληρονομικό MEN1 παρουσιάζονται συνήθως σε μικρότερη ηλικία από αυτούς με σποραδικό MEN1. Οι MEN1 οικογένειες μπορεί να εμφανίζουν μερικά ή όλα αυτά τα χαρακτηριστικά. Ως ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο σύνδρομο, η μετάδοση μπορεί να συμβεί μέσω της μητρότητας ή της πατρότητας, όπως απεικονίζεται ανωτέρω. Από 120.

MEN1 Pedigree

The Frequency (%) of General Manifestations and of Different Types of Pancreatic Endocrine Tumors in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

- I. General: MEN1 manifestations*'†
 - 1. Parathyroid hyperplasia (95%-100%)
 - 2. PETs (80%-100%; symptomatic, 20%-70%)
 - 3. Anterior pituitary tumor (usually 54%-65%; range, 16%-100%)
 - 4. Adrenal adenomas (27%-36%; symptoms <2%)
 - 5. Carcinoids
 - a. gastric (ECLomas, 7%-35%; symptomatic, <5%)
 - b. Lung (0%-8%)
 - c. Thymic (0%-8%)
 - 6. Thyroid adenomas (0%-10%; symptomatic, <1%)
 - 7. Skin-angiofibromas (88%)>collagenomas (72%)>cafe-au-lait macules (38%)>lipomas (34%; symptoms, <1%)
 - 8. CNS tumors (meningiomas (0%-8%; symptoms, <1%), ependymomas, schwannoma
 - 9. Smooth muscle tumors (leiomyomas, leiomyosarcomas, 1%-7%; symptoms, <5%)
- II. PETs*'‡
 - 1. Nonfunctional (microscopic, 80%-100%; symptomatic/large, 0%-13%)
 - 2. Gastrinomas (mean, 54%; range, 20%-61%)
 - 3. Insulinomas (mean, 18%; range, 7%-31%)
 - 4. Glucagonomas (mean, 3%; range,1%-6%)
 - 5. VIPomas (mean, 3%; range, 1%-12%)
 - 6. GRFomas (<1%)
 - 7. Somatostatinomas (0%-1%)

†MEN1 indicates multiple endocrine neoplasia type 1; PETs, pancreatic endocrine tumors; ECLomas, enterochromaffin-like cell tumors; CNS, central nervous system; VIPoma, vasoactive intestinal peptide secreting tumor; GRFoma, growth hormone-releasing factor-secreting tumor.

* Data means and ranges were derived from the following series from the literature: Thakker 2000,¹³ Marx 1998,¹⁴ Trump1996,⁷⁴ Goudet 2004,⁸⁰ Pipeleers-Marichal 1990,⁸⁶ Hoffmann 2005,⁸⁷ Jensen 1998,⁸⁸ Kloppel 1987,⁹⁰ Eberle & Grun 1981.³⁵⁷

[‡] Shown are both the frequency reported in various series and, if known, the percentage that caused symptoms.

Εικόνα 18: Η συχνότητα (%), των γενικών εκδηλώσεων και των διαφόρων τύπων pNETs σε ασθενείς με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 (MEN1). Από ⁹¹.

Πίνακας 2: MEN1 ¹⁰³	
Κλινικά σύνδρομα και όγκοι	Συχνότητα (%)
Υπερπαραθυρεοειδισμός	88–97
pNETs	81–82
 Μη λειτουργικά η ΡΡώματα 	80–100
 Γαστρινώματα 	54
 Ινσουλινώματα 	21
 Γλυκαγονώματα 	3
 VΙΡώματα 	1
Όγκοι της υπόφυσης	21–65
 Που εκκρίνουν προλακτίνη 	15–46
 Που εκκρίνουν Αυξητική ορμόνη 	6–20
 Σύνδρομο Cushing 	16
Επινεφριδιακοί όγκοι	27–36
 Αδενώματα φλοιού 	
 Υπερπλασία , καρκίνωμα (ασύνηθες) 	
Όγκοι του θυρεοειδούς	5–30
 αδενώματα 	

Πίνακας 3: MEN1. Κλινικά σημεία και συμπτά	ύματα					
 Νεφρολιθίαση Δερματικές βλάβες* Πεπτικά έλκος 	 Ακρομεγαλία Γαλακτόρροια Αυρνάρορα 					
 Πεπτικό ελκός Υπογλυκαιμία Κεφαλαλγία Διαταραχές οπτικού πεδίου 	 Αμηνορροία Σύνδρομο Cushing Ενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος 					
 Καρκινοειδή στομάχου και δωδεκαδακτύλου Υποϋποφυσισμός 						
* Λιπώματα, ινώματα αγγειοϊνώματα, σύμπλεγμα Carney ¹²¹						



Εικόνα 19: Η βάση για τη διάγνωση του ΜΕΝ1 σε ένα ασθενή. Η διάγνωση του ΜΕΝ1 σε ένα ασθενή βασίζεται σε κλινικά και οικογενειακά κριτήρια αλλα μπορεί να μπερδεύεται από φαινοτυπικές αλλαγές. Από ^{95, 122}.



Εικόνα 20: Πολλαπλά pNETs σε ασθενή με σύνδρομο MEN1. Τροποποιημένη από ¹²³.



Εικόνα 21: Ηλικία διάγνωσης των διαφόρων pNETs και άλλες εκδηλώσεις επί MEN1. Σε όλους τους ασθενείς με MEN1(A), στους ασθενείς με ΣΖΕ/ΜΕΝ1 (B), και σύγκριση της αρχικής ηλικίας του σε ασθενείς με ΣΖΕ/ΜΕΝ1 και σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ. HPT = hyperparathyroidism. Από ^{91, 93, 113, 124}.


Εικόνα 22: Επίδραση των διάφορων παραγόντων στην επιβίωση σε ασθενείς με MEN1 και pNETs (1A, 1B, 2B, 3A, 3B) η χωρίς MEN1 (2A, 2B). Οι εικόνες 1A, 3A δεικνύουν την επίδραση του τύπου του pNET, η την έλλειψη μεγέθους του NF-pNET στην επιβίωση των ασθενών με MEN1. Η εικόνα 1B, δεικνύει την επιβίωση των ασθενών με ΣΖΕ/ΜΕΝ1 με (15%) η χωρίς (85%) επιθετικούς όγκους. Η εικόνα 2A δεικνύει την επίδραση της MNH σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ. Η εικόνα 2B, συγκρίνει το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και σε ασθενείς με ΣΖΕ/ΜΕΝ1. Η εικόνα 3B παρουσιάζει τη διαφορά στην επιβίωση για τους ασθενείς με ΣΖΕ/ΜΕΝ1 χωρίς χειρουργική επέμβαση με όγκους <2 cm, (Ομάδα 1), ομάδα 2 με χειρουργική επέμβαση χωρίς MNH με έναν ένα (ομάδα 1A) ή > 2 pNETs (ομάδα 2B) πριν από τη χειρουργική επέμβαση και ομάδα 3 με τη διάχυτη MNH χωρίς χειρουργική επέμβαση. Από ⁹¹

I. Conventional imaging results (CT, MRI, Ultrasound) and/or laparotomy ⁽¹⁾						
No. MEN1 patients	% PET imaging	Imaging used	% with liver Metastases	Mean Age (yrs)	Year, Reference	
41	39%	CT, US	10%		1996, ²⁷⁰	
69	40%	CT, US, Lap	20%	46	1998, 130	
20	70%	CT, US, MRI	20	29	1998, 75	
8	38%	CT, MRI	15%		1998, 104	
130	66%	CT, US, MRI			1998, 14	
36	55%	CT, US, MRI		51	1999, 233	
580	53%	CT, US, MRI	8.2%	40	2004 78	
118	56%	CT, US, MRI	5.1%	37	2004 100	

Frequency of liver metastases and tumor extent at diagnosis in MENT patients	
--	--

П.	Metastatic PET to	liver at	Diagnosis in	MEN1 con	pared to pa	tients without I	MEN1 (sporad	ic) ⁽¹⁾	

	% with	Liver Mets			
PET	Sporadic ⁽¹⁾	MEN1	MEN1 reference		
A. Functional Insulinoma	5% [5-15]	0%-20%	24,64,82,197,244,245		
Gastrinoma	34% [13–53]	11%	23,24,68,79,80,88,218,358		
Vipoma	60% [40-70]	0 (0/2)-33%(1/3)	24,78		
Glucagonoma	60% [50-80]	40% (2/5)	78		
Somastatinoma	>70%	50% (1/2)	233		
GRFoma B Nonfunctional	>60%	unknown	100		
(NF-PET, PPoma, NToma, ghrelin-secreting, etc).	60% [9–91]	19%	24,63,81,100		

(1) Series reporting percentage of total MEN1 patients with PET by imaging study with percentage with liver metastases and age of patient at time of identification of PET.

(1) Sporadic data from 2,113,136,215,264,359

Abbreviations: NF-PET-nonfunctional PET; NToma-neurotensin-secreting PET; PPoma-pancreatic polypeptide-secreting PET)

Εικόνα 23: Η συχνότητα των ηπατικών μεταστάσεων και η έκταση της νόσου κατά την διάγνωση σε ασθενείς με MEN1. Από ⁹¹

							-	•
Survival and	cause of de	eath in p	oatients	with N	4EN1 w	vith P	ΕT	s

A. Survival in MEN1 patients v	with	different	PETS
--------------------------------	------	-----------	------

PET		Survival (%) Years Follow-up			
	5	10	20		
Any PET	82 ± 6	75 ± 5	52 ± 13	100,100,104,110,125,360	
NF-PET	74 ± 16	49 ± 14	ND	78,81,100,125	
Gastrinoma	89 ± 8	83 ± 9	67 ± 18	/8,80,81,105,126,218,265,361	
Insulinoma	95 ± 8	94 ± 1	92 ± 3	78,82,101,244	
Glucagonoma,				78	
VIPoma, SSoma	100	54	54		

B. Cause of death in MEN1 patients

Died/total (%)	MEN1 Related death (%)	PET related death (%)	ZES related death (%)	Malignant PET related death (%)	Mean age death (%)	Year of study	ref
8/42 (19)	100	100	88	12	-	1964	106
12/36 (33)	100	83	75	16	-	1978	107
11/-	100	100	91	9	-	1979	108
15/52 (29)	100	87	73	14	41	1989	71
46/-	43	30	4	26	51	1993	109
59/-	46	30	10	20	55	1998	25
7/34 (20)	86	71	0	71	50	1998	104
60/233 (26)	28	19	2	17	-	2000	110
$8/57(14)^{(a)}$	38	38	0	38	-	2002	105
30/84 (34)	57	33	13	20	51	2003	111
$16/55(29)^{(b)}$	81	62	-	62	-	2006	100
16/82 (20)	68	82	27	73	60	2007	112

Abbreviations: SSoma-somatostatinoma, NF-PET-nonfunctional PET

(a) all patients in this series had gastrinomas;

(b) All patients in this series had a PET

Εικόνα 24: Η επιβίωση και ι αιτία θανάτου σε ασθενείς με pNETs και MEN1. Από ⁹¹

Prognostic factors/characteristics of aggressive PETs and Gastrinomas in MEN1

Εικόνα 25: Κλινικά και προγνωστικά στοιχεία, καθώς και συχνότητα MNH, αιτία θανάτου και επιβίωση σε ασθενείς με pNETs και MEN1. Από ⁹¹

Θεραπεία

Η θεραπεία για κάθε είδους όγκο σε MEN1 είναι γενικά παρόμοια με εκείνη για τους αντίστοιχους όγκους που συμβαίνουν σε μη-MEN1 ασθενείς. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της θεραπείας των όγκων που συνδέονται με MEN1 δεν είναι τόσο επιτυχή όσο εκείνα σε ασθενείς με μη-MEN1, για διάφορους λόγους.

- Πρώτον, οι όγκοι σε MEN1, με εξαίρεση αυτούς της υπόφυσης, είναι συνήθως πολλαπλοί και έτσι είναι δύσκολο να επιτευχθεί μια επιτυχής χειρουργική θεραπεία. Για παράδειγμα, οι MEN1 ασθενείς συχνά αναπτύσσουν πολλαπλά υποβλεννογόνια δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, και είναι δύσκολη η συνολική εξαίρεση τους με συνέπεια την υποτροπή, που είναι πιο συχνή σε MEN1 συγκριτικά με ασθενείς που έχουν σποραδικά γαστρινώματα. Έτσι μόνο το ~ 15% των ασθενών με MEN1, σε σύγκριση με ~ 45% των ασθενών με μη-MEN1, απαλλάσσονται από τη νόσο αμέσως μετά την επέμβαση, και σε 5 χρόνια το ποσοστό αυτό μειώνεται σε ~ 5% σε MEN1 ασθενείς, σε σύγκριση με το ~ 40% σε ασθενείς με μη-MEN1 (σποραδικά γαστρινώματα) ^{105, 125-128}. Επίσης οι MEN1 ασθενείς αναπτύσσουν πολλαπλούς όγκους παραθυρεοειδών και η υφολική παραθυρεοειδεκτομή οδηγεί σε επίμονες ή υποτροπιάζουσες υπερασβεστιαιμίες εντός 10 ετών στο 20-60% των ασθενών με MEN1, σε αντίθεση με ~ 4% σε ασθενείς με μη-MEN1 ^{125, 129, 130}.
- 2. Δεύτερον, η λανθάνουσα μεταστατική νόσος είναι πιο συχνή σε MEN1 ασθενείς με NETs από ό, τι σε ασθενείς με σποραδικά NETs. Για παράδειγμα, μεταστάσεις έχουν μέχρι και το 50% των ασθενών με συνδεδεμένα με MEN1 ινσουλινώματα, ενώ < 10% σε μη-MEN1 ινσουλινώματα¹³¹.
- 3. Τρίτον, οι ΜΕΝ1 όγκοι μπορεί να είναι μεγαλύτεροι, πιο επιθετικοί και ανθεκτικοί στη θεραπεία. Για παράδειγμα, το ~ 85% των όγκων της προσθίας υπόφυσης σε ασθενείς με MEN1, σε σύγκριση με το 64% σε ασθενείς με μη-MEN1 είναι μακροαδενώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Το 30% περίπου αυτών των όγκων της υπόφυσης σε ασθενείς με MEN1 έχει διηθήσει τα πέριξ (Hardy classification grades III και IV), σε σύγκριση με το 10% σε ασθενείς με μη-MEN1, και > 45% αυτών των όγκων της υπόφυσης σε ασθενείς είχαν επίμονη ορμονική έκκριση μετά από κατάληλη συντηρητική και χειρουργική θεραπεία και ακτινοθεραπεία, σε σύγκριση με το 10-40% σε ασθενείς με μη-MEN1¹³²⁻¹³⁴.

Έτσι, η θεραπεία των όγκων που συνδέονται με το MEN1 είναι δύσκολη απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα εμπειρογνωμόνων, και αυτό προσπαθούμε στο <u>Λαϊκό Νοσοκομείο</u> με την ομάδα μας και ο σκοπός του κειμένου αυτού είναι η προσπάθεια ενημέρωσης και εξοικείωσης των Ελλήνων Ιατρών και ασθενών με νευροενδοκρινείς παθήσεις.

ΜΕΝΧ και ΜΕΝ4

Περίπου το 5-10% των ασθενών με MEN1 δεν έχουν μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1^{95,} ^{135, 136}, και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μεταλλάξεις που αφορούν άλλα γονίδια. Ένα από αυτά τα γονίδια είναι το CDNK1B, το οποίο κωδικοποιεί τον αναστολέα 196 amino acid cyclindependent kinase inhibitor (CK1) p27kip1 και εντοπίστηκε να συμμετέχει σε ένα υπολειπόμενο σύνδρομο MEN-like σε ποντίκια και αναφέρεται ως MENX¹³⁷. Αρουραίοι με MENX παρατηρήθηκε να αναπτύσσουν αδενώματα παραθυρεοειδούς, υπερπλασία των νησιδίων του παγκρέατος, υπερπλασία των C-κυττάρων του θυρεοειδούς, αμφωτερόπλευρα φαιοχρωμοκυττώματα, παραγαγγλιώματα και καταρράκτη. Η νόσος κληρονομείτε με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Μελέτες γενετικής χαρτογράφησης εντόπισαν το ΜΕΝΧ γονίδιο στο χρωμόσωμα 4 των αρουραίων, μια περιοχή που περιέχει το δυναμικά ογκοκατασταλτικό γονίδιο CK1P27kip1, που επίσης αναφέρεται ως p27⁹⁵.

Ανάλυση των μεταλλάξεων του γονιδίου CDNK1B, σε αρουραίους με ΜΕΝΧ, έδειξε ότι οδηγεί σε απουσία της πρωτεΐνης p27 στα κύτταρα του όγκου 136, 137. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν σε έλεγχο ασθενών με MEN1, που δεν έχουν μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1, για ανωμαλίες του CDKN1B που στον άνθρωπο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12p13. Αυτό αποκάλυψε ότι περίπου 3% από αυτούς τους ασθενείς με όγκους που συνδέονται με MEN1, όπως αδενώματα παραθυρεοειδούς, της υπόφυσης και pNETs σε συνδυασμό με όγκους των γονάδων, των επινεφριδίων, των νεφρών και του θυρεοειδούς, έχουν μεταλλάξεις του CDNK1B, και έτσι δημιουργήθηκε το MEN4. Μέχρι σήμερα, περισσότερες από 8 διαφορετικές μεταλλάξεις (ετερόζυγες) του CDNK1B έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με όγκους MEN1-like (19 περιπτώσεις) ¹³⁸ και αυτό δείχνει ότι το ΜΕΝ4 στον άνθρωπο είναι αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή, σε αντίθεση με το ΜΕΝΧ σε αρουραίους που είναι αυτοσωματικό υπολειπόμενο σύνδρομο $^{95, 136}$. Επιπλέον, αυτές οι μεταλλάξεις (germline) του CDNK1B, σπάνια, είναι δυνατό ασθενείς να με σποραδικές ανευρεθούν σε μορφές του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού 95, 138.

Άλλα κληρονομικά σύνδρομα που συνδέονται με τα pNETs

Τρία νοσήματα (φακοματώσεις) έχουν αυξημένη συχνότητα pNETs:

- 1. η νόσος von Hippel-Lindau (VHL),
- 2. η νόσος von Recklinghausen (νευροϊνωμάτωση 1 [NF1])
- 3. η οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerosis, Bourneville's disease) ^{100, 139}.

Η νόσος Von Hippel-Lindau είναι και αυτή ένα κληρονομούμενο νόσημα με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, προκαλούμενο από τις αλλαγές ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου που βρίσκεται στο 3p25.5 χρωμόσωμα.

Η κλινική εικόνα της νόσου συνοδεύεται με αιμαγγειοβλαστώματα του αμφιβληστροειδούς και του ΚΝΣ, κύστεις νεφρών (συχνά καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων), κύστεις της επιδιδυμίδας και ηπατικά ή πνευμονικά φαιοχρωμοκυττώματα.

Κάθε φαινοτυπική κατηγορία της νόσου (τύπος 1, 2A, 2B και 2C) έχει ειδικούς όγκους και φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες της νόσου εμπλέκονται στην ρύθμιση αγγειογενετικών παραγόντων στον κυτταρικό κύκλο⁵⁰. Η συμμετοχή του παγκρέατος στους ασθενείς με την νόσο και ειδικά στους τύπους 1 και 2B είναι: καλοήθεις κύστεις ή ορώδη κυσταδενώματα, που συμβαίνουν στο 35-70% των ασθενών με την νόσο (Εικ. 26, 27) και pNETs με συχνότητα 12-25% που είναι κυρίως μη λειτουργικά pNETs, αλλά περιστασιακά ινσουλινώματα και VIPώματα περιγράφονται^{51, 100, 139, 140}.

Λιγότερο συχνά απαντώνται pNETs σε φακοματώσεις όπως η νευροϊνωμάτωση 1 (NF1) και η οζώδης σκλήρυνση. Στην NF1 απαντώνται δερματικά ή υποδόρια νευροϊνώματα, κηλίδες cafe´-au-lait που εμφανίζονται νωρίς στη ζωή, οπτικό γλοίωμα, καλοήθη αμαρτώματα στις ίριδες (όζοι Lisch) και ειδικές δυσπλαστικές οστικές βλάβες. Μέχρι και το 12% των ασθενών με NF1 αναπτύσσουν έναν όγκο συνήθως (54%) στην περιληκυθική περιοχή του δωδεκαδακτύλου^{117, 141, 142}. Τα περισσότερα είναι σωματοστατινώματα με ανοσοϊστοχημεία, όμως κλινικά σπάνια προκαλούν το σύνδρομο^{117, 141, 142}. Η NF1 έχει σπάνια συνδεθεί με το σύνδρομο Zollinger-Ellison και με ινσουλινώματα¹⁰⁰. Η οζώδης σκλήρυνση έχει συνδεθεί σε μερικές αναφορές με μη λειτουργικά και λειτουργικά PNETs (ινσουλινώματα και γαστρινώματα)^{100, 143}.

Μια συνοπτική περιγραφή των κληρονομούμενων pNETs είναι αύτη στον πίνακα 3 και στις εικόνες 28, 29.



Εικόνα 26: MRI ασθενούς με πολλαπλές κυστικές βλάβες σε όλο το πάγκρεας και κύστη στον δεξιό νεφρό και κάτω, παρασκεύασμα ολικής παγκρεατεκτομής του ασθενούς. Τροποποιημένη από ¹⁴⁴.



Εικόνα 27: MRI ενός 52 ετών ασθενούς με von Hippel-Lindau νόσο και παγκρεατική μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος (μακρά βέλη), που από FNA (core) διαγνώστηκε ως ορώδες κυσταδένωμα αλλά αποδείχτηκε να είναι NF-PNET με ηπατικές μεταστάσεις (μικρά βέλη) Από¹⁴⁵.

Πίνακας 4: Κληρονομικές διαταραχές που συνδέονται με pNETs							
Σύνδρομο	Χαρακτηριστικά κλινικά	Χρωμοσωμιακή	Τύπος pNET				
	γνωρίσματα	θέση					
MEN1	Πρωτοπαθής	11q13	NF-pNETs				
	υπερπαραθυρεοειδισμός		Γαστρίνωμα				
	Όγκοι υποφύσεως		Ινσουλίνωμα				
	Σπάνιοι όγκοι		Διάφορα				
	 Αδρενοκορτικοί όγκοι 						
	 Καρκινοειδείς όγκοι 						
	 Μη μυελώδεις όγκοι 						
	θυρεοειδούς αδένα						
Νόσος Von Hippel	Φαιοχρωμοκύττωμα	3p25–26	NF-pNETs				
–Lindau (VHL)	(συχνά άμφω)		Διάφορα				
	Αμφιβληστροειδικά και		συμπεριλαμβανόμενων				
	παρεγκεφαλιδικά		και κυστικών όγκων				
	αιμαγγειοβλαστώματα						
	Νεφροκυτταρικό						
	καρκίνωμα						
Νευροϊνωμάτωση	Νευροϊνώματα	17q11.2	Σωματοστατίνωμα				
1 (NF 1)	Κηλίδες Cafe' au lait						
(Νόσος του von	Φαιοχρωμοκύττωμα						
Recklinghausen)							
Οζώδης Σκλήρυνση	Καρδιακά ραβδομυώματα	9q33.34 και	Ινσουλίνωμα				
(Tuberous	Νεφρικές κύστεις	16p13.3					
sclerosis)	Αγγειομυολίπωμα						

Inherited Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes

Syndrome	Frequency	Location/ Type of Genetic Abnormality	Altered Protein Function(s)	Frequency of PETs, %	Type of PETs (%)
Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) (Wermer syndrome)	Prevalence, 1-10 per 100,000	11q13; Encodes 610 amino acid protein(menin)	Nuclear location; exact function unclear; interacts with JunD, NF-ĸB, SMAD signaling pathways; effects cell cycle, growth, genomic stability, and apoptosis	80-100 (Microscopic), 20-80 (clinical)	NF-PET, microscopic; >functional (20-80)
Von Hippel- Lindau disease (VHL)	Prevalence, 2-3 per 100,000	3p25: Encodes 232 amino acid protein(pVHL)	Interacts with elongins, which act as transcriptional regulators that degrade HIF, regulates cell cvcle, VEGF	10-17	NF (>98)
Von Recklinghausen disease (neurofibromatosis 1 [NF-1])	Prevalence, 1 per 4000-5000	17q11.2: Encodes 2485 amino acid protein (neurofibromin)	Ras GTPase- activating activity, binds microtubules, modulates adenylate cyclase, mTor-regulates growth, cell cytoskeleton	0-10 (Uncommon)	Duodenal somatostatinomas, rare PETs
Tuberous sclerosis (Bourneville disease)	Prevalence, 1 per 10,000	9q34 (TSC1): Encodes 1164 amino acid protein (hamartin); 16p13 (TSC2): encodes 1807 amino acid protein (tuberin)	Interacts with PI3K signaling pathway regulating GTPase and mTor, which plays a key role in growth, energy regulation, response to hypoxia, nutrients	Uncommon	Rarely develop functional, NF PETs

PETs indicates pancreatic endocrine tumors; NF-PET, nonfunctional PET; JunD, activating protein-1 transcription factor; NF-KB, nuclear factor xB; SMAD, SMA/mothers against decapentaplegic Drosophila (MAD) homolog; HIE; hypoxia-inducible factor; VEGF; vascular endothelial growth factor; GTPase, guanosine triphosphatase; mTor, mammalian target of rapamycin; TSC, tuberous sclerosis complex; PI3K, phosphoinositide 3-kinase.

Εικονα 28: Κληρονομικα συνδρομα με pNETs. Από ⁹¹.

Inherited pNET syndromes.

Syndrome Name	Prevalence (per/100,000 population)	Genetic defect [function altered protein]	Frequency of pNETs	Type pNET
Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)	1-10	11q13; encodes 610 amino acid protein, Menin. Nuclear protein which interacts with pathways involved in cell growth, cell cycle regulation, genomic stability, apoptosis	80–100% (microscopic) 20–80% clinical	NF-pNETs (80–100%, micro), 0–15%-large Gastrinoma (54%) Insulinomas (18%) Glucagonomas (3%) Vipomas (3%) GRFomas SSomas <1%)
Von Hippel Lindau Disease (VHL)	2-3	3p25: encodes 232 amino acid protein (pVHL) Interacts with transcriptional regulators that degrade HIF: regulates cell cycle, VEGF	10–17%	NF-pNETs(98%)
Neurofibromatosis 1(NF-1) (Von Recklinghausen disease)	20-25,000	17q11.2 encodes 2484 amino acid protein (neurofibromin) Has Ras GTPase activity, binds microtubules, regulates mTor growth, cell cytoskeleton changes.	0-10%	Duodenal Ssomas Rare pNETs
Tuberosis sclerosis (Bourneville disease)	10	9q34(TSC1): encodes 1164 amino acid protein (hamartin); 1613 (TSC2) encodes 1807 amino acid protein (tuberin) Interacts with PI3K signaling cascade: regulates mTor, GTPAse activity affecting cell growth, energy regulation, response to hypoxia, nutrients	Uncommon	Rarely develop functional pNETs, NF-PETs

Εικόνα 29: Κληρονομικα συνδρομα με pNETs. Από¹⁴⁶.

Ταξινόμηση

Η καρκινογένεση των νευροενδοκρινών κυττάρων φαίνεται ότι περιλαμβάνει πολλά γενετικά γεγονότα (μη διέγερση, ενεργοποίηση και απενεργοποίηση ογκογονιδίων η ογκοκατασταλτικών γονιδίων) ¹⁴⁷. Στις απλές παθολογοανατομικές χρώσεις όλοι αυτοί οι παγκρεατικοί όγκοι συμπεριλαμβανομένων των καρκινοειδών του εντέρου μοιάζουν πολύ μεταξύ τους. Η ανοσοϊστοχημεία, με την απεικόνιση στα παρασκευάσματα των ειδικών κατά περίπτωση ορμονών, επιτρέπει την διάγνωση μέσω της αναγνώρισης αυτών στα κύτταρα. Με την παθολογοανατομική εξέταση δεν αναγνωρίζονται χαρακτηριστικά ικανά να διαχωρίσουν καλοήθεις και κακοήθεις όγκους. Έτσι για τους όγκους αυτούς το κριτήριο της κακοήθειας μέχρι πρόσφατα ήταν απλό: αν έχουν μεταστάσεις τότε είναι κακοήθεις αν όχι είναι καλοήθεις ^{148, 149}. Σήμερα έχουν αλλάξει λίγο τα πράγματα και αυτό θα το δούμε πιο κάτω. Μερικοί μεγάλοι επιθετικοί όγκοι μπορεί να διηθούν γειτονικά όργανα και κάτι τέτοιο υποδηλοί κακοήθεια αλλά όγκοι με μια διάμετρο περισσότερων από 2 cm έχουν έναν αυξανόμενο κίνδυνο ^{32, 148}.

Τα ιστολογικά και ορμονικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα όλων των ΝΕ νεοπλασμάτων είναι ενσωματωμένα σε μια αποκαλούμενη "μορφολειτουργική" ταξινόμηση σε μια προσπάθεια πρόβλεψης της φυσικής πορείας των όγκων. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ, WHO) το 1980, περιέλαβε και τις ιστοπαθολογικές και λειτουργικές παραμέτρους σε μια ευρέως αποδεκτή ταξινόμηση ¹⁵⁰ των GEP-NETs, που σήμερα δεν ισχύει και για όλα τα pNETs ¹⁵¹ όμως ήταν πολύ σημαντική στην εξέλιξη της ταξινόμησης και μας βοηθά να καταλάβουμε την εξέλιξή της γνώσης μας για τα pNETs. Κυρίαρχη θέση σε αυτήν την ταξινόμηση της WHO έχει η κατηγοριοποίηση της πλειοψηφίας των όγκων αυτών που σε καλά διαφοροποιημένα pNETs και σε καλά διαφοροποιημένα ενδοκρινή καρκινώματα (PanNECs, pNECs) με βάση την τοπική διήθηση πέρα από το πάγκρεας η/και την μεταστατική τους επέκταση στους λεμφαδένες και η σε άλλα όργανα και δη στο ήπαρ. (Πίνακας 5). Υπάρχει ακόμα ο τύπος του μικτού εξωκρινούς ενδοκρινούς καρκινώματος (Πίνακας 5, Εικ. 30). Οι όγκοι αυτοί είναι επιθηλιακοί όγκοι που έχουν κύρια εξωκρινή παγκρεατική προέλευση αλλά και κατά το 1/3 ενδοκρινή αντίστοιχη. Οι όγκοι αυτοί είναι πολύ φτωχά διαφοροποιημένοι και πολλές φορές κατατάσσονται λανθασμένα ως παγκρεατικός καρκίνος, όμως η συμπεριφορά τους είναι αυτή των εξωκρινών νεοπλασμάτων (πορογενούς η κυψελιδικής προέλευσης) και εκεί εξετάζονται. Οι όγκοι αυτοί είναι πολύ επιθετικοί και για την διάγνωση και κατάταξη τους χρειάζεται ανοσοϊστοχημεία για να αποκαλυφθεί ο νευροενδοκρινής φαινότυπος τους. Οι μικτοί ενδοκρινείς και εξωκρινείς όγκοι είναι σπάνιοι και τα ενδοκρινή κύτταρα είναι μη λειτουργικά εκτός από την περίπτωση των παγκρεατοβλαστωμάτων¹⁵².

Η ταξινόμηση αυτή δεν ήταν τέλεια, και για αυτό ήρθε η πιο πρόσφατη του 2010 ταξινόμηση της WHO¹⁵³ (Πίνακας 5, Εικ.30), που ικανοποιεί καλυτέρα τις ανάγκες μας και ελπίζουμε ότι στο μέλλον θα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες όπως η αγγειογενετική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων και άλλες που μπορεί να αποδειχθούν πιο χρήσιμες και να βοηθήσουν στον καθορισμό της πρόγνωσης, της βιολογικής συμπεριφοράς και να προβλέπουν την απάντηση στη θεραπεία. Ακόμα πιο πρόσφατα το 2017 η WHO τροποποίησε την ταξινόμηση των NETs ακόμα καλυτέρα (Πίνακας 6, Εικ. 31, 32) και μάλλον πρέπει να αναμένουμε και μια νέα ταξινόμηση σε μερικά χρόνια.

των GEP-NETS που ενσωματωνουν και τη οιαφοροποιηση των ογκων.						
Ταξινόμηση των GEP-NETs						
WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010				
Καρκινοειδή	1. Καλά διαφοροποιημένος	1. Νευροενδοκρινής όγκος				
	Νευροενδοκρινής όγκος	γαστρεντερικού G1				
	(WDET)	(καρκινοειδές)				
	2. Καλά διαφοροποιημένο	2. Νευροενδοκρινής όγκος				
	Νευροενδοκρινές	G2				
	καρκίνωμα (WDEC)	3. Νευροενδοκρινές				
	3. Λίγο διαφοροποιημένο	καρκίνωμα (μέγαλο- και				

Πίνακας 5. Σύγκριση των πρόσφατων με τα προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης των GEP-NETS που ενσωματώνουν και τη διαφοροποίηση των όγκων.

	Νουοοενδοκοινές	μικοοκμτταρικού τύπου)			
	Νευρυενουκρινες	μικροκοτιαρικού τοπου			
	καρκίνωμα (PDEC)	(G3)			
Βλεννοκαρκινοειδή	Μικτό καρκίνωμα	4. Μικτό			
	εξωκρινών- ενδοκρινών	αδενονευροενδοκρινικό			
	αδένων (MEEC)	καρκίνωμα (MANEC)			
Μικτός τύπος					
καρκινοειδούς					
αδενοκαρκινώματος					
Ψευδονεοπλασματικές	Βλάβες ομοιάζουσες με	5. Υπερπλαστικές βλάβες			
βλάβες	νεοπλάσματα (Tumor like	και προκακοήθειες			
	lesions, TLL)				
Ιστολογική διαβάθμιση των	GEP-NETS				
Βαθμού 1 (G1)	Βαθμού 2 (G2)	Βαθμού 3 (G3)			
Μιτωτική μέτρηση, <2 ανά	Μιτωτική μέτρηση 2-20	Μιτωτική μέτρηση > 20 ανά			
10 HPF	ανά HPF	HPF			
≤ 2 Ki-67 LI	3-20% Ki-67 LI	20% Ki-67 LI			
HPF: high power fields, LI: labeling index					

Evolution of World Health Organization classification of neuroendocrine tumors						
WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010				
 Carcinoid Mucocarcinoid Mixed forms carcinoid- adenocarcinoma Pseudotumor lesions 	 Well-differentiated endocrine tumor Well-differentiated endocrine carcinoma Poorly differentiated endocrine carcinoma Mixed exocrine-endocrine carcinoma Tumorlike lesions 	 NET G1 NET G2^a NEC G3 (large cell or small cell) Mixed adenoneuroendocrine carcinoma Hyperplastic and preneoplastic lesions 				

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

Εικόνα 30: Κατάταξη των pNET σύμφωνα με την WHO (ΠΟΥ) του 2010. Τα G1/G2 NETs είναι εξ ορισμού καλά διαφοροποιημένα. Από ^{25, 153}.

Πίνακας 6: Ιστολογική διαβάθμιση των GEP-NENS (grade) WHO 2017 ¹⁴									
Βαθμού, (grade 1) (G1)			Βαθμού, (grade) 2 (G2)		Βαθμού, (grade) 3 (G3)				
•	Μιτωτική	μέτρηση	<2	•	Μιτωτική	μέτρηση	2-20	•	Μιτωτική μέτρηση > 20 ανά
	ανά 10 HPF				ανά 10 HPF	:			10 HPF
•	< 3% Ki-67			•	3-20% Ki-67	7		•	> 20% Ki-67

HPF: high power fields, G, grade. Για την WHO 2010 το 3% cut-off value ήταν 2% ^{154, 155}.

WHO 2000 GI	WHO 20	000 Appendix	WHO 2004	Pancreas	WHO 2010 GEP	WHO 2017 Pancreas
Well-differentiated endocrine tumour Benign: limited to mucosa and submucosa, with angioinvasion, ≤' in size (for stoma and small intestir ≤2 cm in size (cc and rectum) Uncertain behavio limited to mucos and submucosa to angioinvasion an >1 cm (stomach small intestine), >2 cm in size (cc rectum)	Well-diff endocrin Benigr appe out (with 1 cm into ach with ne), ≤2 c olon Uncer limit ur: with a >2 c with d/or and	ferentiated the tumour in: limited to the endix wall nout extension mesoappendix) out angioinvasi m in size tain behaviour: ed to subserosa angioinvasion m in size	Well-differen endocrine tur e Benign: cont the pancre without an on, operineu on, <2 cm in d ~2% Ki-67 a Uncertain be or confined to and ≥1 of features: ≥ diameter, 2 10 HPF, >2 positive ce angioinvas invasion	tiated mour fined to as, igioinvasion, ral invasion, liameter, 2 D HPF and / positive cells shaviour: o pancreas following 2 cm in 2-10 mitoses/ 2% K1-67 Ils, ion, perineural	NET G1 <2 mitoses/10 HPF and/or <2% Ki-67 index	NET G1 <2 mitoses/10 HPF and/or <3% Ki-67 index
Nell-differentiated Indocrine carcinoma Invasion beyond submucosa or metastatic disease	Well-diff endocrin Invasio mesoa metas	ferentiated le carcinoma n of appendix and/o tatic disease	Well-differen endocrine ca Gross local or or metastat	tiated rcinoma invasion and/ ic 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
Yoorly differentiated	Poorly d endocrin	ifferentiated e carcinoma	Poorly differe endocrine ca >10 mitoses	entiated rcinoma /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
Classification 5	systems for NFTs					NEC/neuroendocrine carcinoma G3 (large cell or small cell type) >20 mitoses/10 HPF and/or >20% Ki-67
Classification System	Categories					
Williams, 1963 [7]	Foregut: lungs, thymu	s. stomach. N	lidgut: jejunum, ileum, apr	endix, and proximal large	bowel.	Hindgut: distal colon and rectum.
AJCC TNM, 2006 [8, 9]	and duodenum. Stomach, small intestin and rectum	ne, colon				
	Stag	e	Tumor size an	d localization	Lymph node involvement	Distant metastasis
	I IIa	Т	2		N0	M0
	IIb	Т	3			
	Illa	Т	4			
	IIID	А	any f		NI Any N	MI
	Pancreas				any of	
	0	Т	is			M0
	I IIa	Т	1 2			
	IIb	т	- 3			
	IIIa	т	4			
	ШЬ	А	any T		NI	
WHO, 2010 [10]	IV Well-differentiated, lov 1 (G1): Mitotic count <2 per 10 (hpt) and/or	w-grade NET grade W N 0 high-power fields K	Well-differentiated, intermediate-grade grade 2 (G2): Mitotic count: 2–20 per 10 hpf and/or s Ki-67 index of 3–20%		Any N Poorly differentiated, high-NE0 grade 3 (G3): Mitotic count >20 per 10 hpf and/or	M1 Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
WHO, 2017 [11]	Ki-67 index ≤2% Well-differentiated NE Mitotic count <2 per I Ki-67 index <3%	T G1: W 0 hpf and/or N K	Vell-differentiated NET G2: fitotic count: 2–20 per 10 hpf and/or ii-67 index of 3–20%	Well-differentiated NET G3: Mitotic count >20 per 10 hpf and/or Ki-67 index >20%	Ki-67 index >20% Poorly differentiated NEC G3: - Small cell type - Large cell type Mitotic count >20 per 10 hpf and/or - Ki-67 index >20%	Mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm (MiNEN)

WHO classification systems of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs)

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

Εικόνα 31: Οι ταξινομήσεις της WHO για τα GEP-NENs διαχρονικά. [7] ¹⁵⁶, [8, 9] ^{157, 158}, [10] ¹⁵⁴, [11] ¹⁴. Από ^{159, 160}.

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	

Εικονα 32: Η ταξινόμιση της WHO 2017. Από Günter Klöppel Dept of Pathology, Consultation center for Pancreatic und Endocrine Tumors. Institut für Pathologie, Technische Universität München, Germany.

Κλινική εικόνα

Η συμπτωματολογία των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος είναι αποτέλεσμα:

- 1. των ορμονών που αυτοί παράγουν
- 2. των πιεστικών φαινομένων που προκαλεί η τοπική ανάπτυξή τους
- 3. των μεταστάσεων που αναπτύσσονται στην πορεία της νόσου^{1,161}

Υπάρχουν 10 διαφορετικά, σχετικά συχνά στην σπανιότητα τους, αναγνωρισμένα pNETs, 9 εκ των οποίων συνδέονται με ένα κλινικό σύνδρομο ανάλογα με την ορμόνη που παράγουν (F-pNETs) (Εικ. 33). Σε αυτά ανήκουν το ινσουλίνωμα, τα γαστρίνωμα, γλουκαγόνωμα, VIPωμα, GRFωμα, ACTHωμα, σωματοστατίνωμα, pNETs που έχουν καρκινοειδές σύνδρομο (καρκινοειδή παγκρέατος) και μερικά pNETs που προκαλούν υπερασβεστιαιμία. Το 60-100% των NF-pNETs (ο 10^{ος} τύπος), εκκρίνουν διάφορα πεπτίδια όπως χρωμογρανίνη Α, NSE, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, γρελίνη, νευροτενσίνη, μοτιλίνη και πολλά άλλα (βλέπε γενικό μέρος), χωρίς να προκαλούν κανένα εμφανές κλινικό σύνδρομο.

Μερικά pNETs είναι μέρος 4 διαφορετικών κληρονομικών συνδρόμων: MEN1, νόσος von Hippel-Lindau (VHL), νόσος von Recklinghausen (Νευροϊνωμάτωση 1) και της οζώδους σκλήρυνσης (tuberous sclerosis)⁹¹ (Εικ. 28, 29). Τα pNETs σε αυτά τα σύνδρομα συχνά διαφέρουν στην κλινική εικόνα, την πρόγνωση και την θεραπεία από τα σποραδικά pNETs. Από αυτά τα σύνδρομα, το MEN1 είναι το σημαντικότερο κληρονομικό σύνδρομο με pNETs, διότι το 20-80% όλων των ασθενών με MEN1 αναπτύσσει ένα κλινικά σημαντικό pNET. Το σύνδρομο

MEN1 ανευρίσκεται στο 20-25% των ασθενών με γαστρίνωμα, στο 4% των ασθενών με ινσουλίνωμα, και λιγότερο από το 3% των ασθενών με άλλο pNETs. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με MEN1 έχουν πολυεστιακά, ασυμπτωματικά NF-pNETs, ενώ F-pNETs (λειτουργικά) έχουν λιγότερο από το 10% των ασθενών με MEN1^{91, 162}.

Παρόλο που θεωρητικά τα σύνδρομα που παράγονται από τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος ανήκουν σε όγκους που ανευρίσκονται στο πάγκρεας, συχνά ανευρίσκονται οι όγκοι αυτοί σε εξωπαγκρεατική θέση και ειδικά μέσα και γύρω από το δωδεκαδάκτυλο. Σχεδόν όλα τα ινσουλινώματα, γλυκαγονώματα και VIPώματα απαντώνται μέσα στο πάγκρεας, τα περισσότερα γαστρινώματα ανευρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο και μετά στο πάγκρεας αλλά και σε άλλες πιο σπάνιες θέσεις. Τα σωματοστατινώματα ανευρίσκονται κυρίως στο πάγκρεας και στην κεντρική νήστιδα αν και ασθενείς με νόσο του von Recklinghausen έχουν σωματοστατινώματα και γαστρινώματα στο δωδεκαδάκτυλο ¹⁶³. Ακόμη το 75% των γαστρινωμάτων, των ΡΡωμάτων, και των σωματοστατινωμάτων ανευρίσκονται επί τα δεξιά της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (AMA) στην κεφαλή του παγκρέατος, το δωδεκαδάκτυλο και τους περιπαγκρεατικούς ιστούς. Αντίθετα το 75% των γλουκαγονωμάτων ανευρίσκονται στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος αριστερά της ΑΜΑ ¹⁶⁴. Η ανατομική θέση των νεοπλασμάτων αυτών και ειδικά των γλουκαγονωμάτων ανταποκρίνεται στην κατανομή των ενδοκρινικών κυττάρων από τα οποία "προέρχονται" μέσα στο πάγκρεας.

Τα pNETs έχουν πολλά πρόσωπα και έτσι διαφέρουν πολύ στον τρόπο έναρξης, την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την ανατομική τους θέση και φυσικά στον βαθμό κακοήθειας. Με τον χρόνο ένας τέτοιος όγκος μπορεί να αλλάξει συμπεριφορά και να αλλάξουν και οι ορμόνες που εκκρίνει και να αλλάξει και η βιολογική του συμπεριφορά. Έτσι η εικόνα που έχουμε για την κλινική εμφάνιση γενικά μιας κατηγορίας νεοπλασμάτων είναι τόσο μεγάλη που διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και ακόμα διαφέρει και στον ίδιο τον ασθενή με την πάροδο του χρόνου. Έτσι ένας ασθενής μπορεί σήμερα να έχει ένα κλινικό σύνδρομο, και με την πάροδο του χρόνου ένα δεύτερο κλινικό σύνδρομο (ίδιος όγκος, άλλες ορμόνες) είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ^{103, 165-167}. Γενικά λοιπόν οι όγκοι χαρακτηρίζονται από τη κλινική εικόνα που παράγει η ορμόνη που υπερέχει στην έκκριση ενός όγκου, μια και ένας όγκος και ακόμη και ένα κύτταρο του όγκου μπορεί να παράγει πολλές διαφορετικές ορμόνες ^{32, 148, 165}. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της θεωρίας προέλευσης αυτών των κυττάρων από ανώριμα αρχέγονα κύτταρα ακόμα και προέλευση από τα κύτταρα των πόρων ¹⁶⁸. Μέχρι και το 40% των ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος παράγουν πολλές ορμόνες που όμως δεν προκαλούν όλες συμπτώματα ¹⁵².

Στα NF-pNETs περιλαμβάνονται όγκοι με ιστολογικά χαρακτηριστικά ενός pNET αλλά χωρίς ανίχνευση υψηλών επιπέδων στον όρο κάποιας λειτουργικής ορμόνης. Οι όγκοι αυτοί αποτελούν σήμερα τουλάχιστο το 50-80% όλων των PNETs ¹⁶⁹. Σε αυτή την κατηγορία ανήκαν μέχρι πρόσφατα PPώματα και αυτά που παράγουν νευροτενσίνη (neurotensinomas) που δεν προκαλούν κανένα σύνδρομο ¹⁷⁰⁻¹⁷² αλλά όλα αυτά θα τα δούμε πιο κάτω στις ειδικές κατηγορίες.

Ένα άλλο κοινό χαρακτηριστικό των pNETs τέλος είναι ότι κατά κανόνα μεθίστανται στους λεμφαδένες και κυρίως στο ήπαρ. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον έχει ότι σε περίπτωση μεταστατικής νόσου η κλινική πορεία είναι αρκετά βραδεία με παρατεταμένη επιβίωση, σε αντίθεση με άλλους όγκους όπου οι μεταστάσεις στο ήπαρ οδηγούν γρήγορα σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Από κλινικής πλευράς τα ποιο σπουδαία στάδια της διάγνωσης και θεραπείας των ενδοκρινών όγκων του παγκρέατος είναι ο εντοπισμός τους και η κατάλληλη χειρουργική θεραπεία. Αυτά σημειωτέο ότι έχουν αλλάξει τα τελευταία χρόνια και νομίζουμε ότι θα συνεχίζουν να αλλάζουν στις δεκαετίες που έρχονται.

Συχνά, λόγω του ότι τα κλινικά σύνδρομα που δημιουργούνται από τα pNETs δεν έχουν πολύ χαρακτηριστική κλινική εικόνα, η διάγνωση καθυστερεί με αποτέλεσμα ο όγκος να είναι ήδη αρκετά εκτεταμένος κατά την διάγνωσή του. Η κλινική εικόνα των 10 αυτών διαφορετικών τύπων θα περιγραφεί στα ειδικά κεφάλαια.

DNET	Syndrome Name	Primary Location(s)	Incidence (No. of New/100,000/y)	Malignancy (%)	Hormone-Causing Syndrome
unctional pNETs					
Gastrinoma	ZES	Pancreas (30%), duodenum (60%–70%), other (5%–10%)	0.5–1.5	60–90 (30–560)	Gastrin
Insulinoma	Insulinoma	Pancreas (100%)	1–3	5–15	Insulin
VIPoma	Vemer-Morrison, Pancreatic cholera, WDHA	Pancreas 85%–95%, other (neural, periganglionic, adrenal) (10%)	0.05–0.2	70–90	Vasoactive intestinal peptide
Glucagonoma	Glucagonoma	Pancreas (100%)	0.01-0.1	60-75	Glucagon
Somatostastinoma	Somatostastinoma	Pancreas (50%–60%), duodenal/ jejunal (40%–50%)	<0.1%, uncommon	40–60	Somatostatin
GRFoma	GRFoma	Pancreas (30%), lung (54%), jejunal (75%), other (adrenal, foregut, retroperitoneal) (13%)	Unknown	30–50	Growth hormone–releasing factor
ACTHoma	ACTHoma	4%–25% of all ectopic Cushing syndrome	<0.1%, uncommon	95	ACTH
PET causing carcinoid syndrome	PET causing carcinoid syndrome	Pancreas (100%) (<1% of all carcinoid syndrome)	Uncommon (<50 cases)	60–90	Serotonin, tachykinins
PET causing hypercalcemia	PTHrPoma	Pancreas (100%)	<0.1%, uncommon	>85	PTHrP, other unknown
IF pNET	PPomas NF-PET	Pancreas (100%)	1–5	60–90	None secrete pancreatic polypeptide (PP) (60%–85%), chromogranin A but cause no symptoms

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; GRF, growth hormone releasing factor; pNET, pancreatic neuroendocrine tumor subtypes and syndromes; PP, pancreatic polypeptide; PPoma-pNET, secreting pancreatic polypeptide; PTHrP, parathyroid hormone-related peptide; WDHA, watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria.

Εικόνα 33: Τα πιο συχνά pNETs και τα αντίστοιχα σύνδρομα. Από²⁵.

Διάγνωση (βλέπε γενικό μέρος)

Η διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος περιλαμβάνει:

- 1. την αναγνώριση του κλινικού συνδρόμου που προκαλούν
- την ανίχνευση στο περιφερικό αίμα της αντίστοιχης ορμόνης και των ειδικών καρκινικών δεικτών
- 3. την ανατομική εντόπιση του όγκου.

Η εντόπιση του όγκου δεν είναι πάντα εύκολη σε F-pNETs, και σε αυτό θα αναφερθούμε διεξοδικά στα ειδικά κεφάλαια.

Η διάγνωση των pNETs συχνά καθυστερεί για μήνες έως χρόνια, λαμβάνοντας υπόψη την ήπια φυσική ιστορία των όγκων αυτών και τα σχετικά μη ειδικά συμπτώματα, ακόμα και για ασθενείς με λειτουργικούς όγκους. Περίπου το 60-70% των ασθενών έχουν μεταστατική νόσο στην διάγνωση, που συνήθως εντοπίζεται στο ήπαρ και λιγότερο συχνά στα οστά ¹⁷³, με εξαίρεση τα ινσουλινώματα, όπου λιγότερο από το 10% θεωρούνται κακοήθη (Εικ. 31).

Βιοχημική διάγνωση των GEP-NETs

Αρκετοί καρκινικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την θεραπεία GEP-NETs και χωρίζονται στους γενικούς (μη ειδική, που βρίσκονται σε όλα τα NETs), και στους ειδικούς ^{174, 175} (Εικ. 34). Κυρίαρχες εδώ είναι οι γρανίνες και συγκεκριμένα η χρωμογρανίνη Α (CgA).

General and tumour specific markers of neuroendocrine differentiation.

General markers	Tumour specific markers
1. Chromogranins	1. Carcinoid tumours
 Chromogranin A Chromogranin B Secretogranin II Secretogranin III (1B1075) Secretogranin IV (HISL-19) 	 24 h Urine 5-hydroxyindole acetic acid 24 h Urine 5-hydroxy-tryptophan Plasma serotonin Insulinoma
 Secretogranin V (7B2) Secretogranin VI (NESP55) 	 Fasting insulin Fasting pro-insulin
 Neuron Specific Enolase Pancreatic polypeptide Chorionic gonadotrophin 	3. Gastrinoma ○ Fasting/stimulated gastrin
	4. Glucagonoma
	 Fasting glucagon
	5. VIP-oma
	\bigcirc Fasting vasoactive intestinal peptide
	6. Somatostatinoma
	○ Fasting somatostatin

Εικόνα 34: Βιοχημικοί δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης. Από ¹⁷⁵.

Βιοψία, Ανοσοϊστοχημεία και Καρκινικοί δείκτες

Η διάγνωση των pNETs στηρίζεται στη θετική αξιολόγηση των δεικτών της νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης στον ορό του αίματος και κυρίως στην ανοσοϊστοχημεία στα ιστολογικά παρασκευάσματα. Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι οι γενικοί νευροενδοκρινείς δείκτες (ανευρίσκονται σε όλα τα νευροενδοκρινή κύτταρα), και ανευρίσκονται είτε στο κυτταρόπλασμα όπως η ενολάση των νευρώνων (NSE) και το γονιδιακό πρωτεϊνικό προϊόν 9,5 (PGP 9,5), είτε στα εκκριτικά κοκκία (κυτταρόπλασμα) όπως η χρωμογρανίνη Α είτε στην κυτταρική μεμβράνη όπως η συναπτοφυσίνη¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Μερικές από αυτές όπως η χρωμογρανίνη Α, η NSE, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και η χοριακή γοναδοτροπίνη χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες στον ορό του αίματος¹⁷⁵. Οι γενικοί δείκτες είναι περίπου αυτοί που περιγράφουμε πιο κάτω (Εικ. 35-37, 38) και οι ειδικοί δείκτες θα αναλυθούν σε κάθε όγκο.

- Η χρωμογρανίνη Α (Εικ. 35, 36)
 - Θεωρείται ο ακριβέστερος γενικός (βιοχημικός δείκτης και ανοσοϊστοχημικός) στη διάγνωση των NET^{10, 30, 180, 181} και η ευαισθησία της ειδικά για τα λειτουργικά pNETs ήταν 96% και για τα μη λειτουργικά 75% ¹⁸². Έτσι οι όγκοι αυτοί ιστολογικά χαρακτηρίζονται από την παρουσία νευροεκκριτικών κοκκίων τα οποία δίνουν θετική τη χρώση χρωμογρανίνης Α. κάτι που αποτελεί και μέθοδο ιστολονικής ανίχνευσης τους ^{103, 182}. Η CgA είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο matrix των μεγάλων εκκριτικών κοκκίων (> 80 nm), και σε αντίθεση με την συναπτοφυσίνη, είναι ανομοιογενώς κατανεμημένη στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων των όγκων ή ακόμα και μπορεί να μην υπάρχει, δεδομένου ότι η έκφρασή της εξαρτάται από τον αριθμό των νευροεκκριτικών κόκκων που είναι παρόντες στα κύτταρα και τον τύπο του κυττάρου των όγκων. Οι χρωμογρανίνες είναι υδατοδιαλυτές όξινες γλυκοπρωτεΐνες που είναι παρόντες σχεδόν σε όλους τους ενδοκρινείς ή νευρικούς ιστούς ¹⁶⁹. Τα επίπεδα πλάσματος χρωμογρανίνης A (CgA) βρίσκονται υψηλά επίπεδα σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με διάφορα PNETs ¹⁸², χωρίς αυτά τα επίπεδα να είναι σίνουρο ότι συμπεριφέρονται ως δείκτες κακοηθείας όπως είχε παλαιότερα προταθεί ^{10, 103, 183, 184}. Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) έχει προταθεί επίσης για να διαδραματίσει αυτόν τον ρόλο, αλλά δεν χρησιμοποιείται λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, που έχει (54% και 57%) αντίστοιχα στα pNETs. Ο συνδυασμός και των δυο αυτών πεπτιδίων για τα pNETs και για τα NF-pNETs συγκριτικά μα την χρωμογρανίνη μας δίνει ευαισθησία που ανέρχεται στο 95% vs. 75% ¹⁸⁵.
 - b. Υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις στις οποίες θα μπορούσε οι μετρήσεις της CgA να είναι παραπλανητικές (ψευδώς αυξημένα επίπεδα)¹⁸⁶. Τέτοιες είναι τα νοσήματα που συνδέονται με αχλωρυδρία όπως η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα (τύπου Α) 187, και η θεραπεία με αντι-εκκριτικά φάρμακα, ειδικά αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ, PPIs). Οι καταστάσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα χρόνια ανύψωση των επιπέδων γαστρίνης, που με τη σειρά της προκαλεί υπερπλασία των enterochromaffin κυττάρων (ECL) του στομάχου, που είναι ικανά να εκκρίνουν CgA^{188, 189}. Άλλα νοσήματα που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CgA είναι νεφρική ανεπάρκεια και οφείλεται σε μειωμένη νεφρική κάθαρση της CgA, καθώς και η θεραπεία με στεροειδή ή γλυκοκορτικοειδών λόγω αυξημένης ρύθμισης (up-regulation) του mRNA της CgA ¹⁷⁵. Άλλες λιγότερο συχνές αιτίες ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι νόσος του Πάρκινσον, η χωρίς θεραπεία υπέρταση, η εγκυμοσύνη και την παρουσία ετεροφυλικών αντισωμάτων που μπορεί να παρέμβουν στην διαδικασία της μέτρησης. Χαμηλά επίπεδα CgA μπορεί να παρατηρηθούν σε φτωχά διαφοροποιημένα όγκους που έχασαν την ικανότητα να παράγουν CgA. Σε τέτοιες περιπτώσεις άλλοι καρκινικοί δείκτες, όπως η

NSE μπορεί να είναι χρήσιμες ¹⁹⁰. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι τα επίπεδα παγκρεαστατίνης (pancreastatin) δεν αλλάζουν με τη χρόνια χρήση PPIs ¹⁸⁷.

- 2. Συναπτοφυσίνη (Synaptophysin) (Εικ. 37)
 - a. Η συναπτοφυσίνη, είναι μια πρωτεΐνη της μεμβράνης των μικρών κύστεων (εκκριτικών κοκκίων, διαμέτρου 40 – 80 nm) που ανευρίσκεται σε όλα τα κανονικά και νεοπλασματικά νευροενδοκρινικά κύτταρα, και εκφράζεται διάχυτα στο κυτταρόπλασμα των όλων των NETs και είναι ένας πολύ καλός ανοσοϊστοχημικός δείκτης και όχι δείκτης του ορού ¹⁹¹.
- 3. Neuron-Specific Enolase (NSE)
 - a. Η NSE είναι το ειδικό για τους νευρώνες ισομερές του γλυκολυτικού ενζύμου 2-phospho-Dglycerate hydrolyase ή enolase, η οποία εκφράζεται σε νευρώνες και νευροενδοκρινικά κύτταρα. Τα επίπεδα του ορού για NSE είναι συχνά αυξημένα σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) και σε 30-50% των ασθενών με νευροενδοκρινικούς όγκους, ιδίως αυτών με πτωχή διαφοροποίηση ¹⁸¹ (βιοχημικός δείκτης). Σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι αυξημένα τα επίπεδα της NSE παρά τα φυσιολογικά επίπεδα CgA. Μεταξύ υγιών ατόμων η NSE εμφανίζει χαμηλή βιολογική μεταβολή ¹⁷⁵, και ως ένας διαγνωστικός δείκτη έχει πολύ καλή ευαισθησία στην μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) ¹⁷⁵. Στα NETs, η ευαισθησία της NSE βελτιώνεται όταν συνδυάζεται με την μέτρηση της CgA ¹⁷⁵. Ως προγνωστικός δείκτης, η NSE συσχετίζεται ελάχιστα με το μέγεθος του όγκου, αν και με μια χαμηλότερη εξειδίκευση από την CgA ¹⁷⁵. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει τη χρήση της NSE ως ένα πρώιμο δείκτη απάντησης στη θεραπεία με αναστολείς mTOR ¹⁹².
- 4. Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (Pancreatic polypeptide)
 - Το Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) είναι ένα 36 ολιγοπεπτίδιο, που εκκρίνεται από τα PP κύτταρα των νησιδίων του Langerhans που βρίσκονται κυρίως στην κεφαλή του παγκρέατος και του βλεννογόνου του εντέρου. Το PP ανήκει στην ίδια οικογένεια με το πεπτίδιο τυροσίνητυροσίνη (PYY) και το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και η κύρια λειτουργία είναι η ρύθμιση της έγκρισης του παγκρέατος και του ΓΕΣ (ενδοκρινούς και εξωκρινούς), καθώς και επίπεδα του ηπατικού γλυκογόνου 175. Η έκκριση του ΡΡ προάγετε από την λήψη τροφής (οκτώ έως δέκα φορές, ιδιαίτερα πρωτεϊνούχων γευμάτων), την άσκηση, και την οξεία υπογλυκαιμία, και μειούται από την σωματοστατίνη και την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης ¹⁹³. Στην ενδοκρινική ογκολογία το PP χρησιμοποιείται ως γενικός δείκτης νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης, χρήσιμο κυρίως στη διάγνωση των pNETs, είναι δε συχνά αυξημένο σε μεταστατική νόσο, και έχει μια συνολική ευαισθησία περίπου 50-80%¹⁹⁴ και με πολύ καλή συσχέτιση και την ανεύρεση ΡΡ στην ανοσοϊστοχημεία 195 (βιοχημικός και ανοσοϊστοχημικός δείκτης). Ψευδώς αυξημένα επίπεδα PP βρίσκονται σε

περιπτώσεις υπερβολικής διάρροιας, κατάχρηση καθαρτικών, αυξημένη ηλικία, φλεγμονώδεις διεργασίες στο έντερο και στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹⁹⁴.

- 5. Χοριακή γοναδοτροπίνη (Human Chorionic Gonadotrophin)
 - a. Η hCG είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθενται από τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αποτελείται από μια άλφα και μια βήτα υπομονάδα. Η βήτα υπομονάδα είναι ειδική για την hCG, ότι η άλφα υπομονάδα είναι πανομοιότυπα για την hCG, την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και την θυρεοτροπίνη (TSH). Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως στερούνται τον πλήρη μηχανισμό σύνδεσης των άλφα και βήτα υπομονάδων στις σχετικά άθικτες ορμόνες, και άλφα υπομονάδες συχνά εκκρίνονται από την υπόφυση και τους νευροενδοκρινείς όγκους. Οι βήτα υπομονάδες έχουν βρεθεί να είναι αυξημένες σε ασθενείς με pNETs και δείχνουν κακή πρόγνωση¹⁹⁶. Η κλινική χρησιμότητα αυτών των ενώσεων ως δείκτες για pNETs είναι περιοσισότερο ευαίσθητη και ειδική ^{175, 196} (βιοχημικός δείκτης κυρίως).

Η νευροενδροκρινική εκκριτική πρωτεΐνη -55 (NESP-55) μια άλλη προσθήκη στην ανοσοϊστοχημεία των NETs. Εντοπίζεται κυρίως στα εκκριτικά κοκκία των NE κυττάρων (είναι μέλος της οικογενείας της χρωμογρανίνης)¹⁹⁷, φαίνεται να είναι ειδική για τα pNETs και τα φαιοχρωμοκυττώματα επειδή τα si-NETs είναι αρνητικά για το NESP-55 αλλά είναι θετικά για χρωμογρανίνη Α¹⁹⁷. Αυτή η παρατήρηση βοηθά στον εντοπισμό των μικρών pNETs.

Αρκετά πρόσφατα, μια νέα γαστρεντερική ορμόνη η γρελίνη (ghrelin) που παράγεται από τα ανθρώπινα γαστρικά X-like νευροενδοκρινή κύτταρα και που έντονα διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) έχει ανιχνευθεί στα pNETs. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να εκφράζουν γρελίνη και υποδοχείς γρελίνης αλλά δεν έχει ακόμη παρατηρηθεί σαφές κλινικό σύνδρομο υπερπαραγωγής αυτής της ορμόνης ¹⁹⁸. Ο ρόλος της γρελίνης ίσως αποδειχθεί βοηθητικός στο μέλλον ¹⁹⁹⁻²⁰¹. Φυσικά ο εντοπισμός τέτοιων ουσιών συνεχώς προχωρά (πχ. secretagogin, Chromogranins B, και C, Prohormone convertases PC1/3 και PC2, Synaptic vesicle protein 2 (SV2), VMATs, VAMPs, Synaptotagmins, Neuropilin-2, Somatostatin receptors, L1 και άλλοι ²⁰²⁻²⁰⁴).

Συνοπτικά λοιπόν τα ΝΕ κύτταρα του ΓΕΣ χαρακτηρίζονται από νευροενδοκρινικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων της συναπτοφυσίνης, της χρωμογρανίνης Α, των CD56/NCAM1, Leu7/ B3GAT1, PGP9.5, και φυσικά την NSE, κα.

Η συναπτοφυσίνη θεωρείται ο πιο ευαίσθητος ανοσοϊστοχημικός νευροενδοκρινικός δείκτης, ενώ η χρωμογρανίνη Α είναι ίσως ο πιο ειδικός. Ως εκ τούτου, μόνο η συναπτοφυσίνη και η χρωμογρανίνη Α συνιστώνται για χρήση στην καθημερινή πρακτική. Οι άλλοι νευροενδοκρινικοί δείκτες, όπως οι CD56/NCAM1, Leu7 και η NSE κλπ., δεν συνιστώνται λόγω της χαμηλής ειδικότητας τους ^{205, 206}. Η απουσία έκφρασης ενός εκ των δυο αυτών κυριάρχων δεικτών στην ανοσοϊστοχημεία στην βιοψία θέτει σε αμφιβολία την διάγνωση «GEP-NET». Οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες BCL2, RB, και p53 μπορεί να είναι χρήσιμοι σε ορισμένες καταστάσεις ειδικά δε για τον διαχωρισμό καλά διαφοροποιημένων NETs από φτωχά διαφοροποιημένα NECs ^{84, 205} (Εικ. 39).

Circulating Tumor Markers:

Chromogranin A* (in 70%-90% increased in metast. NET)

- Pancreatic Polypeptide, PP (in 40%-55 % elevated);
- a-HCG, β-HCG
 (in ~ 30% elevated)
- Neuron specific enolase (NSE) (in ~33% elevated)

*The height of Chromogranin A level correlates with tumor load, an increase over time indicates tumor progression

Εικόνα 35: Κυκλοφορούντες δείκτες ΝΕ νεοπλασίας

Role of CgA IHC in the Diagnosis of NET

Benefits:

 Can be detected in the secretory granules of most NET both symptomatic and asymptomatic

Limitations:

- Many NET of the large bowel and some of the appendix primarily secrete CgB
- CgA may be negative in poorly differentiated NET



Prognostic Value of CgA:



CgA correlates with hepatic tumor load Heigher CgA levels indicate lower survival

Εικόνα 36: Ο ρόλος της χρωμογρανίνης σε ΝΕ όγκους. Τροποποιημένη από ^{207, 208}.

Role of Synaptophysin IHC in the Diagnosis of NET

Benefits:

- Expressed independently of secretory granules
- Useful in identifying poorly granulated and poorly differentiated NET that may not exhibit CgA staining

Limitations:

 Expression is not limited to neuroendocrine cells





Εικόνα 37: Ο ρόλος της συναπτοφυσίνης σε ΝΕ όγκους. Τροποποιημένη ²⁰⁹.

Tumour marker	GI-NET	pNET
Plasma markers		
Chromogranin A (CgA)	х	Х
Chromogranin B (CgB)	х	Х
Neuron-specific enolase (NSE)	х	Х
Pancreatic polypeptide	х	Х
a subunit of glycoprotein hormones	х	Х
НССВ	х	Х
Gastrin		Х
Glucagon		Х
Insulin		Х
Proinsulin		Х
Somatostatin		Х
Ghrelin	х	
Substance P	X	Х
Neuropeptide K (NPK)	X	
Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)		х
Calcitonin		X
Urinary markers		
5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA)	х	
Tele-methylimidazoleacetic acid (MelmII)		Х

GI-NET, gastrointestinal NET.

Εικόνα 38: Οι γενικοί και ειδικοί βιοδείκτες σε GEP-NETs. Από ¹⁷⁴.

Musts and options for assessing a biopsy specimen containing a tumor with features of a well- or poorly-differentiated GEP-NET

Must

Immunostaining for neuroendocrine markers

Synaptophysin and chromogranin

Immunostaining for proliferation marker

Ki67/MIB1

Optional

Immunostaining for hormones such as insulin, gastrin, serotonin and others

Because of hormonal symptoms, liver metastases of an unknown primary or follow-up of a tumor with a hormonal syndrome

Immunostaining for somatostatin receptor (i.e. SSTR2) Because of diagnostic/therapeutical tumor management

Immunostaining for vessel markers angioinvasion

Because of angioinvasion

Εικόνα 39: Βασικές εξετάσεις στην βιοψία (ανοσοϊστοχημεία) ενός GEP-NET². Από ¹⁹¹.

Εντοπισμός των pNETs (Tumor Localization)

Ο εντοπισμός ενός pNET γίνεται κυρίαρχα με τις απεικονιστικές και μορφολειτουργικές εξετάσεις και με την ερευνητική λαπαροτομία όταν πρόκειται για τα μικρά F-pNETs που προκαλούν κάποιο σύνδρομο και όχι για τα μεγάλα NF-pNETs.

Ακτινολογικές και μορφολειτουργικές απεικονίσεις (Πίνακας 7)

Τα pNETs, είναι όπως έχουμε πει υπεύθυνα για κλινικά σύνδρομα λόγω της υπερπαραγωγής ορμονών και πεπτιδίων. Για τα σύνδρομα αυτά αναφερθήκαμε ήδη (Πίνακας 1, Εικ. 33) και είναι τουλάχιστον 9. Η συνήθης μεθοδολογία που ακολουθούμε στην διάγνωση, είναι αύτη που αναφέρθηκε πολλαπλώς σε αλλα μέρη του βιβλίου αυτού. Όμως ο ακριβής εντοπισμός κάποιου μικρού F-pNET είναι αρκετά δύσκολη υπόθεση και απαιτεί μια ιδιαίτερη

² The application of neuron-specific enolase (NSE) and other markers such as CD56 (i.e. NCAM) and PGP9.5 for the recognition of GEP-NETs is discouraged. Aπό 191. 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, 191. Ibid.

μεθοδολογία που καμιά φορά είναι πολύπλοκη, πανάκριβη και πολλές φορές αποτυγχάνει όταν ο όγκος είναι μικρός (< 1 cm).

Πρόσφατα, διάφορες μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχετική χρησιμότητα των διαθέσιμων σήμερα τεχνικών και έχουν βοηθήσει να καθιερωθεί ένας συστηματικός απεικονιστικός έλεγχος. Εκείνο που πρέπει να καταλάβουμε είναι ότι τις περισσότερες φορές δεν αρκεί η μια ή η άλλη εξέταση αλλά πολλές διαφορετικές εξετάσεις μπορεί να είναι αναγκαίες για τον εντοπισμό δυνητικά πολύ μικρών πρωτοπαθών όγκων και να εντοπισθούν όλες τις τοποθεσίες της μεταστατικής νόσου για τη βελτιστοποίηση του προγραμματισμού της θεραπείας.

Εν συντομία μια και έχουμε περιγράψει εκτενώς τις απεικονιστικές εξετάσεις στα NETs και ειδικά στα pNETs, εκτός του απλού υπερηχογραφήματος, σε περιπτώσεις ευμεγεθών βλαβών (διαμέτρου πάνω από 1 cm), η αξονική τομογραφία (AT) διπλής φάσης, η μαγνητική τομογραφία και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) του παγκρέατος μας αποκαλύπτουν την αλλοίωση σε πολύ υψηλά ποσοστά και είναι η κυρίαρχες εξετάσεις στην διάγνωση και τον εντοπισμό των pNETs. Δεν ισχύει το ίδιο όμως και στις περιπτώσεις μικρότερων βλαβών. Εάν υπάρχει έντονη η υποψία νευροενδοκρινούς όγκου και οι παραπάνω απεικονιστικές εξετάσεις δεν καταδεικνύουν κάποια βλάβη μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη, και τέλος η εκλεκτική αγγειογραφία του κοιλιακού άξονα (μια και οι όγκοι αυτοί είναι ιδιαιτέρως αγγειοβριθείς) με η χωρίς εκλεκτική λήψη αίματος από τις ηπατικές φλέβες, ή την πυλαία φλέβα με διαδερμικά καθετηριασμό τους και ανίχνευση της αντίστοιχης ορμόνης.

Η οκτρεοτίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης (SSA) που δεσμεύεται από τους υποδοχείς 2 και 5 της φυσικής ορμόνης ⁴¹. Οι περισσότεροι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (εκτός από το ινσουλίνωμα) φέρουν τέτοιους υποδοχείς οπότε το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη (OctreoScan) και οι νεότερες τεχνικές αυτού, όπως το ⁶⁸Ga SSAs PET/CT μπορεί να αναδείξουν τους όγκους και να εντοπίσουν τυχών δευτεροπαθείς μεταστάσεις.

Πίνακας 7: Ευαισθησία των μελετών απεικόνισης για τον εντοπισμό των pNETs ¹⁰³					
Εξέταση	Ινσουλίνωμα	Άλλα pNETs			
		Πρωτοπαθής	Ηπατικές		
		εστία	μεταστάσεις		
Υπερηχογράφημα	30	22	44		
Αξονική τομογραφία	31	42	70		
Μαγνητική τομογραφία	10	27	80		
Αγγειογραφία	60	70	71		
Εκλεκτική λήψη πυλαίου			Δεν ισχύει		
φλεβικού αίματος (Portal Vein	80	71			
Sampling)					
 από πυλαία φλέβα (τώρα 	88	Δεν υπάρχουν			
από ηπατική φλέβα)		στοιχεία			
 μετά από έγχυση 					

ασβεστίου (τώρα από ηπατική φλέβα)			
Σπινθηρογράφημα με Οκτρεοτίδη (Somatostatin receptor scintigraphy, SRS)	54	70	93
Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS)	81	70	Δεν ισχύει
Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS)	89	91	Δεν υπάρχουν στοιχεία

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές.

 Τα αποτελέσματα για τα ινσουλινώματα παρουσιάζονται χωριστά επειδή είναι σχεδόν πάντα καλοήθη, μικρά και σχεδόν όλα εντός του παγκρέατος.

 Επειδή δεν υπάρχει καμία συστηματική μελέτη εντοπισμού των λιγότερο κοινών pNETs (εκτός από τα γαστρινώματα, τα ινσουλινώματα και τα μη λειτουργικά pNETs) και επειδή τα γαστρινώματα μοιάζουν πολύ με τα άλλα λιγότερο κοινά pNETs στη βιολογική συμπεριφορά και στα αποτελέσματα απεικόνισης, τα αποτελέσματα από τα γαστρινώματα κυρίως χρησιμοποιήθηκαν για να καθορισθούν οι τιμές στον πίνακα αυτόν για τα άλλα pNETs

AT, MRI

Η προεγχειρητική απεικόνιση και ο εντοπισμός είναι απαραίτητος πριν από την χειρουργική εκτομή των όγκων αυτών. Οι απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι η υπολογιστική τομογραφία (CT) (Εικ. 40, 41) και η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό γαδολίνιο (MRI) (Εικ. 42). Τα pNETs είναι συνήθως υπέρπυκνες (ενισχυόμενες) μάζες στην αρτηριακή φάση της εξέτασης (και οι πρωτοπαθείς και η μεταστατικές βλάβες) λόγω της αγγειοβρίθειας των όγκων αυτών και στην ΑΤ και την MRI (Εικ. 40, 41, 42). Τον ειδικό ρόλο όλων των απεικονιστικών εξετάσεων έχουμε ήδη συζητήσει εκτενώς στο γενικό μέρος του βιβλίου αυτού.

Η απλή ΑΤ και η απλή MRI εντοπίζει λιγότερο από 10% των pNET, διαμέτρου < 1 cm, 30-40% των όγκων 1-3 cm και περισσότερο από 50% των όγκων > 3 cm ^{103, 107, 108}. Η σύγχρονη AT (Dual-face helical CT) μπορεί να μας δώσει ευαισθησίες μέχρι και 92% ^{210, 211} αν και ο πλέον σύγχρονος τύπος AT (MDCT) θεωρείται ότι θα δώσει ακόμη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην AT ^{212, 213}. Η MRI (T1-weighted fat suppression images) έχει ευαισθησία μέχρι και 91% ^{5, 214, 215}. Η MRI θεωρείται πιο ευαίσθητη τεχνική για τον έλεγχο των οστικών και ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς με pNETs και συστήνεται και για τον έλεγχο της απάντησης στη θεραπεία. Μεταξύ των άλλων εξετάσεων η AT είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ως αρχική εξέταση λόγω της γενικής διαθεσιμότητάς της ¹⁰³.

Τα ινσουλινώματα όπως και τα γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου είναι συνήθως μικρά (< 1 cm) κατά την διάγνωση, σε αντίθεση με τα άλλα pNETs που είναι μεγάλα (> 4 cm) και παρουσιάζονται πολύ καθυστερημένα ²¹⁶⁻²¹⁸. Επιπλέον τα ινσουλινώματα, τα γλυκαγονώματα,

τα VIΡώματα και τα NF-PNETs στους ενηλίκους σχεδόν πάντα βρίσκονται στο πάγκρεας ενώ στα παιδιά τα VIΡώματα τα γαστρινώματα και τα σωματοστατινώματα εμφανίζονται συχνά εξωπαγκρεατικά.

Ακόμη και με τις συνεχείς βελτιώσεις στις διαγνωστικές εξετάσεις, ένας σημαντικός αριθμός (40-60%) μικρών πρωτοπαθών όγκων και ένα ποσοστό (5-30%) των ασθενών με μεταστατική νόσο στο ήπαρ δεν μπορούν να ανιχνευθούν σήμερα με τις κλασσικές μεθόδους απεικόνισης (υπερηχογράφημα, ελικοειδής ΑΤ, MRI). Πλέον εξελιγμένες μέθοδοι διάγνωσης και εντοπισμού των pNETs χρησιμοποιούνται σήμερα ^{45, 219-222} όπως το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη (OctreoScan, SRS) αλλά και το EUS και άλλες όπως θα δούμε παρακάτω, που και αυτές έχουν προβλήματα κυρίως χωρικής ανάλυσης, συνεπώς είναι δύσκολο για τους χειρουργούς να δημιουργήσουν mapping to surgery με αυτές τις εξετάσεις και έτσι στηριζόμεθα στις AT/MRI.

SRS

Τα περισσότερα pNETs (εκτός από τα ινσουλινώματα) εκφράζουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης (ειδικά των υποτύπων 2 και 5), στο σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης indium-111-labeled (SRS), που είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο εντοπισμού των όγκων αυτών ²²³⁻²²⁵, όπως είναι και ένα χρήσιμο εργαλείο για την καθοδήγηση των θεραπευτικών μας χειρισμών με ανάλογα σωματοστατίνης ²⁵ (Εικ.43-46).

Το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη (SRS)(¹¹¹In-DTPA-DPhe1 octreotide και το 123 Ι-Tyr3 octreotide (Demotate) (σεσημασμένο με ^{99m}Tc) χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πρά $ξn^{45}$. Το [¹¹¹In-DTPA-DPhe1]octreotide (OctreoScan) έχει το πλεονέκτημα της πιο μακροχρόνιας ημίσειας ζωής (2,8 ημέρες), επιτρέποντας καλύτερες εικόνες ^{45, 53} ενώ το δεύτερο σαν νεότερο παράγωγο έχει πιο γρήγορα αποτελέσματα (1 ώρα μετά την χορήγηση) 226, 227. Επιπλέον, εκκρίνεται πρώτιστα στα ούρα αντί της χολής, και έτσι οποία επιτρέπει στους όγκους στην άνω κοιλία να απεικονίζονται καλύτερα ⁴⁵. Έτσι οι όγκοι και οι μεταστάσεις τους που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης ^{53, 228} μπορεί να ανιχνευθούν με το SRS (77% των γαστρινωμάτων, 53% των ινσουλινωμάτων, 83% των NF-PNETs, το 100% των γλουκαγονωμάτων, και το 80% των VIΡωμάτων και φυσικά το 89% των ασθενών με καρκινοειδή του πεπτικού 228 (εικόνα 13). Έτσι διαδραματίζουν ρόλο στην σταδιοποίηση, την παρακολούθηση και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας 229. Η τεχνική single-photon emission CT (SPECT)²³⁰ και σε συνδυασμό με CT (SPECT/CT camera)²³¹, επιτρέπει πιο ακριβή ανατομικό εντοπισμό της πρόσληψης της οκτρεοτίδης ²³¹. Το ²²FDG-PET/CT χρησιμοποιείται ως μια συμπληρωματική τεχνική του SRS -SPECT/CT, που εμφανίζει φτωχή πρόσληψη σε φτωχά διαφοροποιημένα pNETs²³⁰.

Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 7, το SRS ήταν μέχρι πρόσφατα, η εξέταση με το υψηλότερο ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων για τα pNETs μια και το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος δεν εκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης ⁵³. Έτσι φαίνεται ότι από τις κλασσικές και μη επεμβατικές μεθόδους απεικόνισης έχει την μεγαλύτερη ευαισθησία ακόμα και αν συνδυασθούν όλες οι άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι απεικόνισης ²³² και φυσικά είναι η κύρια μέθοδος απεικόνισης της μεταστατικής νόσου (ήπαρ, οστά κλπ.) ^{228, 232, 233} (Πίνακας 7). Πρέπει όμως να γνωρίζουμε ότι έχει ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 12% ²³⁴. Έτσι λοιπόν λόγω της υψηλής ευαισθησίας του και της δυνατότητάς του να λάβει ολόσωμες εικόνες, το SRS

με ¹¹¹In-octreotide θεωρείται η αρχική εξέταση επιλογής για τα NET και τα PNETs. Η απεικόνιση με ¹²³I-MIBG έχει φτωχή ευαισθησία στον προσδιορισμό των PNETs και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί γενικά σε περιπτώσεις με αρνητικό SRS με ¹¹¹In-octreotide.

Πρόσφατες εξελίξεις στο sstr-PET/CT (δηλαδή PET με ανάλογα σωματοστατίνης με ⁶⁸Gallium) (DOTATOC, DOTANOC και DOTATATE) δείχνουν ότι το PET μπορεί ίσως να γίνει πιο ευαίσθητη μέθοδος από CT, MRI και το OctreoScan στην ανίχνευση των pNETs (100% vs. 75%) ^{235, 236} κάτι που όμως δεν το έχουμε δει ακόμα στην τρέχουσα κλινική πράξη. Όμως σύμφωνα με ακόμα πιο πρόσφατες εξελίξεις ειδικά για την κεφαλή του παγκρέατος και την αγκιστροειδή απόφυση δεικνύουν ότι οποιαδήποτε ορατή εστία με πρόσληψη στο πάγκρεας πρέπει να θεωρηθεί ως ύποπτη για κακοήθεια, ανεξάρτητα από τις ποσοτικές παραμέτρους (μετρήσεις SUV_{max}). Σε γενικές γραμμές, το sstr-PET/CT έχει σημαντικές επιπτώσεις στην προσέγγιση των ασθενών με pNETs που οδηγούν σε μια αλλαγή στις θεραπευτικές μας αποφάσεις στο 1/3 περίπου των ασθενών. Ως εκ τούτου, η προσεκτική παρακολούθηση με ⁶⁸Ga-sstr-PET/CT είναι υποχρεωτική αν παρατηρείται κάποια πρόσληψη στο κεφαλή, τον ισθμό και την αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος ²³⁷. Δυστυχώς τέτοια data δεν υπάρχει ακόμα για το περιφερικό πάγκρεας. Νεότερα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιώντας Τς με ΤΟC, ΤΑΤΕ, ΝΟC είναι καλές εναλλακτικές λύσεις για όταν το 68Ga δεν είναι διαθέσιμο, οπότε πολλές φορές ο συνδυασμός SRS και PET/CT είναι πολύ βοηθητικός ²³⁸ (Εικ. 44-46). Η κλασσική ¹⁸F PET-CT είναι πολύ χρήσιμη εξέταση για τα G3 pNETs και τα pNECs (Εικ. 47, 48). EUS

Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν ότι EUS είναι μια ευαίσθητη μέθοδος για των ανίχνευση των pNETs ^{183, 232, 239} και θα λέγαμε ότι είναι ευαίσθητο όσο και οι μέθοδοι καθετηριασμού, με ανίχνευση βλαβών μέχρι και 5 mm ²⁴⁰. Το EUS είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο για τον προσδιορισμό των pNETs μέσα στο πάγκρεας (> 85%) και σε μερικές μελέτες, ειδικά για τα ινσουλινώματα, είναι σαφώς πιο ευαίσθητο από το SRS. Αν και υπάρχει ένα πιθανό τυφλό σημείο στις πύλες του σπληνός θεωρείται ότι η εξέταση αυτή ανιχνεύει όλους τους όγκους που απεικονίστηκαν από οποιοδήποτε άλλη συμβατική τεχνική (εκτός του SRS με ¹¹¹In-octreotide), πράγμα που θέτει υπό (κατά κάποιο τρόπο) αμφισβήτηση την ανάγκη για τις άλλες μορφές απεικόνισης ²⁴¹⁻ ²⁴⁴. Σύμφωνα με μια μελέτη έχει ευαισθησία 93% και ειδικότητα 95% στον εντοπισμό των ενδοπαγκρεατικών βλαβών ²⁴⁵ (Εικ. 49, 50). Το πρόβλημα είναι ότι είναι μια εξέταση όχι ευρέως διαδεδομένη ειδικά στα ελληνικά νοσοκομεία και θέλει μεγάλη εμπειρία ενώ το SRS μπορέστε να εκτελεσθεί στα περισσότερα τμήματα πυρηνικής ιατρικής ή ακτινολογίας.

Ούτε το SRS ούτε EUS δεν εμφανίζεται να ανιχνεύει τα μικρά εξωπαγκρεατικά PNETs, ειδικά τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα αν και ο συνδυασμός των δυο μεθόδων έχει προταθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία ανίχνευσης για τους όγκους αυτούς ^{183, 232}.

Άλλες χρήσιμες εξετάσεις είναι το υπερηχογράφημα ενισχυόμενο με σκιαγραφικό (CEUS) που συνήθως γίνεται για το έλεγχο των μεταστάσεων από pNETs και τον έλεγχο των αποτελεσμάτων της θεραπείας τους με PRRT και μετά από θερμική καταστροφή με RFA ή MWA ^{246, 247} (Εικ. 51, 52). Οι μεταστάσεις φαίνεται να ενισχύονται στην αρτηριακή φάση με το CEUS, μια συμπεριφορά που είναι παρόμοια με εκείνη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και αντίθετη από αυτή άλλης προέλευσης μεταστάσεων. Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS) είναι αναπόσπαστο εργαλείο για την χειρουργική εκτομή των όγκων αυτών που μπορεί να είναι

από απλή εκπυρήνιση όπως πχ στο ινσουλίνωμα μέχρι υφολική παγκρεατεκτομή ανάλογα με το τύπο του όγκου, του συνδρόμου κλπ.

Έτσι μέσα από τις απεικονίσεις θα εξάγουμε **και** συμπεράσματα για το κακόηθες η όχι της νόσου, μια και σε ένα σημαντικό ποσοστό που κυμαίνεται από 10% για τα ινσουλινώματα και σχεδόν σε όλα τα γλυκαγονώματα και τα σωματοστατινώματα, οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος είναι κακοήθεις. Ο χαρακτηρισμός τους ως κακοήθεις στηρίζονταν μέχρι πρόσφατα στην ύπαρξη μεταστάσεων ή στην εμφάνιση υποτροπής μετά την τοπική εξαίρεση, χωρίς να είχαμε ειδικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά κακοήθειας. Τώρα όμως οι δείκτες πολλαπλασιασμού όπως ο Ki-67 μας δίνουν μια πολύ καλη εικόνα του βαθμού κακοηθείας αυτών των νεοπλασμάτων ¹⁵¹ (Πίνακας 5, και Εικ. 30).



Εικόνα 40: ΑΤ ασθενούς με μεγάλο NF-pNET του περιφερικού παγκρέατος στην αρτηριακή φάση (άνω) και την φλεβική φάση (κάτω) όπου αναδεικνύεται και η θρόμβωση της ΣΦ (σπληνικής φλεβός) που προκαλεί παράπλευρη κυκλοφορία. Ο ασθενής υπεβλήθη σε περιφερική παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό.


Εικόνα 41: ΑΤ ασθενούς με PNET (παχύ λευκό βέλος), μεταστάσεις ήπατος (λευκό βέλος), διηθημένοι λεμφαδένες (μακρύ λευκό βέλος), και θρόμβος στην πυλαία φλέβα (μαύρο βέλος). SRS/SPECT CT (D), αναδεικνύει μακρινό μεταστατικό αριστερό υπερκλείδιο λεμφαδένα. Σημειώστε την ομοιότητα μερικών λεμφαδένων με τα αγγεία (μακρύ βέλος εικόνα B). Από ²³¹.



Εικόνα 42: ΜΤ ασθενούς με NF-pNET κεφάλης παγκρέατος (κόκκινα βέλη) και ηπατικές μεταστάσεις (κίτρινα διακεκομμένα βέλη)



Εικόνα 43: Ολόσωμο OctreoScan ασθενούς μας με pNET και με μεταστάσεις ήπατος (παλιά εικόνα).



Εικόνα 44: Ολόσωμο OctreoScan ασθενούς μας με pNET χωρίς μεταστάσεις ήπατος με την τεχνική Spect (σε πιο σύγχρονη εποχή).



Εικόνα 45: Ασθενής με διάρροια και ηπατικές μεταστάσεις σε ΑΤ παραπέμφθηκε για σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης όπου αναδεικνύονται οι βλάβες του ήπατος (μεγάλα βέλη στις εικόνες Α και Β). Εστία πρόσληψης προς τα δεξιά της μέσης γραμμής στην περιοχή της κοιλιάς (μικρό βέλος στην Α) αντιστοιχούσε στην πρωτοπαθή εστία στο δωδεκαδάκτυλο ενός ΝΕΤ όπως καλά φαίνεται στις εικόνες SPECT/CT (C). Από ²³⁸.



Εικόνα 46: Εικόνες με 99m Tc HYNIC SRS δείχνουν πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις (A). Οι εικόνες SPECT/CT transaxial δείχνουν εστιακή συγκέντρωση της πρωτοπαθούς εστίας ενός pNET στην κεφαλή του παγκρέατος (B) και τις ηπατικές μεταστάσεις (fusion image) (C). Η εικόνα με το FDG PET/CT (D) στον ίδιο ασθενή δεν δείχνει καμμιά βλάβη στο ήπαρ. Η ιστολογία αυτής της παθολογίας είναι ένα καλά διαφοροποιημένο pNET και για την διάγνωση του οποίου απαιτήθηκε ένας συνδυασμός SRS και FDG PET/CT. Από ²³⁸.



Εικόνα 47: Απεικονίσεις ασθενούς με NF-pNET περιφερικού παγκρέατος (G3) που υπεβλήθη σε περιφερική παγκρεατεκτομή και αρ. πλάγια ηπατεκτομή και στον πρώτο περιοδικό έλεγχο ανέδειξε μονήρη μεταστατική βλάβη ήπατος (¹⁸F PET-CT) που υπεβλήθη σε εκτομή του αριστερού πλαγίου ηπατικού τμήματος (MRI).



Εικόνα 48: NF-pNET με πολλές ηπατικές μεταστάσεις αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (CUP syndrome). Ο πρωτοπαθής όγκος ανιχνεύθηκε με PET-CT στην ουρά του παγκρέατος (βέλος) και αργότερα επιβεβαιώθηκε με EUS. Τροποποιημένη από ²⁴⁸.



Εικόνα 49: Μια υποηχογενής μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος αποφράσουσα τον ΚΧΠ και τον μείζονα παγκρεατικό πόρο και διηθώντας την ΠΦ. Με την χρήση γραμμικού EUS, FNA (κίτρινο βέλος) επιβεβαιώνει την ύπαρξη ενός pNET με EUS παλαιάς τεχνολογίας.



Εικόνα 50: Μια υποηχογενής μάζα στο σώμα του παγκρέατος ύπερθεν της σπληνικής φλεβός (ΣΦ) και η ακόλουθη FNA της μάζας (λευκή γραμμή) επιβεβαιώνει την ύπαρξη ενός pNET με EUS νέας τεχνολογίας με συνοδό έγχρωμο Doppler US. Από Δρ. Ι. Καρούμπαλη.



Εικόνα 51: CEUS ασθενούς με γαστρίνωμα και ηπατικές μεταστάσεις. Η ηπατική βλάβη εμφανίζεται υποηχογενής στην γκρι κλίμακα (Α), είναι υπερ- ενισχυμένη κατά την αρτηριακή φάση (Β), γρήγορα εκπλύεται κατά τη διάρκεια της πυλαίας φλεβικής φάσης (C), και είναι υπόενισχυμένη κατά την καθυστερημένη φλεβική φάση (D). Από ²⁴⁷.



Εικόνα 52: Διεγχειρητικό CEUS όπου αναδεικνύονται οι ηπατικές μεταστάσεις σε ένα ασθενή με pNET σε απλό IOUS αριστερα άνω (κίτρινος κύκλος) και IO CEUS δεξιά άνω (πράσινος κύκλος). Στις κάτω ανάλογες εικόνες, μια βλάβη του ήπατος που υποβάλλεται σε διεγχειρητικό MWA διακρίνεται υπερ-ενισχυμένη αριστερα κάτω και υπο-ενισχυμένη δεξιά κάτω. Από Δρ. Κ. Κυριακοπούλου.

Αγγειογραφία

Από τις συνήθεις επεμβατικές μελέτες απεικόνισης, η κλασσική ψηφιακή εκλεκτική αγγειογραφία είναι η πιο ευαίσθητη για τον εντοπισμό των μικρών pNETs, προσδιορίζοντας το 60% των μικρών pNETs όπως τα ινσουλινώματα και το 70% των άλλων pNETs (Πίνακας 7). Όμως είναι μια εξέταση που όλο και σπανιότερα χρειάζεται σήμερα λόγω της συνεχούς βελτίωσης των κλασσικών απεικονιστικών μεθόδων, και σημερα η CT ή MRI αγγειογραφία χρησιμοποιούνται όταν χρειάζεται.

SASI test

Ο λειτουργικός εντοπισμός με τον καθορισμό της περιοχής του παγκρέατος με την μέγιστη ορμονική έκκριση μετά από εκλεκτικό φλεβικό καθετηριασμό και φλεβική δειγματοληψία είναι μια χρήσιμη τεχνική σε μερικές καταστάσεις με δύσκολα ανιχνεύσιμα FpNETs 249-251. Αρχικά αυτή η προσέγγιση ήταν ιδιαίτερα δύσκολη επειδή απαιτούνταν διαβατικός καθετηριασμός με δειγματοληψία από κλάδους της πυλαίας φλεβός και φυσικά οι επιπλοκές ήταν συχνές (20%)²⁵². Σήμερα μια απλουστευμένη μέθοδος έχει περιγραφεί με την όποια με δειγματοληψία αίματος κυρίως από την δεξιά ηπατική φλέβα με διαδερμικά διασφαγιτιδικό καθετηριασμό αυτής και φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την προηγούμενη τεχνική ²⁴⁹⁻²⁵². Με την μέθοδο αυτή (SASI test ²⁵³) χρησιμοποιούνται διάφορα εκκριτογόνα όπως η σεκρετίνη για τα γαστρινώματα, ή ασβέστιο για τα ινσουλινώματα. Η εκλεκτική ενδοαρτηριακή έγχυση αυτών των εκκριτογόνων κατά τη διάρκεια της αγγειογραφίας με σύγχρονη αιμοληψία από την ηπατική φλεβική βοηθά στον εντοπισμό γαστρινωμάτων και ινσουλινωμάτων που δεν έχουν ανιχνευθεί με άλλο τρόπο. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας εγχέεται επιλεκτικά και σε διαφορετικούς χρόνους, στις διάφορες αρτηρίες (AMA, σπληνική, δεξιά και αριστερή ηπατική, και γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία), το ανάλογο εκκριτογόνο (30 U σεκρετίνης σε διάλυμα 2 mL ή 1 mL γλυκονικό ασβέστιο 8,5%) και δείγματα 2 mL αίματος παίρνονται από την δεξιά η αριστερή ηπατική φλέβα μέσω καθετήρος που έχει τοποθετηθεί σε αυτές διαδερμικά από την μηριαία φλέβα ή την έσω σφαγίτιδα πριν την έγχυση και σε 20΄΄, 40΄΄ και 60΄΄ μετά την έγχυση του εκκριτογόνου (Εικ. 53). Όταν διαπιστούται στις μετρήσεις μια οξεία αύξηση στην συγκέντρωση ορμονών στο δείγμα που έχουμε πάρει από την ηπατική φλέβα με την έγχυση του εκκριτογόνου εντός της ανάλογης αρτηρίας²⁵⁰ τότε η αρτηρία που βλέπουμε από την αγγειογραφία πιο τμήμα του παγκρέατος αιματώνει είναι το τροφοφόρο αγγείο του pNET και τότε ο όγκος ευρίσκεται στην αντίστοιχη περιοχή του παγκρέατος. Έτσι αν πχ. έχουμε κάνει έγχυση στην σπληνική και το αίμα που πάρουμε κατά αυτήν την έγχυση έχει αύξηση της ορμόνης που διεγέρθηκε προς παραγωγή με την χορήγηση του εκκριτογόνου, τότε ο όγκος ευρίσκεται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, συνεπώς μια περιφερική παγκρεατεκτομή θα θεραπεύσει τον ασθενή. Πιο ακριβής εντοπισμός μπορεί να γίνει αν ο καθετήρας της αρτηρίας προωθηθεί σε πιο περιφερικά αγγεία (πχ.

γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία) (Εικ. 53). Ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να ανιχνευθούν αν πάρουμε αίμα από την δεξιά και αριστερή ηπατική φλέβα όταν εγχύεται το εκκριτογόνο στην κοινή ηπατική αρτηρία. Η έγχυση του ασβεστίου δεν προκαλεί μόνο αύξηση της παραγωγής της ινσουλίνης από τα ινσουλινώματα αλλά και των ορμονών από VIPώματα, PPώματα, γλυκαγονώματα, γαστρινώματα, GRFώματα και σωματοστατινώματα. Σε μια συγκριτική μελέτη ²⁵¹ με ινσουλινώματα που είναι μικρά και δύσκολα στην ανεύρεση η μέθοδος της διεγερτικής αγγειογραφίας ήταν θετική στο 88% των ασθενών vs. US 9% vs. AT 17% vs. MRI 43% vs. εκλεκτική αγγειογραφία 36% vs. λήψη αίματος πυλαίας φλεβός (portal venous sampling) χωρίς διέγερση 67%.



Εικόνα 53: Η διεγερτική αγγειογραφία ή SASI test. Η μέθοδος είναι αποτελεσματική επειδή τα κύτταρα του γαστρινώματος απελευθερώνουν γαστρίνη όταν ερεθίζονται με σεκρετίνη ή ασβέστιο. Έτσι με τη δοκιμασία αυτή ανιχνεύονται γαστρινώματα >1 mm και περισσότερα από το 90% των γαστρινωμάτων <5 mm εντοπίζονται σωστά. Από ²⁵³.

PET CT

Δυστυχώς, η ποζιτρονιακή τομογραφία (PET) δεν ικανοποίησε τις προσδοκίες απεικόνισης των GEP-NETs και ιδιαίτερα των pNETs, και μόνο όγκοι με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και χαμηλή ιστολογική διαβάθμιση παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη fluorodeoxyglucose ²⁵⁴ και σήμερα η χρήση της είναι αμφισβητήσιμη ¹¹ παρόλο που νέες τεχνικές και μελέτες δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα (εικόνα 24) ^{248, 255-259}. Από τα διάφορα παράγωγα αυτής μόνο αυτό που είναι σεσημασμένο με 11 C-labeled amine precursor Ldihydroxyphenylalanine και 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) (11C-5-HTP PET) φαίνεται ότι ικανοποιητικά σκιαγραφεί μερικούς από αυτούς τους όγκους και κατά μερικούς συγγραφείς έχει καλύτερα αποτελέσματα από τις κλασσικές μεθόδους απεικόνισης (AT, MRI)^{221, 226, 227, 229, 254, 260}. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση του θώρακα και της κοιλίας. Η έλλειψη γενικής διαθεσιμότητας και το υψηλό κόστος περιορίζει τη χρήση της.

Σήμερα θεωρούμε ότι η γνώση του τύπου του όγκου (π.χ., γαστρίνωμα vs ινσουλίνωμα) είναι σημαντική στην επιλογή των κατάλληλων στρατηγικών απεικόνισης για τον προσδιορισμό της πρωτογενούς αλλοίωσης και των μεταστάσεων της.

Το PET/CT παρουσιάζει πτωχή ευαισθησία για καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος, αλλά καλή ευαισθησία για φτωχά διαφοροποιημένος τύπους, και ως εκ τούτου έχει συμπληρωματικό ρόλο με το SRS. Σήμερα θεωρούμε ότι τα καλά διαφοροποιημένα pNETs μπορούν αξιόπιστα να ανιχνευθούν με OctreoScan (111 In-DTPA, DPhe1 octreotide) και φυσικά με το νεότερο ⁶⁸Ga PET/CT όπως έχουμε αναφέρει. Αντίθετα τα πτωχά διαφοροποιημένα pNETs μπορούν να ανιχνευθούν με ¹⁸F-FDG PET/CT, σημειώνοντας ότι συνήθως το OctreoScan είναι αρνητικό όταν το FDG PET είναι θετικό. Οι μέθοδοι αυτοί επιτρέπουν την σταδιοποίηση, την επιλογή των ασθενών για θεραπεία με PRRT, και φυσικά επιτρέπουν την παρακολούθηση της θεραπείας τους.

Για τη βελτιστοποίηση του προγραμματισμού της θεραπείας, είναι σημαντικό να ανευρεθούν όλες οι πιθανές εστίες της νόσου, ιδίως όσον αφορά την έκταση του ήπατος και την λεμφαδενική συμμετοχή, και πιθανά οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στον πνεύμονα και τα οστά. Η μεταστατική νόσος στους λεμφαδένες μπορεί να μοιάζει ακτινολογικά με παρακείμενες αγγειακές δομές και μπορεί να είναι δύσκολο να ανιχνευθεί στην ΑΤ (CT). Η MRI, μπορεί να είναι χρήσιμη εδώ όπως και στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων, όπως και οι μελέτες της πυρηνικής ιατρικής (SRS)²³¹.

Ερευνητική λαπαροτομία για pNETs

Θα περιγράψουμε μια γενική εγχειρητική τακτική που ακολουθούμε στην ερευνητική λαπαροτομία για pNET η άλλο NE νεόπλασμα του πεπτικού (εκτός των si-NETs που έχουμε ήδη περιγράψει διεξοδικά στο οικείο κεφάλαιο) το οποίο δεν το έχουμε εντοπίσει αξιόπιστα προεγχειρητικά. Αυτός είναι ο γενικός κανόνας, μια και στην χειρουργική ακολουθούμε πάντα γενικούς κανόνες και για τον κάθε ειδικό όγκο που ψάχνουμε, η μεθοδολογία μας εξατομικεύεται, και αυτό θα περιγράφει στα οικεία για κάθε pNET κεφάλαιο.

Οι τομές που χρησιμοποιούμε είναι η άμφω υποχόνδρια ή η μέση τομή. Ολόκληρη η κοιλία πρέπει να εξερευνηθεί από το διάφραγμα μέχρι την ελάσσονα πύελο. Συνοπτικά η προσπέλαση του παγκρέατος μπορεί να γίνει με τη διαίρεση του γαστροκολικού συνδέσμου ώστε να εισέλθουμε στον έλασσον επιπλοϊκό θύλακο και εν συνεχεία με την απελευθέρωση του αδένα από το οπίσθιο περιτόναιο. Το σώμα και η ουρά αποκαλύπτονται, διατέμνοντας την συνεχεία της κάψας του παγκρέατος προς το μεσόκολο στο κάτω χείλος του παγκρέατος (εικόνα 54) και κινητοποιείται η αρ. κολικοί καμπή με την διατομή του σπληνοκολικού συνδέσμου. Η δεξιά κολική καμπή κινητοποιείται πλήρως ώστε να κινητοποιηθεί όλο το δεξιό κόλον και εν συνεχεία διενεργείται μια γενναία κινητοποίηση του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος κατά Kocher (εικόνα 55). Ο στόμαχος ψηλαφάτε πολύ καλά στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα από την οισοφαγογαστρική συμβολή μέχρι τον πυλωρό. Οι σύνδεσμοι του ήπατος διατέμνονται με την χρήση διαθερμίας και το ήπαρ απελευθερούται

από τις περιοχές συμφύσεων του. Ο σπλήνας κινητοποιείται ως επί σπληνεκτομής και εξέρχεται στην μέση γραμμή και έτσι με κινητοποιημένο όλο το πάγκρεας ψηλαφούμε κάθε τμήμα του παγκρέατος από εμπρός και πίσω πολύ προσεκτικά.



Εικόνα 54: Κινητοποίηση του μείζονος τόξου του στομάχου με ανάδειξη της μέσης κολικής φλέβας



Εικόνα 55: Κινητοποίηση κατά Kocher για αποκάλυψη της κεφαλής του παγκρέατος όπου και αναδεικνύεται ΝΕ όγκος της κεφαλής του παγκρέατος.

Εν συνεχεία υποβάλλουμε όλο το πάγκρεας σε διεγχειρητικό υπερηχογράφημα με κεφαλή (7,5-10 MHz) ενώ για το ήπαρ η συχνότητα είναι καλύτερα να είναι 5-MHz αφού γεμίσουμε την περιτοναϊκή κοιλότητα με φυσιολογικό ορό και φυσικά το CEUS μας δίνει ακόμα μεγαλύτερες δυνατότητες (Εικ. 52). Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS) επιτρέπει την άμεση υψηλής ευκρίνειας εξέταση του παγκρέατος (Εικ. 56, 57). Ο συνδυασμός διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος και χειρουργικής ψηλάφησης έχει οδηγήσει σε ποσοστά θεραπείας 97% στους ασθενείς με καλοήθη ινσουλινώματα. Η ευαισθησία της τεχνικής του IOUS για τα ενδοπαγκρεατικά γαστρινώματα είναι 100% ⁵⁹

Το λεπτό έντερο ψηλαφάτε από τον σύνδεσμο του Treitz μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα καθώς και το μεσεντέριο του όπως και το μεσόκολο. Οι ωοθήκες ελέγχονται πολύ προσεκτικά.

Για τους ασθενείς με γαστρίνωμα, και αν η διεγχειρητική μας ενδοσκόπηση αποβεί αρνητική, εκτελείται μια 3 cm τομή στο προσθιοπλάγιο τοίχωμα της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου για να μπορέσουμε να ανιχνεύσουμε δωδεκαδακτυλικούς όγκους. Οι μονήρεις μικροί παγκρεατικοί όγκοι στο δωδεκαδάκτυλο και το πάγκρεας εκπυρηνίζονται. Πολλαπλοί η μεγάλοι όγκοι (>3 cm κατά άλλους > 2 cm) όγκοι της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου με λεμφαδενικές μεταστάσεις, αντιμετωπίζονται με Whipple η άλλες πιο εκλεκτικές επεμβάσεις για τις οποίες απαιτείται η προεγχειρητική συναίνεση του ασθενούς. Για τις ίδιες ενδείξεις στο περιφερικό πάγκρεας διενεργείται περιφερική η υφολική παγκρεατεκτομή συνήθως με σπληνεκτομή για καλύτερο λεμφαδενικό καθαρισμό. Για ασθενείς με πολλαπλά γαστρικά καρκινοειδή (τύπου ΙΙΙ) που καμιά φορά συνοδεύουν τα pNETs διενεργείται D₂ ολική γαστρεκτομή ως επί αδενοκαρκινώματος στομάχου. Αν ανακαλυφθούν μεταστάσεις όσες και αν είναι αυτές και μπορεί να εξαιρεθούν η εκτομή πρέπει να γίνει με καθαρά χειρουργικά όρια (RO) αν είναι δυνατόν, (ημι-ηπατεκτομή, τμηματεκτομή, μεταστασεκτομές) και αν αυτό δεν είναι δυνατό, τότε με πιο μικρά όρια εκτομής, φθάνει η εκτομή για κάθε μετάσταση να είναι RO αν και οι R1 εκτομές είναι πλέον αποδεκτές. Μικροί όγκοι βαθιά μέσα στο ήπαρ εντοπίζονται υπό υπερηχογραφικό έλεγχο (IOUS) και καταστρέφονται συνήθως με RFA ή MWA (Εικ. 52, 58).

Το διεγχειρητικό σπινθηρογράφημα, που όμως είναι διαθέσιμο σε λίγα μόνο κέντρα στον κόσμο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει να καθορίσει την ακριβή θέση ενός βιοχημικά αποδεδειγμένου PNET και να βελτιώσει στην πλήρη εξαίρεση του ^{260, 261}.

Ένας αλγόριθμος χειρουργικής και θεραπευτικής προσπέλασης ασθενών με pNET(s), χρήσιμος στην διάγνωση και θεραπεία κάθε μάζας του παγκρέατος ύποπτης να είναι pNET, που εμείς ακολουθούμε δίνεται στην εικόνα 59.



Εικόνα 56: Διεγχειρητικό US (IOUS) σε ασθενή που υποβάλλεται σε έλεγχο για pNET στο πάγκρεας άνω και κάτω στο ήπαρ (Α) και το πάγκρεας (Β) . με τις γραμμές δεικνύουμε πως πρέπει να εκτελείται η σάρωση του ήπατος.



Εικόνα 57: Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη του ΝΕ νεοπλάσματος στην κεφαλή του παγκρέατος.



Εικόνα 58: Ασθενής με μεταστατικό pNET (G3) (που βάφεται για ινσουλίνη με ανοσοϊστοχημεία) (Α, MRI), που αντιμετωπίσθηκε με περιφερική παγκρεατεκτομή (B), αριστερή ημι-ηπατεκτομή, αφαίρεση μεταστατικών εστιών ήπατος και θερμοκαυτηριασμό άλλων με RFA διεγχειρητικά (Γ, Δ, Ε, Ζ) και με RFA μετά 1 έτος (Η, Θ). Η ασθενής υπεβλήθη και σε χημειοθεραπεία και απεβίωσε μετά 3 έτη.



Εικόνα 59: Αλγόριθμος μάζας παγκρέατος ύποπτης για pNET.

Θεραπεία

Η θεραπεία κάθε τύπου pNET θα περιγραφεί στα οικεία κεφάλαια στην συνέχεια, ακολουθώντας τις αρχές που πιο πανω έχουμε περιγράψει.

ΕΣ Φελέκουρας Καθηγητής Χειρουργικής Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

- 1. Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81(3):527-42.
- 2. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1-18, vii.
- 3. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3(10):1335-1342.
- 4. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50(1):58-64.
- 5. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74(886):968-73.
- 6. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(4):1083-92.
- 7. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21(32):9512-25.
- 8. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg* 2007; 142(4):347-54.
- 9. Ro C, Chai W, Yu VE, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer* 2013; 32(6):312-24.
- 10. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):753-81.
- 11. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(1):46-55.
- 12. 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.
- 13. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36(5):421-32.
- 14. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
- 15. La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429(6):323-33.
- 16. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(3):273-98.
- Bar-Moshe Y, Mazeh H, Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: Surgery or observation? *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9(4):153-161.
- 18. Kasumova GG, Tabatabaie O, Eskander MF, et al. National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Am Coll Surg* 2017; 224(6):1057-1064.

- 19. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3063-72.
- 20. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
- 21. Brissova M, Fowler MJ, Nicholson WE, et al. Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2005; 53(9):1087-1097.
- 22. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist* 2009; 14(5):456-467.
- 23. Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 1989; 28(3):373-7.
- 24. Finegood DT, Tobin BW, Lewis JT. Dynamics of glycemic normalization following transplantation of incremental islet masses in streptozotocin-diabetic rats. *Transplantation* 1992; 53(5):1033-7.
- 25. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):401-21.
- 26. Bouwens L, Braet F, Heimberg H. Identification of rat pancreatic duct cells by their expression of cytokeratins 7, 19, and 20 in vivo and after isolation and culture. *J Histochem Cytochem* 1995; 43(3):245-53.
- Bouwens L, Wang RN, De Blay E, et al. Cytokeratins as markers of ductal cell differentiation and islet neogenesis in the neonatal rat pancreas. *Diabetes* 1994; 43(11):1279-83.
- 28. Bouwens L, Kloppel G. Islet cell neogenesis in the pancreas. *Virchows Arch* 1996; 427(6):553-60.
- 29. Larsson LI, Schwartz T, Lundqvist G, et al. Occurrence of human pancreatic polypeptide in pancreatic endocrine tumors. Possible implication in the watery diarrhea syndrome. *Am J Pathol* 1976; 85(3):675-84.
- 30. Oberg K. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4):386-91.
- 31. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):R275-90.
- Kloppel G SSHPU. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors. In Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Series: Frontiers in Gastrointestinal Research, vol 23. Basel, Switzerland, S Karger, 1995, p 99. 2006.
- 33. Solcia E. Disorders of the endocrine system. In: Ming SC, Goldman H, eds. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998:295-322. *In* Capella C RR, et al., ed.
- 34. von Schonfeld J, Goebell H, Muller MK. The islet-acinar axis of the pancreas. *Int.J Pancreatol.* 1994; 16(2-3):131-140.
- 35. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98.
- 36. Comi Rj GPDJL. Insulinoma. In Go VLW, Lebenthal E, DiMagno EP, et al (eds): The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p 979.
- 37. Robbins DC, Tager HS, Rubenstein AH. Biologic and clinical importance of proinsulin. *N Engl J Med* 1984; 310(18):1165-75.

- Havel PJ, Taborsky GJ, Jr. The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress. *Endocr Rev* 1989; 10(3):332-50.
- Seymour NE, Brunicardi FC, Chaiken RL, et al. Reversal of abnormal glucose production after pancreatic resection by pancreatic polypeptide administration in man. *Surgery* 1988; 104(2):119-29.
- 40. Liu YM, Guth PH, Kaneko K, et al. Dynamic in vivo observation of rat islet microcirculation. *Pancreas* 1993; 8(1):15-21.
- 41. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334(4):246-54.
- Yamada T CT. Somatostatin. In Makhlouf GM (ed): Handbook of Physiology, Sect. 6, The Gastrointestinal Tract, vol 2: Neural and Endocrine Biology. New York, Raven, p 431. 1989.
- 43. Ellison EC. Gastrointestinal peptides: basic physiology and clinical significance. *In* JA. J, ed. Probl Gen Surg, Vol. (1), 1994. pp. 1-20.
- 44. Merola E, Rinzivillo M, Cicchese N, et al. Digestive neuroendocrine neoplasms: A 2016 overview. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48(8):829-835.
- 45. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur.J Nucl.Med.* 1993; 20(8):716-731.
- 46. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8):1431-8.
- 47. Bell DA. Cytologic features of islet-cell tumors. *Acta Cytol* 1987; 31(4):485-92.
- 48. Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract* 1988; 183(2):155-68.
- 49. Schaffalitzky De Muckadell OB, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and plasma substance P concentration during infusion of synthetic substance P in normal man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(4):498-502.
- 50. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.
- Weber HC. Pancreatic endocrine tumors and carcinoid tumors: Recent insights from genetic and molecular biologic studies. In Dervenis CG (ed): Advances in Pancreatic Disease: Molecular Biology, Diagnosis, and Treatment. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1996, p 55. *In* RT: J, ed.
- 52. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, et al. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1):116-23.
- 53. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4):368-77.
- 54. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108(6):1637-49.
- 55. Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, et al. Alterations in the p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor gene in gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4146-56.
- 56. Muscarella P, Melvin WS, Fisher WE, et al. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res* 1998; 58(2):237-40.

- 57. Tanimoto A, Matsuki Y, Tomita T, et al. Histidine decarboxylase expression in pancreatic endocrine cells and related tumors. *Pathol Int* 2004; 54(6):408-12.
- 58. Hansel DE, Rahman A, House M, et al. Met proto-oncogene and insulin-like growth factor binding protein 3 overexpression correlates with metastatic ability in welldifferentiated pancreatic endocrine neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1):6152-8.
- 59. Simon P, Spilcke-Liss E, Wallaschofski H. Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):431-47, xii.
- 60. Speel EJ, Richter J, Moch H, et al. Genetic differences in endocrine pancreatic tumor subtypes detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1999; 155(6):1787-94.
- 61. Speel EJ, Scheidweiler AF, Zhao J, et al. Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas. *Cancer Res* 2001; 61(13):5186-92.
- 62. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017; 543(7643):65-71.
- 63. Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Basic Biology, Current Treatment Strategies and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1).
- 64. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331(6021):1199-203.
- 65. Corbo V, Dalai I, Scardoni M, et al. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(3):771-83.
- 66. de Wilde RF, Edil BH, Hruban RH, et al. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(4):199-208.
- 67. Francois RA, Maeng K, Nawab A, et al. Targeting Focal Adhesion Kinase and Resistance to mTOR Inhibition in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(8).
- 68. Keutgen XM, Kumar S, Gara S, et al. Transcriptional alterations in hereditary and sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors according to genotype. *Cancer* 2017.
- 69. Zhang J, Francois R, Iyer R, et al. Current Understanding of the Molecular Biology of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(14):1005-1017.
- 70. Raj NP, Soumerai T, Valentino E, et al. Next-generation sequencing (NGS) in advanced well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (WD pNETs): A study using MSK-IMPACT. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(4_suppl):246-246.
- 71. Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science* 2011; 333(6041):425.
- 72. Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative Lengthening of Telomeres and Loss of DAXX/ATRX Expression Predicts Metastatic Disease and Poor Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(2):600-609.
- 73. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304(5670):554.
- 74. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010; 28(2):245-55.
- 75. Hu W, Feng Z, Modica I, et al. Gene Amplifications in Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Inactivate the p53 Pathway. *Genes Cancer* 2010; 1(4):360-368.

- D'Adda T, Bottarelli L, Azzoni C, et al. Malignancy-associated X chromosome allelic losses in foregut endocrine neoplasms: further evidence from lung tumors. *Modern Pathology* 2004; 18:795.
- Ghimenti C, Lonobile A, Campani D, et al. Microsatellite instability and allelic losses in neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *Int J Oncol* 1999; 15(2):361-6.
- 78. Arnold CN, Sosnowski A, Blum HE. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:218-9.
- 79. Shimizu T, Fukuoka K, Takeda M, et al. A first-in-Asian phase 1 study to evaluate safety, pharmacokinetics and clinical activity of VS-6063, a focal adhesion kinase (FAK) inhibitor in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(5):997-1003.
- 80. Cavazzoni A, La Monica S, Alfieri R, et al. Enhanced efficacy of AKT and FAK kinase combined inhibition in squamous cell lung carcinomas with stable reduction in PTEN. *Oncotarget* 2017; 8(32):53068-53083.
- 81. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518(7540):495-501.
- 82. Zhang J, Francois R, Iyer R, et al. Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(14):1005-17.
- Tang LH, Basturk O, Sue JJ, et al. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. Am J Surg Pathol 2016; 40(9):1192-202.
- 84. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(2):173-84.
- 85. Bergsland EK, Roy R, Stephens P, et al. Genomic profiling to distinguish poorly differentiated neuroendocrine carcinomas arising in different sites. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15):4020-4020.
- 86. Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, et al. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas? *J Gastroenterol* 2015; 50(5):564-72.
- 87. Kimura T, Miyamoto H, Fukuya A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the pancreas with similar genetic alterations to invasive ductal adenocarcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9(4):261-5.
- 88. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und hypophysis. *Beitr Pathol Anat* 1903; 33:158-236.
- 89. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16(3):363-71.
- 90. Lyssikatos C FF, Stratakis CA. . Familial endocrine tumor syndromes. In: Mete O AS, editors., ed. Endocrine Pathology. . Cambridge:: Cambridge University Press; 2016.
- 91. 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.
- 92. Doherty Gm JRT. Multiple endocrine neoplasias. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 1834.

- 93. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129(6):484-94.
- 94. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:377-411.
- 95. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1-2):2-15.
- 96. Tonelli F, Giudici F, Giusti F, et al. A heterozygous frameshift mutation in exon 1 of CDKN1B gene in a patient affected by MEN4 syndrome. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2):K7-K17.
- 97. Tonelli F. GF, Marini F., Brandi M.L.. Hereditary Syndromes and Abdominal Neuroendocrine Tumors. In: Carlini M, ed. Abdominal Neuroendocrine Tumors. Updates in Surgery. Milano: Springer; 2018.
- 98. Walls GV. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23(2):96-101.
- 99. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res* 2013; 41:63-78.
- 100. Metz Dc JRTBAE, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical features and management. In Bilezekian JP, Levine MA, Marcus R (eds): The Parathyroids. New York, Raven, 1994, p 591.
- 101. Akerstrom G, Hessman O, Hellman P, et al. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2005; 19(5):819-830.
- 102. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68(4):820-3.
- Jensen RT. Pancreatic Endocrine Tumors Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed.,.Copyright © 2002 Saunders, pp 988-1016, 2002. In JA. N, ed.
- 104. Jensen Rt NJA. Endocrine tumors of the pancreas. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease, vol 1, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 871.
- 105. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341(9):635-44.
- 106. Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:182-4.
- 107. Orbuch M. Imaging for pancreatic endocrine tumor localization: Recent advances. In Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Series: Frontiers in Gastrointestinal Research, vol 23. Basel, S Karger, 1995, p 268. *In* Doppman JL SD, et al:, ed.
- 108. Orbuch M, Doppman JL, Jensen RT. Localization of pancreatic endocrine tumors. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6(2):90-101.
- 109. Thompson NW, Lloyd RV, Nishiyama RH, et al. MEN I pancreas: a histological and immunohistochemical study. *World J Surg* 1984; 8(4):561-74.
- Jensen RT. Gastrinoma. In Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al (eds): The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, p 931. In JD: G, ed.
- 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. 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.
- 113. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6):379-411.
- 114. Frankton S, Bloom SR. Gastrointestinal endocrine tumours. Glucagonomas. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10(4):697-705.
- 115. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(3):312-9.
- 116. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(4):389-400.
- 117. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp. Clin. Cancer Res.* 1999; 18(1):13-22.
- 118. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al. Zollinger-Ellison Syndrome Can Be the Initial Endocrine Manifestation in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia-Type-I. *American Journal of Medicine* 1994; 97(5):436-444.
- 119. Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010; 34(2):249-55.
- 120. Genetics of Endocrine and Neuroendocrine Neoplasias (PDQ[®])–Health Professional Version. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Available at: <u>https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/medullary-thyroid-genetics-pdq#section/_760</u>.
- 121. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, et al. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin.Endocrinol.Metab.* 2000; 85(10):3860-3865.
- 122. Turner JJO, Christie PT, Pearce SHS, et al. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Human Mutation* 2010; 31(1):E1089-E1101.
- 123. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg* 2013; 50(11):509-45.
- 124. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):43-83.
- 125. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5658-71.
- 126. Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17(10):1343-53.
- 127. Norton JA, Jensen RT. Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4 Suppl):S34-7.
- 128. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006; 244(1):61-70.
- 129. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35(9):1993-2005.

- 130. Waldmann J, Lopez CL, Langer P, et al. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97(10):1528-34.
- 131. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1):87-109.
- 132. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a communitybased, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3):377-82.
- 133. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(4):534-43.
- 134. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):457-65.
- 135. 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.
- 136. Pellegata NS. MENX and MEN4. *Clinics* 2012; 67(Suppl 1):13-18.
- 137. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(42):15558-63.
- 138. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10):T195-T208.
- 139. Metz Dc JRT. Carcinoids and pancreatic endocrine tumors. In Rustgi AR, Crawford J (eds): Gastrointestinal Cancers: Biology and Clinical Management, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002.
- 140. Frantzen C KT, Links TP, et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. In: Adam MP AH, Pagon RA, et al., editors, ed. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018; 2000 May 17 [Updated 2015 Aug 6].
- 141. Mao C, Shah A, Hanson DJ, et al. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 1995; 59(1):67-73.
- van Basten JP, van Hoek B, de Bruine A, et al. Ampullary carcinoid and neurofibromatosis: case report and review of the literature. *Neth J Med* 1994; 44(6):202-6.
- 143. Schwarzkopf G, Pfisterer J. [Metastasizing gastrinoma and tuberous sclerosis complex. Association or coincidence?]. *Zentralbl Pathol* 1994; 139(6):477-81.
- 144. Serin KR, Yanar F, Agcaoglu O, et al. Pancreatic Involvement in Von Hippel-Lindau Syndrome: Report of a Total Pancreatectomy Case and Literature Review. *Surgical Science* 2013; Vol.04No.02:3.
- 145. Herwick S, Miller FH, Keppke AL. MRI of islet cell tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(5):W472-80.
- 146. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):737-53.
- 147. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:3-18.
- 148. Heitz PU, Kasper M, Polak JM, et al. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 1982; 13(3):263-71.

- 149. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:170-6.
- Solcia E. Tumors of the exocrine pancreas. In Solcia E, Capella C, Kloppel G (eds): Tumors of the Pancreas. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997, pp 145–210. *In* Capella C KG, ed.
- 151. Rindi G. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. pp. 10-12.
- 152. Thompson JC. Endocrine Pancreas. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed., Copyright © 2004 Elsevier pp 1001-1022. *In* CM.Jr. T, ed.
- 153. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2010.
- 154. Bosman F. CF, Hruban R, et al., WHO Classification of Tumors of the Digestive System , IARC Press, Lyon, France, 2010. 2010.
- 155. 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.
- 156. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tum ours. *Lancet* 1963; 1(7275):238-9.
- 157. 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.
- 158. 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.
- 159. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018; 72(1):153-167.
- 160. 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.
- 161. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81(3):511-25.
- 162. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(11):723-7.
- 163. Bach FH, Sachs DH. Current concepts: immunology. Transplantation immunology. *N.Engl.J.Med.* 1987; %20;317(8):489-492.
- 164. Howard TJ, Stabile BE, Zinner MJ, et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990; 159(2):258-64.
- 165. 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.
- 166. Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 1988; 319(10):605-7.
- 167. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315(1):1-5.
- 168. Heitz PU, Kloppel G, Hacki WH, et al. Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. Morphologic and quantitative analysis of

seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. *Diabetes* 1977; 26(7):632-42.

- 169. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87(2):129-31.
- 170. Maier W, Schumacher KA, Etzrodt H, et al. An neurotensinoma of the head of the pancreas. Demonstration by ultrasound and computed tomography. *Eur J Radiol* 1982; 2(2):125-7.
- 171. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, et al. Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol* 1987; 14(3):263-81.
- 172. O'Dorisio Tm VAL. Pancreatic polypeptide and mixed polypeptide producing tumors of the gastrointestinal tract. In Cohen S, Sobway RD (eds): Hormone-Producing Tumors of the Gastrointestinal Tract. New York, Churchill Livingstone, 1985, p 117. 1985.
- 173. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am.Coll.Surg.* 2000; 190(4):432-445.
- 174. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2011; 18 Suppl 1:S17-25.
- 175. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):791-802.
- 176. Solcia E. Endocrine cells of the digestive system. In: Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press; 1981:39-58. Capella C, Buffa R, et al.
- 177. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:19-26.
- 178. Lack EE, Lloyd RV, Carney JA, et al. Recommendations for reporting of extra-adrenal paragangliomas. *Mod.Pathol.* 2003; 16(8):833-835.
- 179. Gumbs AA, Moore PS, Falconi M, et al. Review of the clinical, histological, and molecular aspects of pancreatic endocrine neoplasms. *J Surg Oncol* 2002; 81(1):45-53; discussion 54.
- 180. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144(1):49-59.
- 181. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, et al. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur.J Clin.Invest.* 1998; 28(6):431-440.
- 182. Oberg K, Stridsberg M. Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumours. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2000; 482:329-37.:329-337.
- 183. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):98-119.
- 184. Oberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44(1):3-12.
- 185. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol.Invest.* 2004; 27(1):6-11.
- 186. Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, et al. Limitations of Chromogranin A in clinical practice. *Biomarkers* 2012; 17(2):186-91.
- 187. O'Toole D. [Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(2):276-91.

- 188. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(9):802-11.
- 189. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):158-64.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):194-202.
- 191. 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.
- 192. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12):3741-9.
- 193. Lonovics J, Devitt P, Watson LC, et al. Pancreatic polypeptide. A review. *Arch Surg* 1981; 116(10):1256-64.
- 194. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
- 195. Lewis MA, Thompson GB, Young WF, Jr. Preoperative assessment of the pancreas in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2012; 36(6):1375-81.
- 196. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer* 2008; 99(1):72-7.
- 197. Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R, et al. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors and pheochromocytomas from gastrointestinal and pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(10):1371-8.
- 198. Volante M, Allia E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1300-8.
- 199. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402(6762):656-660.
- 200. Raffel A, Krausch M, Cupisti K, et al. Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res* 2005; 37(10):653-5.
- 201. Srivastava A, Kamath A, Barry SA, et al. Ghrelin expression in hyperplastic and neoplastic proliferations of the enterochromaffin-like (ECL) cells. *Endocr Pathol* 2004; 15(1):47-54.
- 202. Birkenkamp-Demtroder K, Wagner L, Brandt SF, et al. Secretagogin Is a Novel Marker for Neuroendocrine Differentiation. *Neuroendocrinology*. 2006; 82(2):121-138.
- 203. Kaifi JT, Zinnkann U, Yekebas EF, et al. L1 is a potential marker for poorly-differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(1):94-98.
- 204. Portela-Gomes GM, Hacker GW, Weitgasser R. Neuroendocrine cell markers for pancreatic islets and tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12(3):183-92.
- 205. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5):437-48.

- 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.
- 207. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1134-49.
- 208. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(7):820-7.
- 209. Chetty R. An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1285-9.
- 210. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(4):987-92.
- 211. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(5):1315-22.
- 212. Obuz F, Altay C, Sagol O, et al. MDCT findings in neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: case report. *Abdom.Imaging.* 2006; .
- 213. Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, et al. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol* 2006; 47(3):248-56.
- 214. Semelka RC, Cumming MJ, Shoenut JP, et al. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 1993; 186(3):799-802.
- 215. Semelka RC, Ascher SM. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 1993; 188(3):593-602.
- 216. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. Gastrinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10(4):603-43.
- 217. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):173-82.
- 218. Alexander RA. Pancreatic endocrine tumors. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p 1788. *In* RT: J, ed.
- 219. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1:23-7.
- 220. Ruszniewski P APAG, et al. Endocrine tumors of the pancreatic area: Localization by endoscopic ultrasonography. In Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Series: Frontiers in Gastrointestinal Research, vol 23. Basel, S Karger, 1995, p 258.
- 221. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, et al. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(2):311-24.
- Jensen RT, Gibril F, Termanini B. Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *Yale J Biol Med* 1997; 70(5-6):481-500.
- 223. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 Suppl International):132-6.
- 224. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):184-9.

- 225. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):220-6.
- 226. Gabriel M, Decristoforo C, Maina T, et al. 99mTc-N4-[Tyr3]Octreotate Versus 99mTc-EDDA/HYNIC-[Tyr3]Octreotide: an intrapatient comparison of two novel Technetium-99m labeled tracers for somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer Biother.Radiopharm.* 2004; 19(1):73-79.
- 227. Decristoforo C, Maina T, Nock B, et al. 99mTc-Demotate 1: first data in tumour patientsresults of a pilot/phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(9):1211-9.
- 228. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:416-24.
- 229. Bombardieri E, Seregni E, Villano C, et al. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(2):150-63.
- 230. Balachandran A, Bhosale PR, Charnsangavej C, et al. Imaging of pancreatic neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23(4):751-88.
- 231. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):375-400.
- 232. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas A prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125(1):26-+.
- 233. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: A prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their defection, frequency, location, and effect of their detection on management. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(3):1040-1053.
- 234. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40(4):539-53.
- 235. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(5):669-73.
- 236. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2010; 252(5):850-6.
- 237. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the Gasomatostatin receptor positron emission tomography and the SUV reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.
- 238. Shah S, Purandare N, Agrawal A, et al. A pictoral review on somatostatin receptor scintigraphy in neuroendocrine tumors: The role of multimodality imaging with SRS and GLUT receptor imaging with FDG PET-CT. *Indian J Radiol Imaging* 2012; 22(4):267-75.
- 239. Zimmer T, Scherubl H, Faiss S, et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:45-50.
- 240. Zimmer T, Ziegler K, Bader M, et al. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994; 35(4):471-5.
- 241. Glover JR, Shorvon PJ, Lees WR. Endoscopic ultrasound for localisation of islet cell tumours. *Gut* 1992; 33(1):108-10.
- 242. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326(26):1721-6.
- 243. Rosch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic and biliary tumors. *Endoscopy* 1992; 24 Suppl 1:304-8.
- 244. Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992; 102(1):188-99.
- 245. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am.J Gastroenterol.* 2000; 95(9):2271-2277.
- 246. Hoeffel C, Job L, Ladam-Marcus V, et al. Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci* 2009; 54(9):2040-6.
- 247. Massironi S, Conte D, Sciola V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010; 42(9):635-41.
- 248. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2010; 37(1):67-77.
- 249. Strader Db DJLOM, et al. Functional localization of pancreatic endocrine tumors. In Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Series: Frontiers in Gastrointestinal Research, vol 23. Basel, S Karger, 1995, p 282.
- 250. O'Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, et al. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1623-7.
- 251. Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178(1):237-41.
- 252. Miller DL, Doppman JL, Metz DC, et al. Zollinger-Ellison syndrome: technique, results, and complications of portal venous sampling. *Radiology* 1992; 182(1):235-41.
- 253. Imamura M, Komoto I, Ota S. Changing treatment strategy for gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 2006; 30(1):1-11.
- 254. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:246-57.
- 255. Naji M, A AL-N. (6)(8)Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 Suppl 1:S61-7.
- 256. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. (6)(8)Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 Suppl 1:S52-60.
- 257. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *Eur J Radiol* 2011; 80(2):e116-9.
- 258. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(12):1397-402; quiz 1403.
- 259. Breeman WA, de Blois E, Sze Chan H, et al. (68)Ga-labeled DOTA-peptides and (68)Galabeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives. *Semin Nucl Med* 2011; 41(4):314-21.
- 260. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(1):15-27.

261. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2:S47-50.