**Ταξινόμηση Νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος**

**Παντελής Μπροτζάκης**

**Χειρουργός Δ/ντης ΕΣΥ**

**ΝΕΕΣ**

**Περίληψη**

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (PΝETs ) είναι σπάνιοι όγκοι με ετήσια επίπτωση <1 ανά 100 000 κατοίκους το χρόνο στο γενικό πληθυσμό. Οι PΝETs που παράγουν ορμόνες δίνουν συμπτώματα και χαρακτηρίζονται ως λειτουργικοί όγκοι. Η πλειοψηφία όμως των PΝETs είναι μη λειτουργικοί. Από τους λειτουργικούς όγκους, το ινσουλίνωμα είναι το συχνότερο, και ακολουθεί το γαστρίνωμα. Η κλινική πορεία των ασθενών με PΝETs μεταβάλλεται και εξαρτάται από την έκταση της νόσου και την παρεχομένη θεραπεία. Ασθενείς με πλήρως εξαιρεθέντες όγκους έχουν γενικά καλή πρόγνωση, και η επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί επίσης να παρατείνει την επιβίωση. Στο κείμενο αυτό αναφέρονται τα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα η νέα ταξινόμηση και οι προγνωστικοί δείκτες.

**Εισαγωγή**

**Ορισμός**

Οι Νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) είναι νεοπλάσματα που προέρχονται από τα κύτταρα του ενδοκρινικού και του νευρικού συστήματος . Πολλοί από αυτούς τους όγκους είναι καλοήθεις, ενώ ορισμένοι είναι κακοήθεις. Εντοπίζονται στο έντερο, στο πάγκρεας, στον πνεύμονα , αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος.  
Υπάρχουν πολλά είδη NETs, αντιμετωπίζονται όμως ως μια ομάδα όγκων επειδή τα κύτταρα αυτών των νεοπλασμάτων έχουν κοινά χαρακτηριστικά , όπως το ότι έχουν ειδικά εκκριτικά κοκκία, και συχνά παράγουν βιογενείς αμίνες και πολυπεπτιδικές ορμόνες. [1]

.

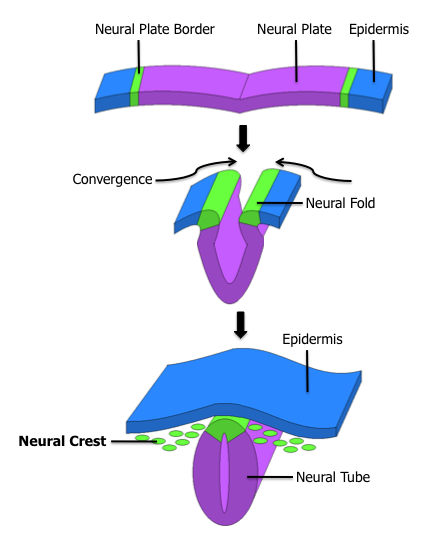
**Προέλευση**

ΟΙ Νευροενδοκρινείς όγκοι παλαιότερα ονομάζονταν από την δεκαετία του 60 και **όγκοι APUD απουντώματα** (Amine Precursor Uptake Decarboxylase) λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε βιογενείς αμίνες όπως κατεχολαμίνες και σεροτονίνη, για την υψηλή πρόσληψη πρόδρομων ουσιών (αμίνης όπως L-DOPA και 5-υδροξυτρυπτοφάνης), και για την υψηλή περιεκτικότητα του ενζύμου αποκαρβοξυλάση αμινοξέων (για τη μετατροπή των προδρόμων ουσιών σε αμίνες).

Αυτά τα κύτταρα δεν χρωματίζονται με τις χρωστικές αιματοξυλίνη και ηωσίνη , αλλά με χρωστικές αργύρου και ονομαζόταν για το λόγο αυτό **αργενταφινώματα.**

Η εμβρυολογική τους προέλευση προέρχεται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας (neural crest) . **Σχήμα 1.**

**Σχήμα 1:** Σχηματισμός της Νευρικής ακρολοφίας ( Neural crest) Ο σχηματισμός της νευρικής ακρολοφίας κατά τη διαδικασία της νευροποίησης. Η Νευρική ακρολοφία πρώτα συγκλίνει στην περιοχή της νευρικής πλάκας. Μετά το κλείσιμο νευρικού σωλήνα, η νευρική ακρολοφία διαστρωματώνεται μεταξύ του ραχιαίου νευρικού σωλήνα και του υπερκείμενου εκτοδέρματος και μεταναστεύει περιφερικά προς τα πλάγια .



**Ανατομική Ταξινόμηση – Εντόπιση Νευροενδοκρινικών όγκων**

Ο νευροενδοκρινήςς όγκος μπορεί να εντοπίζεται σε διάφορα μέρη η όργανα του σώματος:

* Υπόφυση

Νευροενδοκρινικός όγκος του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης

* Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς
* Όγκος Παραθυρεοειδών
* Καρκινοειδές μεσοθωρακίου – θύμου
* Νευροενδοκρινείς όγκοι Πνευμόνων

Βρόγχων

Καρκινοειδής όγκος πνευμόνων: Τυπικό καρκινοειδές, (TC; low-grade);

Άτυπο καρκινοειδές(TC; low-grade);

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνευμόνων (SCLC)

Μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα πνευμόνων Εξωπνευμονικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ESCC)

* **Γαστρεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (GEP-NET)**
* Όγκοι των επινεφριδίων, ιδιαίτερα Φαιοχρωμοκύττωμα
* Όγκοι Περιφερικού νευρικού συστήματος όπως:  
   Schwannoma  
   παραγαγγλίωμα  
   νευροβλάστωμα
* Ουροποιογεννητικού συστήματος  
   Καρκινοειδής όγκος ουροποιητικού συστήματος,

Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ωοθήκης

Νευροενδοκρινείς όγκων του τραχήλου της μήτρας, όρχεων

* Merkel cell Μέρκελ καρκίνωμα του δέρματος.
* **Κληρονομικά σύνδρομα  
   πολλαπλή ενδοκρινή νεοπλασία τύπου 1 (MEN1)** πολλαπλή ενδοκρινή νεοπλασία τύπου 2 (MEN2) **νοn Hippel-Lindau (VHL)**

**νευροϊνωμάτωση** von Recklinghausen’s disease (NF-1)

**οζώδη σκλήρυνση** tuberous sclerosis (TSC)

**Γαστρεντεροπαγκρεατικοί όγκοι (GEP-NETs)**

Οι γαστρεντεροπαγκρεατικοί όγκοι (GEP-NETs) υπολογίζονται στο 2% όλων των κακοήθων όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Τα 2/3 εξ αυτών των όγκων είναι τα καρκινοειδή του γαστρεντερικού συστήματος, (Foregut, midgut, hindgut) ανάλογα με την εντόπισή τους και το 1/3 εξ αυτών είναι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (PΝETs).

.

**Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (PΝETs)**

Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (PΝETs) είναι σπάνια νεοπλάσματα. Η προέλευση αυτών των όγκων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται να προέρχονται από τα **πολυδύναμα νευροενδοκρινικά κύτταρα μέσα στο πάγκρεας**. [2], Δηλαδή δεν προέρχονται από κύτταρα που ευρίσκονται μόνο στα νησίδια του Langerhans αλλά και από πολυδύναμα κύτταρα του επιθηλίου των πόρων του παγκρέατος. .

Το 95% των όγκων του παγκρέατος είναι αδενοκαρκινώματα, και μόνο 3% είναι PΝETs [2],[3],[4]. Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι είναι κατά γενικό κανόνα λιγότερο επιθετικοί σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και έχουν καλύτερη πρόγνωση [2], [3].

Η ογκογένεση των σποραδικών νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος είναι διαφορετική από αυτή των αδενοκαρκινωμάτων του παγκρέατος. Δεν ανευρίσκονται τα γονίδια K-ras, P53, myc, fos. Αντίθετα ευρίσκεται ένα κατασταλτικό γονίδιο: το p16/MTS1 το οποίο υφίσταται μετάλλαξη.

**Επιδημιολογία των PΝETs**

Η επίπτωση των νευροενδοκρινικών όγκων (PΝETs) είναι 0,2 ανά 100 000 κατοίκους το χρόνο σε πληθυσμιακές μελέτες [5],[6],[2],[7],[8]. Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη σε μελέτες με νεκροτομικό υλικό και κυμαίνεται από 0.8 έως 10% συμπεραίνοντας ότι αυτοί οι όγκοι συχνά διαλάθουν και παραμένουν αδιάγνωστοι [9]. Η επίπτωση είναι υψηλότερη (0.7–0.8/100 000) την 6η και 7η δεκαετία με ελάχιστη υπεροχή στους άνδρες. [8]

Πολλαπλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επιδημιολογία και την πρόγνωση των PΝETs , αλλά υπάρχουν λίγες διαθέσιμες μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες.

Ένα σημαντικό μέρος της βιβλιογραφίας σχετικά με αυτούς τους όγκους προέρχεται από αναφορές περιστατικών και σειρές περιστατικών που συχνά αφορούν εξαιρετικά επιλεγμένες ομάδες ασθενών, περιορίζοντας την γενίκευση των αποτελεσμάτων. (**Πίνακας 1)**

Δεν έχουμε ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα και για τους παράγοντες κινδύνου στους όγκουςPΝETs και τούτο διότι δεν ξεχωριζόταν οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (PΝETs ) από τους γαστρεντεροπαγκρεατικούς όγκους (GEP) (**Πίνακας 1)**

Υπάρχουν πολλές προγνωστικές μελέτες που αφορούν ασθενείς μετά την διάγνωση και θεραπεία .

**Πίνακας 1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Συγγραφέας , έτος** | **Αριθμός των PET** | **Ετήσια επίπτωση** | **Σχόλιο** |
|  | Περιστατικά στον πληθυσμό | **(όλα τα είδη )** |  |
| Moldow 1968 | NR | <1/100 000a | Όλα τα περιστατικά στο Connecticut, USA |
| ( [Moldow & Connelly 196](#page17)8) |  |  | PETs ομαδοποιήθηκαν με άλλους σπάνιους όγκους παγκρέατος |
|  |  |  |  |
| Eriksson 1989 | 84 | 0.4/100 000 | Σε μια περιοχη της Σουηδίας από ένα Νοσοκομείο |
| ( [Eriksson et al. 198](#page15)9) |  |  |  |
| Watson 1989 | 94 | 0.23/100 000 | Σε μια περιοχή της Ιρλανδίας |
| ( [Watson et al. 198](#page19)9) |  |  | Ίδια σειρά όπως των  [Buchanan et al. (1986](#page14)) |
| Carriaga 1995  ( [Carriaga & Henson 199](#page14)5) | 402 | 0.6/100 000a | Surveillance Epidemiology and End Results SEER data 1973–1987; Ακριβής επίπτωση  Των PETs δεν δίνεται |
| Lam 1997 ( [Lam & Lo 199](#page17)7) | 53 | 0.2/100 000 | Αναφέρεται σε ένα Νοσοκομείο στο Hong Kong |
| Lepage 2004 | 47 | **γυν** 0.12/100 000 | Σε καθορισμένη περιοχή της Γαλλίας |
| ( [Lepage et al. 200](#page17)4) |  |  |  |
|  |  | **ανδ** 0.19/100 000 |  |
| Halfdanarson 2007  [Halfdanarson et al. 200](#page15)7 | 1488 | **γυν** 0.2/100 000  **ανδ** 0.3/100 000 | Surveillance Epidemiology and End Results SEER data 1973–2000 όλοι οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος |
|  |  |  |  |

Είκοσι PΝETs βρέθηκαν μεταξύ 800 ασθενών (2,5%) που υποβλήθηκαν σε νεκροτομή σε Ιαπωνικό γηριατρικό νοσοκομείο [9]. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε συμπτώματα από υπερέκκριση ορμονών πριν από το θάνατό τους, εκτός από ένα ασθενή που είχε προηγούμενο ιστορικό και είχε χειρουργηθεί από γαστρίνωμα.  
  
Σε ένα τυχαιοποιημένο υποσύνολο 60 ασθενών εξετάσθηκε σχολαστικά το πάγκρεας με τομές 5 mm και 6 (10%) βρέθηκαν να έχουν ένα occult ΡΝΕΤ [9]. Αυτή η μελέτη δείχνει ότι οι ΡΝΕΤ μπορεί να είναι συχνότεροι από ότι εθεωρείτο μέχρι σήμερα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς .

Μια άλλη μελέτη περιέγραψε 53 κινέζους ασθενείς με PΝETs και καθόρισε την ετήσια επίπτωση συμπτωματικών PΝETs σε 0.2/100 000 [7].

Η συχνότητα της νόσου είναι χαμηλότερη πριν την ηλικία των 40 ετών και αυξάνεται με την ηλικία φθάνοντας στην μεγαλύτερη συχνότητα σε ηλικία 75 ετών για τους άνδρες και 65 ετών για τις γυναίκες

Μια μελέτη χρησιμοποιώντας τα καταγραμμένα δεδομένα (SEER ) από το 1973 έως το 1987 βρήκε την ετήσια επίπτωση των PΝETs < 0.6/100 000 για όλες τις ηλικιακές ομάδες [2]. Στην μελέτη (SEER ) από το 1973 έως το 2000 [8], η συνολική ετήσια επίπτωση των PΝETs ήταν 0.2/100 000 με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (0.7-0.8/100 000) στην έκτη και έβδομη δεκαετία, με μια ελαφρά υπεροχή στους άνδρες .

Η συχνότητα της νόσου φαίνεται να αυξάνεται, και πιθανόν να σχετίζονται με την βελτίωση των απεικονιστικών μέσων και την αυξημένη ευαισθητοποίησης των κλινικών ιατρών για αυτούς τους όγκους. Παρά ταύτα υπάρχει ακόμα καθυστερήσει στην διάγνωση που εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 7 χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων μέχρι την εμφάνιση της νόσου. [10]

Δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιος μπορεί να αναπτύξει ΝΕΤ. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα και άτομα αφροκαραιβικής καταγωγής.

**Ταξινόμηση**

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος PΝΕΤ αναφέρονται επίσης και ως όγκοι των παγκρεατικών νησιδίων ή ενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος. Οι καρκινοειδές όγκοι έχουν παρόμοια ιστολογική εμφάνιση με τους νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος (PΝΕΤ), αλλά συνήθως εντοπίζονται στους βρόγχους, το λεπτό έντερο, την σκωληκοειδή απόφυση, ή το ορθό.

Ο όρος "παγκρεατικό καρκινοειδείς" είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την περιγραφή των ΡΝΕΤ, αλλά δεν χρησιμοποιείται πλέον.

Οι παλαιότερες ταξινομήσεις των παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων έχουν εγκαταλειφθεί.

Η ταξινόμηση των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος (PΝETs) το 2000 ήταν αυτή που είχε προτείνει η παγκόσμια οργάνωση Υγείας ΠΟΥ (WHO). (Πίνακας 2) [11], [12].

**Σήμερα ισχύει** η τροποποίηση της (WHO) που έγινε το 2010, το TNM σύστημα (7th έκδοση) της (UICC) και το σύστημα Τ σταδιοποίησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης Νευροενδοκρινών Όγκων (ENETS ) level of evidence 5, Grade of recommendation D

**Λειτουργικοί και μη λειτουργικοί PΝETs**

Οι PΝETs διαχωρίζονται σε δυο ομάδες ανάλογα με την λειτουργική τους κατάσταση, αλλά δυστυχώς δεν υπάρχει ενιαία αποδεκτός ορισμός της λειτουργικής κατάστασής των.

Οι ασθενείς με λειτουργικούς PΝETs συχνά εκδηλώνουν συμπτώματα που προκύπτουν από την παραγωγή ορμονών από τον όγκο, παρόλο που μπορεί να συμβεί ο ασθενής να μην έχει οποιαδήποτε συμπτώματα από τις υπερπαραγόμενες ορμόνες.

**Σποραδικοί Όγκοι η Κληρονομικά Σύνδρομα**

Η πλειονότητα (90%) των παγκρεατικών PNET είναι **σποραδικοί.** Όμως σε ποσοστό 10% μπορεί να συνδυάζονται **με 4 κληρονομικά γεννητικά σύνδρομα**: ΜΕΝ1 , von Hippel–Lindau disease (VHL), von Recklinghausen’s disease (NF-1) και tuberous sclerosis (TSC)  
Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των PNET ποικίλουν και επηρεάζουν τόσο τον καθορισμό της θεραπείας όσο και την πρόγνωση.

Σημαντική προτεραιότητα είναι η διαφοροδιάγνωση από αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος.

Για να γίνει αυτό πρέπει η βιοψία δια βελόνης μέσω ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος η το ενδοσκοπικό βούρτσισμα να περιέχουν αρκετό υλικό για να μπορέσει να γίνει η ακριβής διάγνωση.

Σε περιπτώσεις αμφισβήτησης πρέπει οι εξετάσεις αυτές να επαναλαμβάνονται.

Η επαρκής ποσότητα ιστού είναι επίσης απαραίτητη για να καθοριστεί η υποομάδα του παγκρεατικού νεοπλάσματος.

Επιπλέον οι νευροενδοκρινείς όγκοι ταξινομούνται σε  **μονήρεις η πολλαπλούς,**

**σε ενδοπαγκρεατικούς η μεταστατικούς, και σε ασυμπτωματικούς η συμπτωματικούς όγκους**

**Ιστολογική Διάγνωση - Ταξινόμηση**

Η διάγνωση των PΝETs στηρίζεται πάνω στην επιβεβαίωση της νευροενδοκρινικής φύσης των κακοηθών κυττάρων.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι μπορούν να έχουν ετερογενή μικροσκοπικά ευρήματα, όμως οι ανοσοιστοχημικές χρώσεις με δείκτες όπως η χρωμογρανίνη Α, η συναπτοφυσίνη, και η νευρωνο-ειδική ενολάση, συνήθως μπορεί να επιβεβαιώσουν την νευροενδοκρινική τους προέλευση.

Αυτοί οι όγκοι μπορεί διακυμαίνονται από καλά διαφοροποιημένους όγκους   
χαμηλού βαθμού κακοήθεια έως αδιαφοροποίητους, με υψηλού βαθμού κακοήθεια.[13]   
Οι όγκοι με αριθμό μιτώσεων > 20/ανα 10 υψηλής μεγέθυνσης οπτικά πεδία   
 ή εάν ο Ki-67 δείκτης πολλαπλασιασμού είναι > 20%, τότε οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται ως υψηλής κακοήθειας και ενδείκνυνται η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τα μικροκυτταρικά καρκινώματα

Μπορεί να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια ο βαθμός κακοήθειας των ενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος, αλλά η πρόσφατη ταξινόμηση της ΠΟΥ (WHO) δίνει κατευθυντήριες οδηγίες για το θέμα αυτό. (Πίνακας 2) Άλλα χαρακτηριστικά των όγκων, όπως η τοπική διήθηση, και οι μεταστάσεις σε λεμφαδένες και απομακρυσμένα όργανα, έχουν επίσης χρησιμότητα στον καθορισμό της κακοήθειας .   
Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών Όγκων (ENETS) δημοσίευσε πρόσφατα τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη αντιμετώπιση των PΝETs [14], [15], [16]

Η ταξινόμηση των όγκων έχει περαιτέρω βελτιωθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών όγκων (ENETS) με ταξινόμηση στο TNM σύστημα.  
[4,5].

**Πίνακας 2**: WHO (2000)Ταξινόμηση των παγκρεατικών ενδοκρινικών όγκων

(Heitz et al. 2004) [11]

**1. Καλά διαφοροποιημένοι ενδοκρινικοί όγκοι**

1.1Καλοήθης συμπεριφορά

Εντόπιση στο πάγκρεας , <2 cm σε διάμετρο,

≤ 2 μιτώσεις ανά 10 HPF,

≤ 2% Ki-67 θετικά κύτταρα,

όχι διήθηση αγγείων , όχι περινευρική διήθηση

1.2. Αβέβαιη συμπεριφορά

Εντόπιση στο πάγκρεας και ένα η περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά :

≥ 2 cm σε διάμετρο,

>2 μιτώσεις ανά 10 HPF, :

≥ 2% Ki-67- θετικά κύτταρα,

διήθηση αγγείων, περινευρική διήθηση.

**2. Καλά διαφοροποιημένος ενδοκρινικός καρκίνος**

Χαμηλού Βαθμού κακοηθείας ( Low-grade )

Τοπική διήθηση και / η μεταστάσεις

**3. Κακώς διαφοροποιημένος ενδοκρινικός καρκίνος**

Υψηλού Βαθμού κακοηθείας (High -grade )

> 20 μιτώσεις ανά HPF

HPF, high-power field. Αντιπροσωπεύει 400x μεγέθυνση μικροσκοπίου

**Πίνακας 2α**

Προτεινόμενη Ταξινόμηση βαθμού κακοηθείας (Grade) για Νευροενδοκρινείς όγκους Στομάχου 12/λου και παγκρέατος Rindi et al. 2006 [17]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grade | Αριθμός Μιτώσεων ανα 10 HPF | Ki-67 Δείκτης |
| 1 | <2 | ≤ 2 |
| 2 | 2–20 | 3–20 |
| 3 | >20 | >20 |

HPF: Μεγάλης μεγέθυνσης Οπτικό πεδίο Αντιπροσωπεύει 400x μεγέθυνση μικροσκοπίου

**Πίνακας 2β** Το Grade σε σχέση με την διαφοροποίηση στους νευροενδοκρινείς όγκους

Μια αντιστοιχία τη διαφοροποίησης του όγκου (WHO) 2000 σε σχέση με το Grading (ENETS)

**Διαφοροποίηση όγκου**  **Grade**

Καλά διαφοροποιημένος Low grade (ENETS G1)

Intermediate grade (ENETS G2)

Κακά διαφοροποιημένος High grade (ENETS G3)

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση ανάλογα με τον βαθμό κακοηθείας των Νευροενδοκρινών όγκων

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **GEP-NETs** | **GEP-NETs** | **GEP-NETs** |
| **Grade** | **(ENETS) (2006) [18]** | **(WHO 2000)** | **(WHO 2010) [19]** |
| Low grade | Νευροενδοκρινικός όγκος  grade 1 (G1) | Καλά διαφοροποιημένος ενδοκρινικός όγκος | Νευροενδοκρινικός όγκος  grade 1 NET G1 |
| Intermediate grade | Νευροενδοκρινικός όγκος  grade 2 (G2) | Καλά διαφοροποιημένο  Ενδοκρινικό καρκίνωμα | Νευροενδοκρινικός όγκος  grade 2 NET G2 |
| High grade | Νευροενδοκρινικός καρκίνος  grade 3 (G3), μικροκυτταρικό καρκίνωμα  grade 3 (G3), καρκίνωμα μεγάλων κυττάρων | Κακά διαφοροποιημένο ενδοκρινικό καρκίνωμα | Νευροενδοκρινικός καρκίνος  grade 3 NEC G3  καρκίνωμα μικρών κυττάρων  καρκίνωμα μεγάλων κυττάρων |
|  |  | Μεικτός ενδοκρινής - εξωκρινής καρκίνος (MEEC) | Μεικτός αδενοενδοκρινικός καρκίνος (MANEC) |
|  |  | Tumor like lesion (TLL) | Υπερπλαστική και  Προνεοπλασματική βλάβη |

Ο βαθμός κακοηθείας του όγκου grade πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην παθολογοανατομική εξέταση και να αναφέρεται το σύστημα βαθμονόμησης που χρησιμοποιείται Μόνο οι όροι Νευροενδοκρινικός όγκος ή νευροενδοκρινές καρκίνωμα χωρίς αναφορά στο βαθμό κακοηθείας δεν παρέχουν επαρκή πληροφόρηση στο ιστολογικό παρασκεύασμα.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO η ιστολογική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1.Την ιστολογική ταξινόμηση της βλάβης(ΝΕΤ, η ΝΕC, τύπος μικρών η μεγάλων κυττάρων)

2. Το Grade (G1, G2, η G3)

3. Το στάδιο ΤΝΜ (σύμφωνα με το ENETS και UICC 2009)

4. Την έκφραση των ορμονών, και των υποδοχέων σωματοστατίνης

Τα στοιχεία αυτά συσχετίζονται με την πρόγνωση και την θεραπεία της νόσου (Πίνακες 4,5)

Πίνακας 4

[20]

|  |  |
| --- | --- |
| **Grade** | **5ετης επιβίωση** |
| NET G1 | 91%, |
| NET G2 | 78% |
| NEC G3 | 12% |

Πίνακας 5

[20]

|  |  |
| --- | --- |
| **Grade** | **Μεταστάσεις** |
| NET G1 | 18% |
| NET G2 | 39% |
| NEC G3 | 83 |

**Σταδιοποίηση**

Πολλές άλλες επιστημονικές επιτροπές, συμπεριλαμβανομένης και της Ευρωπαϊκής εταιρείας νευροενδοκρινικών όγκων (ΕNETS) έχουν προτείνει συστήματα ταξινόμησης των PΝΕΤ χρησιμοποιώντας το σύστημα (TNM) [6-10]. **Πίνακας 6**

Το 2006, μια ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Νευροενδοκρινών όγκου (ΕNETS) ανέπτυξε και δημοσίευσε μια πρόταση TNM σταδιοποίησης και ταξινόμηση των νευροενδοκρινικών όγκων (NET) του foregut (στομάχου, δωδεκαδάκτυλου, και παγκρέατος), [1]. Αυτή ήταν η πρώτη ταξινόμηση TNM για του PNETs που έλαβε υπόψη τον ξεχωριστό τρόπο ανάπτυξης αυτών των όγκων , που τους διαφοροποιεί από τους άλλους γαστροπαγκρεατικούς καρκίνους

.

Αυτά τα συστήματα ταξινόμησης συμπληρώνουν την ταξινόμηση της WHO για τους GEP-NET [3]. Ορισμένα χαρακτηριστικά της ταξινόμησης έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν προγνωστική αξία [4].   
Το 2009, η έβδομη έκδοση της AJCC / UICC TNM ταξινόμηση περιλαμβάνει επίσης νέα ταξινόμηση σταδιοποίησης TNM των γαστρεντερικών καρκινοειδών και των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος.

Αυτό το σύστημα σταδιοποίησης για τους όγκους PNET, της αμερικανικής επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτό στη Βόρεια Αμερική και είναι ίδιο με το σύστημα που χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος

Το αποτέλεσμα είναι τώρα να υπάρχουν δύο παράλληλα συστήματα, καθένα από τα οποία χρησιμοποιεί όμοια ΤΝΜ ορολογία, αλλά μπορεί να αναφέρεται σε διαφορετική έκταση και τύπο της νόσου. Η διαφορά αυτή θα οδηγήσει σε σύγχυση μεταξύ των κλινικών ιατρών και πιθανότατα θα περιορίσει τη δυνατότητα συγκριτικών ερευνών

Συγκεκριμένα, η AJCC / UICC και η ENETS ταξινόμηση διαφέρουν στον ορισμό του Τ σταδίου για τους όγκους του παγκρέατος (Πίνακας 7, 8). Στην περίπτωση των NETs παγκρέατος, η διαφορά είναι ότι η AJCC / UICC εφαρμόζει την ίδια ταξινόμηση ΤΝΜ που χρησιμοποιείται για τους εξωκρινείς παγκρεατικούς όγκους και στους NETs παγκρέατος Για να διακρίνει το Τ2 από το Τ3, το σύστημα αυτό απαιτεί αναγνώριση της περιπαγκρεατικής διήθησης, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου, χαρακτηριστικό πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί. Σύμφωνα με μια μελέτη που παρουσιάστηκε κατά την τελευταία συνεδρίαση του Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του ΕNETS τον Νοέμβριο του 2009, οι PNETs διαφέρουν προγνωστικά σε σχέση με την κατηγοριοποίηση του Τ στο σύστημα ΕNETS κατηγορία Τ, αλλά όχι σε σχέση με την αντίστοιχη AJCC / UICC

Όταν εφαρμόζεται στην πράξη η TNM ταξινόμηση, είναι σημαντικό να καταστεί σαφές ποιο σύστημα χρησιμοποιείται. Ένα άλλο σημείο είναι ότι, λόγω των διαφορών σε αυτά τα δύο συστήματα, είναι απαραίτητο να καθορίζεται στην παθολογοανατομική έκθεση τα χαρακτηριστικά που καθορίζουν το στάδιο Τ (μέγεθος του όγκου, την έκταση της εισβολής, κλπ.), για να επιτρέψει μετάφραση μεταξύ ΕNETS και AJCC / UICC ταξινομήσεις [11].

**Πίνακας 6**

**TNM Σταδιοποίηση για τους νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος**

**T—πρωτοπαθής όγκος**

TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εντοπιστεί

T0 Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος

T1 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος <2 cm

T2 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος 2–4 cm

T3 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος >4 cm η διήθηση του 12/λου η

του χοληδόχου πόρου

T4 Ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα (στομάχι, σπλήνα παχύ έντερο, επινεφρίδιο )

η το τοίχωμα των μεγάλων αγγείων (Αλλήρειος τρίποδας, άνω μεσεντέριος αρτηρία)

για κάθε Τ, προστίθεται (m) για πολλαπλούς όγκους,

**N—περιοχικοι λεμφαδένες**

NX Οι τοπικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εντοπισθούν

N0 δεν υπάρχουν περιοχικοι λεμφαδένες

N1 Περιοχικοι λεμφαδένες

**M—Απομακρυσμένες μεταστάσεις**

MX Δεν μπορεί να εντοπιστούν απομακρυσμένες μεταστάσεις

M0 Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Μ1 Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

**Στάδια της νόσου**

Stage I T1 N0 M0

Stage IIa T2 N0 M0

IIb T3 N0 M0

Stage IIIa T4 N0 M0

IIIb κάθε T N1 M0

Stage IV κάθε T κάθε N M1

**Πίνακας 7**

Σύγκριση της ΤΝΜ σταδιοποίησης των ΝΕΤς του παγκρέατος μεταξύ AJCC και ENETS

|  |  |
| --- | --- |
| **AJCC ΤΝΜ 7η εκδοση Springer 2009** | **ENETS 2006** |
| **Πρωτοπαθής Όγκος Τ** | **Πρωτοπαθής Όγκος Τ** |
| TX Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος | TX Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος |
| T0 Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εντοπιστεί | T0 Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εντοπιστεί |
| T1 Ο όγκος Τ1 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος **≤2 cm** | T1 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος  **<2 cm** |
| T2 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας  με μέγεθος **>2 cm** | T2 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος  **2-4 cm** |
| T3 Ο επεκτείνεται έξω από το πάγκρεας χωρίς να  διηθεί τον αλλήρειο τρίποδα  η την άνω μεσεντέριο αρτηρία | T3 Ο όγκος περιορίζεται στο πάγκρεας με μέγεθος  **>4 cm** η διήθηση του 12/λου  η του χοληδόχου. |
| T4 Ο όγκος διηθεί τον αλλήρειο τρίποδα  η την άνω μεσεντέριο αρτηρία  **(διήθηση μειζόνων αγγείων)**  (μη εξαιρέσιμος πρωτοπαθής όγκος | T4 Ο όγκος διηθεί **γειτονικά όργανα** (στομάχι,  σπλήνα, παχύ έντερο, επινεφρίδια)  η το τοίχωμα **των μεγάλων αγγείων**  (Αλλήρειος τρίποδας,  η άνω μεσεντέριος αρτηρία) |

**Πίνακας 8**

**AJCC ΤΝΜ 7η έκδοση Springer 2009 ENETS 2006**

**Ενδοκρινές και Εξωκρινές Πάγκρεας**  **Ενδοκρινές Πάγκρεας**

**Στάδιο T N M Στάδιο T N M**

**0** T0 N0 M0 -- -- -- --

**IΑ** Τ1 Ν0 Μ0  **I** T1 N0 M0

**ΙΒ** T2 N0 M0 IIa T2 N0 M0

**IIA** T3 N0 M0 IIb T3 N0 Μ0

**IIB** T1, Τ2, Τ3 N1 M0 ---- -- -- --

**III** T4 N0 M0 ΙΙΙα Τ4 N0 M0

IIIb Κάθε T N1 Μ0

**IV** κάθε T κάθε N M1 IV κάθε T κάθε N M1

Το ήπαρ είναι η συχνότερη εντόπιση μεταστάσεων (80%) και ακολουθούν οι πνεύμονες, λεμφαδένες, οστά και εγκέφαλος. [21]

Η 5ετής επιβίωση σε σχέση με τη σταδιοποίηση ΤΝΜ για το στάδιο Ι, ΙΙ, ΙΙΙ και ΙV είναι 100%, 90%, 79% και 55% αντίστοιχα[17]

Η 5-ετης επιβίωση χωρίς υποτροπή ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή, μη μεταστατικών παγκρεατικών ΝΕΤς που ταξινομήθηκαν με το AJCC σύστημα ταξινόμησης

| **TNM Στάδιο** | **Αριθμός ασθενών** | **5-year επιβίωση χωρίς υποτροπή** |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Stage I | 77 | 78% |  |  |
| Stage II | 40 | 53% |  |  |
| Stage III | 6 | 33% |  |  |

**Ταξινόμηση**

**Σε σχέση με τη λειτουργική τους συμπεριφορά**

Η συχνότητα των διαφόρων τύπων των λειτουργικών PΝETs έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες (**Πίνακας 9**).

**Πίνακας 9:** Υπότυποι παγκρεατικών ενδοκρινικών όγκων

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Τύπος Όγκου | Ετήσια Επίπτωση  περιπτώσεις ανά 1000.000 | Αναλογία σε όλους τους  PETs | Ηλικία  (έτη | Εκατοστιαία Αναλογία  Κακοήθειας **α** | Εκατοστιαία  Αναλογία εντόπισης στο πάγκρεας | Εκατοστιαία  Αναλογία συνδυάζονται με MEN-1 |
| **Συχνότεροι**  **Λειτουργικοί PET** |  |  |  |  |  |  |
| Ινσουλίνωμα | 1–3 | 30–45 | 30–60 | < 10 | >95 | 4–8 |
| Γαστρίνωμα | 0.5–2 | 16–30 | 20–70 | 60–90 | 25–70 | 12–22 |
| **Σπάνιοι**  **Λειτουργικοί PET** |  |  |  |  |  |  |
| VIPoμα  (Verner-Morrison syndrome, Pancreatic cholera) | 0.05–0.2 | <10 | 20–80 | 40- 70 | 75–90 | 6–11 |
| Γλουκαγόνωμα | ≤ 0.1 | <10 | 40–60 | >50 | >95 | 5–13 |
| Σωματοστατίνωμα | <0.1 | <5 | 30–80 | >70 | 40–70 | 2–7 |
| Άλλες Ορμόνες β | Σπάνιοι | <1 | – | – | – | άγνωστο |
| **Μη Λειτουργικοί (κλινικά αθόρυβοι)** | ≤ 1 | 25–100**δ** | 50–60 | >50 | 100 | 0–21 |
|  | **0.1–10% σε νεκροτομικές μελέτες** |  |  |  |  |  |

Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν από πρωτότυπα άρθρα [5], [8], [7], [4], [22], [23], [24], [9, 25], [26].

**α** Η κακοήθης συμπεριφορά βασίζεται στην παρουσία διήθησης και μεταστάσεων

**β** Τα δεδομένα αυτών των όγκων είναι ανεπαρκή για περεταίρω ανάλυση .

**γ** περιλαμβάνονται όγκοι που παράγουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP).

**δ** Το αυξημένο ποσοστό προκύπτει από νεκροτομικές μελέτες

**Το Ινσουλίνωμα** είναι το συχνότερο από τα λειτουργικά ΡΝΕΤ και είναι συνήθως καλοήθης όγκος που σχεδόν πάντα εντοπίζεται στο πάγκρεας [9],[27]. Η συχνότητα του ινσουλινώματος σε ένα καλά καθορισμένο πληθυσμό Olmsted στη νοτιοανατολική Μινεσότα βρέθηκε να είναι 0,4 ανά 100 000 άτομα/έτος [28]. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης του κακοήθους ινσουλινώματος στο μητρώο SEER είναι 0.1/million [8].

**Το Γαστρίνωμα** είναι το δεύτερο σε συχνότητα από τα λειτουργικά ΡΕΤ, αλλά τα γαστρίνωμα εντοπίζονται συχνά και έξω από το πάγκρεας [4], [29], [30]. Τα παγκρεατικά γαστρινώματα είναι περισσότερο επιθετικά και συχνά έχουν ηπατικές μεταστάσεις. [31]. Έως το 30% των γαστρινωμάτων συνδυάζονται με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 (MEN-1) [29] [30]. Το γαστρίνωμα είναι ο πιο συχνός λειτουργικός PET που συναντάται σε ασθενείς με MEN-1 και η πρόγνωση είναι χειρότερη από το σποραδικό γαστρίνωμα [32], [33], [34]. Διάφορες μελέτες παρουσιάζουν επίπτωση του γαστρινώματος από 0.1/ ανά εκατομμύριο έως 2–4 ανά εκατομμύριο. Επιδημιολογικές αναφορές είναι σπάνιες για άλλους ενδοκρινικούς όγκους [25]. **Το VIPομα** συναντάται σε αναλογία <10% των παγκρεατικών ενδοκρινών όγκων και είναι συχνότερο στις γυναίκες [25] [35]. Τα VIPοματα βρίσκονται 25% σε θέσεις εξωπαγκρεατικές . [36] Η ετήσια επίπτωσή του είναι 0.05–0.2 ανά εκατομμύριο. **Το Γλουκαγόνωμα** αντιπροσωπεύει <10% των PETs και σχεδόν αποκλειστικά εντοπίζεται στο πάγκρεας [25], [37]. Το γλουκαγόνωμα είναι πολύ σπάνιο και ετήσια επίπτωσή του ειναι < 0,1 / εκατομμύριο

Οι PΝETs που εκκρίνουν σωματοστατίνη (**σωματοστατίνωμα**) είναι σπάνιοι και αναλογούν <5% όλων των PETs . Η πραγματική επίπτωση αυτών των όγκων είναι άγνωστη και παρουσιάζονται την 5η και 6η δεκαετία της ζωής λίγο συχνότερα στις γυναίκες Έως 50% των σωματοστατινωμάτων αναπτύσσονται έξω από το πάγκρεας [38], [39].

Παγκρεατικοί όγκοι που εκκρίνουν άλλες ορμόνες όπως **χολοκυστοκινίνη,** **γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο, εκλυτικό πεπτίδιο της γαστρίνης, (GRP), αδενοκορτικοτροπίνη (ACTH), αυξητική ορμόνη, και γρελίνη** είναι εξαιρετικά σπάνια και δεν γνωρίζουμε την επίπτωση τους.

**Οι μη λειτουργικοί όγκοι** έχουν σημαντική αναλογία με ποσοστό 25-100% στο σύνολο όλων των PΝETs . Η ετήσια επίπτωση των συμπτωματικών μη λειτουργικών PΝETs έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0.07-0.1/100 000 . Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει πολύ υψηλότερη επίπτωση από ότι έχουν αναφερθεί σε κλινικές σειρές [9].  
**Οι PΝETs μπορεί να συνδυάζονται με κληρονομικά σύνδρομα ενδοκρινών όγκων** (Πίνακας 10). Συνήθως παρατηρείται σε **MEN-1** και λιγότερο συχνά σε **νόσο von Hippel-Lindau (VHL).** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ΡΝΕΤ σε συνδυασμό με **οζώδη σκλήρυνση** (TSC) και **νευροϊνωμάτωση τύπου 1** von Recklinghausen’s disease (NF-1), αλλά είναι σπάνιες [40], [41], [42], [43].

**Πίνακας 10** Κληρονομικά σύνδρομα νευροενδοκρινικών όγκων

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Σύνδρομο** | **Θέση Γονιδίου (παραγόμενη πρωτεΐνη )** | **NET Συχνότητα (Τύπος όγκου)** |
| MEN1 | 11q13 (610-amino acid protein, Menin) | 80–100% Πάγκρεας + 12/δακτυλο  (NF>γαστρίνωμα > ινσουλίνωμα )  Γαστρικό καρκινοειδές |
| Νόσος  von Hippel–Lindau | 3p25.5 (213-amino acid protein, VHL) | 12–17% πάγκρεας (όλοι μη λειτουργικοί) |
| Νόσος  von Recklinghausen’s (NF-1) | 17q11.2 (2485-amino acid protein, neurofibromin) | 6% παγκρεατικός (σωματοστατινωμα)[44] |
| TSC | 9q34, (TSC1) 16p 13.3 (TSC2) (hamartin, tuberin) | <5% πάγκρεας |

MEN1, multiple endocrine neoplasia type 1; NET, neuroendocrine tumor; NF-1, neurofibromatosis type 1; TSC, tuberous sclerosis;

VHL, von Hippel- Lindau.

**Το σύνδρομο MEN-1** είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομική ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο MEN1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη menin και χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς ενδοκρινικούς και μη ενδοκρινικούς όγκους [44], [45, 46]. Οι ενδοκρινικοί όγκοι πιο συχνά περιγράφονται σε ασθενείς με ΜΕΝ-1 και περιλαμβάνουν αδενώματα παραθυρεοειδών , αδενώματα της υπόφυσης, και ΡNΕΤ . Πολλαπλοί άλλοι όγκοι ποικίλης διεισδυτικότητας έχουν αναφερθεί σε σχέση με το MEN και περιλαμβάνουν όγκους των επινεφριδίων, καρκινοειδείς όγκοι, αγγειοϊνώματος, κολαγγόνωμα , και λίπωμα. Η διεισδυτικότητα των ΡNΕΤ στο ασθενείς με ΜΕΝ-1 κυμαίνεται από 30 έως 75% και αυτοί οι όγκοι είναι συχνά πολυεστιακοί και μεταστατικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης [47, 48]. Το γαστρίνωμα είναι ο συχνότερος ΡNΕΤ που απαντάται και ακολουθούν οι μη λειτουργικοί όγκοι και το ινσουλίνωμα [49]. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι μη λειτουργικοί όγκοι ήταν συχνότεροι από τα γαστρινώματα σε ασθενείς με MEN-1 [49]. Οι ΡNΕΤ είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΜΕΝ-1,

Η **νόσος Von Hippel–Lindau (VHL)** είναι επικρατούν αυτοσωματικό σύνδρομο και προκαλείται από μια μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο VHL στο χρωμόσωμα 3p25.3.3 [50]. Τα τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου VHL περιλαμβάνουν αιμαγγειοβλάστωμα αμφιβληστροειδούς και εγκεφάλου, καρκίνωμα νεφρού από διαυγή κύτταρα , κύστεις νεφρού φαιοχρωμοκύττωμα, παγκρεατικά ενδοκρινικά νεοπλάσματα και κύστεις[50].

**Συμπεράσματα**Ενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος (PNET) είναι σπάνιοι όγκοι και πιστεύεται ότι προέρχονται από τα πολυδύναμα κύτταρα του εξωκρινούς παγκρέατος. Οι ΡNΕΤ αντιπροσωπεύουν μόνο 1-3% όλων των νεοπλασμάτων του παγκρέατος και η κλινική τους συμπεριφορά είναι λιγότερο επιθετική από εκείνη του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Η ετήσια επίπτωση των ΡΕΤ είναι 0,2 περιπτώσεις ανά 100 000. Οι ασυμπτωματικοί ΡNΕΤ φαίνεται να είναι πολύ πιο συχνοί , σύμφωνα με μεγάλες νεκροτομικές μελέτες και συχνά έχουν διαλάθει αδιάγνωστοι.

Οι λειτουργικοί ΡNΕΤ είναι σπάνιοι εκτός από τα ινσουλινώματα και τα γαστρινώματα. Η πρόγνωση του ΡΕΤ είναι πολύ καλύτερη από εκείνη του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, ακόμη και αν οι ασθενείς έχουν μεταστατική νόσο. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε μεταστατικούς όγκους όπου η εκτομή δεν είναι πλήρης ( R2 εκτομή , Debulking ) η πρόγνωση είναι χειρότερη. Επιθετική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και των μεταστάσεων μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση.

Οι λειτουργικοί όγκοι μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση σε μερικές μελέτες, η οποία μπορεί να εξηγηθεί στο ότι η διάγνωση μπορεί να γίνει σε προγενέστερο στάδιο, ιδιαίτερα αν παρουσιάζονται με τα κλασικά συμπτώματα της υπερέκκρισης ορμονών.

Παράγοντες που σχετίζονται με την πρόγνωση, είναι το είδος του όγκου, και η παρουσία μεταστάσεων. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον αυξημένο αριθμό των μιτώσεων στα κύτταρα του όγκου που καθορίζει και το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων του όγκου , καθώς και την νέκρωση του όγκου. Νεώτεροι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την αυξημένη έκφραση του Ki-67, η υπερέκφραση της κυτοκερατiνης CK19, η υπερέκφραση των δεικτών αγγειογένεσης , χρωμοσωμικών ανωμαλιών, και η υπερέκφραση των διαφόρων γονιδίων Ως συνέπεια των ανωτέρω το grade έχει προγνωστική σημασία για την πορεία της νόσου (μεταστάσεις ) όσο και για την επιβίωση. Προγνωστική σημασία έχει και η σταδιοποίησης της νόσου κατά ΤΝΜ.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005; 54 Suppl 4: iv1-16.

2. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. Cancer 1995; 75: 171-190.

3. Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI et al. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1766-1773.

4. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 753-781.

5. Moldow RE, Connelly RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. Gastroenterology 1968; 55: 677-686.

6. Watson RG, Johnston CF, O'Hare MM et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population--Northern Ireland 1970-1985. Q J Med 1989; 72: 647-657.

7. Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumour: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 36-42.

8. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Ann Oncol 2008; 19: 1727-1733.

9. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. Dig Dis Sci 1991; 36: 933-942.

10. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72.

11. Heitz PU KP, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, Lechago J, Centeno BA, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumours. Lyon, France: 2004.

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. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 39: 707-712.

14. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. Neuroendocrinology 2006; 84: 196-211.

15. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology 2006; 84: 183-188.

16. O'Toole D, Salazar R, Falconi M et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. Neuroendocrinology 2006; 84: 189-195.

17. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 2008; 113: 256-265.

18. Rindi G, Kloppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2006; 449: 395-401.

19. Bosman F CF, Hruban R, Theise N,. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France:: IARC Press 2010 (In press).

20. Satoshi Shiba CM, Shunsuke Kondo, Hideki Ueno, Masafumi Ikeda, Tomohiro Yamaguchi, Takuji Okusaka, Kazuaki Shimada, Tomoo Kosuge, Nobuyoshi Hiraoka; National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan Pancreatic neuroendocrine tumors: Twenty years’ experience of 100 patients at a single center. In Gastrointestinal Cancers Symposium General Poster Session B: Cancers of the Pancreas, Small Bowel, and Hepatobiliary Edition 2012.

21. Cho CS, Labow DM, Tang L et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. Cancer 2008; 113: 126-134.

22. Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1975; 365: 275-288.

23. Creutzfeldt W. Endocrine tumors of the pancreas: clinical, chemical and morphological findings. Monogr Pathol 1980; 21: 208-230.

24. Weil C. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. Klin Wochenschr 1985; 63: 433-459.

25. Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. Pathol Res Pract 1988; 183: 155-168.

26. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. Gastroenterology 2005; 128: 1668-1684.

27. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998; 5: 312-319.

28. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991; 66: 711-719.

29. Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998; 5: 77-85.

30. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 379-411.

31. 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: 1637-1649.

32. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1999; 341: 635-644.

33. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 799-805.

34. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV et al. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5282-5293.

35. Peng SY, Li JT, Liu YB et al. Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) diagnosis and treatment of VIPoma. Pancreas 2004; 28: 93-97.

36. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. J Exp Clin Cancer Res 1998; 17: 389-400.

37. Solcia E, Rindi G, Paolotti D et al. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 2: S9-15.

38. Harris GJ, Tio F, Cruz AB, Jr. Somatostatinoma: a case report and review of the literature. J Surg Oncol 1987; 36: 8-16.

39. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. J Exp Clin Cancer Res 1999; 18: 133-141.

40. Tan CC, Hall RI, Semeraro D et al. Ampullary somatostatinoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis presenting as obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol 1996; 22: 298-301.

41. Verhoef S, van Diemen-Steenvoorde R, Akkersdijk WL et al. Malignant pancreatic tumour within the spectrum of tuberous sclerosis complex in childhood. Eur J Pediatr 1999; 158: 284-287.

42. Fujisawa T, Osuga T, Maeda M et al. Malignant endocrine tumor of the pancreas associated with von Recklinghausen's disease. J Gastroenterol 2002; 37: 59-67.

43. Francalanci P, Diomedi-Camassei F, Purificato C et al. Malignant pancreatic endocrine tumor in a child with tuberous sclerosis. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1386-1389.

44. 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: 5658-5671.

45. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. J Surg Oncol 2005; 89: 143-150.

46. Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. Annu Rev Med 2007; 58: 253-265.

47. Vasen HF, Lamers CB, Lips CJ. Screening for the multiple endocrine neoplasia syndrome type I. A study of 11 kindreds in The Netherlands. Arch Intern Med 1989; 149: 2717-2722.

48. Burgess JR, Greenaway TM, Parameswaran V et al. Enteropancreatic malignancy associated with multiple endocrine neoplasia type 1: risk factors and pathogenesis. Cancer 1998; 83: 428-434.

49. Triponez F, Dosseh D, Goudet P et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. Ann Surg 2006; 243: 265-272.

50. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361: 2059-2067.