

Neuroendokrinné neoplázie gastrointestinálneho traktu z pohľadu histopatológie

Histopathology of Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal System

Mikuš Kuracinová K., Janega P., Janegová A., Čierna Z.

Ústav patologickej anatómie, LF UK a UN, Bratislava

Súhrn

Východiská: Nádory vychádzajúce z neuroendokrinných buniek sú definované ako epitelové neoplázie s predominantne neuroendokrinnou diferenciáciou. Ide o samostatnú skupinu nádorov s charakteristickou histologickou stavbou a funkčnými vlastnosťami vyskytujúcimi sa na rôznych miestach v organizme, najmä v oblasti gastrointestinálneho systému (67 %) a pľúc (25 %). Aj keď ide obyčajne o pomaly rastúce nádory s indolentným priebehom, takmer všetky z nich majú malígny potenciál. Väčšina z nich má schopnosť tvoriť aktívne hormonálne látky. Spektrum klinických príznakov je rôznorodé, mnohé sú typické pre konkrétnu lokalitu neuroendokrinného nádoru. Aj keď tieto nádory poznáme > 130 rokov, koncept týkajúci sa klasifikácie stále nie je jednotný. **Cieľ:** Prehľadová práca poskytuje v úvodnej časti ucelený pohľad na neuroendokrinný systém človeka a nádory z neho vychádzajúce od ich objavenia až po v súčasnosti platnú terminológiu a klasifikácie. V druhej časti je pozornosť upriamená na nádory z endokrinných buniek gastrointestinálneho traktu, na ich klinickú symptomatológiu, makroskopický a mikroskopický obraz s dôrazom na ich klasifikáciu, diagnostické kritériá pri určovaní gradingu a TNM (tumour, node, metastasis) stagingu nádorov a na špecifiká v jednotlivých lokalitách zažívacieho traktu. **Záver:** Nádory z neuroendokrinných buniek predstavujú zriedkavé ochorenia, ktoré sa môžu klinicky prejavíť typickým obrazom karcinoidného syndrómu. Väčšia časť nádorov je však asymptomatických, čo spolu s ich obyčajne malými rozmermi a lokalitou v oblastiach čreva ťažko dostupných endoskopickému vyšetreniu často vedie k diagnostike v pokročilom štádiu ochorenia. Základom úspešnej diagnostiky a liečby nádorov vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek je myslieť na ne v rámci diferenciálne-diagnostického postupu s exaktou histopatologickou klasifikáciou, gradingom a stagingom podľa presne stanovených kritérií a najnovších klasifikácií a odporúčaní. V literatúre aj v odbornej verejnosti sa často používajú pojmy karcinoid, neuroendokrinný nádor, neuroendokrinný tumor či neuroendokrinný karcinóm synonymicky, no z hľadiska názvoslovia a klasifikácie je potrebné si osvojiť správnu terminológiu.

Kľúčové slová

gastrointestinálne neuroendokrinné neoplázie – neuroendokrinné nádory – neuroendokrinné karcinómy – klasifikácia – NET – NEC

Autori deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zuzana Čierna, PhD.
Ústav patologickej anatómie
LF UK a UN
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
e-mail: ciernaz@gmail.com

Obdržané/Submitted: 21. 3. 2018

Prijaté/Accepted: 16. 4. 2018

doi: 10.14735/amko2018167

Summary

Background: Tumors arising from neuroendocrine cells are defined as epithelial neoplasms with predominantly neuroendocrine differentiation. They comprise a distinct group of tumors with a characteristic histological structure and functional properties that develop at various sites, particularly the gastrointestinal system (67%) and lungs (25%). Although such tumors are usually slow-growing and indolent, almost all have malignant potential and most can produce active hormones. Clinical signs vary, and many are dependent on the site at which the tumor develops. Although these tumors were identified more than 130 years, their classification remains unclear. **Purpose:** This review provides a comprehensive overview of the human neuroendocrine system and its neoplasms, from their discovery to current terminology and classifications. In addition, the clinical symptomatology and macroscopic/microscopic features of tumors arising from endocrine cells of the gastrointestinal tract are described, with an emphasis on their classification, diagnostic criteria for their grading and TNM (tumor, node, metastasis) staging, and how these tumors differ according to their localization in the gastrointestinal tract. **Conclusion:** Tumors arising from neuroendocrine cells are rare and can cause typical symptoms of carcinoid syndrome. However, most of these tumors are asymptomatic, which, together with their typical small size and localization in the gut, makes them difficult to access endoscopically and often leads to diagnosis at an advanced stage. To successfully diagnose and treat tumors arising from neuroendocrine cells, they should be assessed using a differential diagnostic procedure and be histopathologically classified, graded, and staged according to specified criteria and the latest classifications and guidelines. Although the terms “carcinoid”, “neuroendocrine tumor”, and “neuroendocrine carcinoma” are often used synonymously in the literature and by professionals, more precise terminology is required for nomenclature and classification.

Key words

gastrointestinal neuroendocrine neoplasms – neuroendocrine tumors – neuroendocrine carcinomas – classification – NET – NEC

Úvod

Neuroendokrinný systém človeka je tvorený bunkami so spoločnými vlastnosťami buniek nervového aj endokrinného systému s dôležitou regulačnou úlohou, so schopnosťou vylučovať peptidové hormóny [1,2]. Neuroendokrinné bunky sa vyskytujú difúzne v mnohých orgánoch a tkanivách a sú súčasťou tzv. difúzneho neuroendokrinného systému (diffuse neuroendocrine system – DNES), v minulosti označovaného APUD systém (amine precursor uptake and decarboxylation) [3]. Napriek neustále pokračujúcemu výskumu zostávajú tieto bunky v mnohých ohľadoch záhadné a oprávnené aj v súčasnosti vzbudzujú pozornosť histopatológov. Ide o bunky s nejasným embryonálnym pôvodom, nepochybiteľným neural-like fenotypom a schopnosťou vylučovať na základe rôznych stimulov peptidové hormóny do krvi s dopadom na celý organizmus, prípadne je ich hormonálna aktivita limitovaná na okolie bunky [2]. Názov buniek vychádza z pôvodnej predstavy, že pochádzajú embryologicky z neurálnej lišty. Táto domnienka bola už koncom minulého storočia spochybnená a v súčasnosti sa predpokladá, že bunky majú endodermálny pôvod [2]. Z praktického hľadiska používajú všetky klasifikácie pri opise týchto buniek termín „neuroendokrinný“ vzhľadom na ich fenotyp a funkčné vlastnosti.

Nádory vychádzajúce z neuroendokrinných buniek sa môžu vyskytovať vo

všetkých lokalitách, kde sú fyziologicky tieto bunky prítomné. Okrem typických lokalít (gastrointestinálny trakt (GIT), bronchopulmonálny systém) boli opísané aj v jazyku [4], v močovo-pohlavnom systéme vrátane obličiek [5], prostaty [6,7], ovárií [8,9], prsníka [10,11] a maternice [12,13]. Vo všeobecnosti ide o pomaly rastúce tumory s malígnym potenciálom, so špecifickými biologickými a klinickými charakteristikami, a práve pre ich rôznorodosť je ich správna diagnostika náročná a často zdĺhavá [14].

Reálna incidencia nádorov z neuroendokrinných buniek nie je známa, väčšina z nich pravdepodobne uniká diagnóze počas života pacienta [15]. Podrobne sa incidencii venujú Leoncini et al v jednotlivých štátoch Európy na základe analýzy publikovaných štúdií a v USA na základe databázy SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) [16]. Celosvetovo sa incidencia dobre aj nízko diferencovaných nádorov z neuroendokrinných buniek zvyšuje vo väčšine anatomických miest [16].

Od histórie po súčasnosť

Od objavenia neuroendokrinných nádorov (neuroendocrine tumors – NETs) až po ich zjednotenie a klasifikáciu prešlo viac ako 130 rokov. Keď Paul Langerhans objavil v roku 1869 pankreatické ostrovciky, bol pravdepodobne prvý, kto popísal normálne endokrinné bunky [17]. V roku 1870 si nemecký fyziológ Rudolf Heidenhain ako prvý všimol a opi-

sal prítomnosť gastrointestinálnych buniek v sliznici čreva, ktoré boli svojou štruktúrou a správaním odlišné od oxyn tických a enterických buniek. Podobné bunky popísal v roku 1897 aj ruský histológ a anatóm Nikolai Kultschitzky [17]. Je zrejme, že podobné nálezy boli opisované rôznymi patológmi od roku 1867, avšak neboli uznané za samostatnú jednotku [17]. V roku 1907 Carmelo Ciaccio zaviedol pojem enterochromafinné pri popisovaní týchto buniek [18]. V tom istom roku Siegfried Oberndorfer ako prvý použil termín „karcinoid“. Zavedením názvu karcinoid sa snažil odlíšiť tieto zdalivo benígne lézie od malígnych adenokarcinómov [18]. V roku 1914 chirurg Antonin Gosset a patológ Pierre Masson použili techniku impregnácie striebrom na preukázanie vlastností buniek karcinoidov a predpokladali, že môžu vznikáť z enterochromafinných buniek (Kultschitzkeho buniek) intestinálnej sliznice [17]. Hoci si Oberndorfer spočiatku myslel, že sa jedná o benígne lézie, o dve dekády neskôr zmenil svoj názor na ich biologické správanie na základe nálezů metastatických ložísk. Jeho nový objav odpublikovaný v tureckom jazyku unikol väčšej pozornosti takmer celé storočie [17]. V roku 1924 Seale Harris ako prvý opísal inzulínóm a endogénny hyperinzulinizmus a o pár rokov neskôr jeho kolegovia popísali glukagónový syndróm. Robert Zollinger a Edwin Ellison popísali po prvýkrát gastrinóm v roku 1955 [17]. Postupne boli objavované a po-

Tab. 1. Porovnanie WHO klasifikácií gastrointestinálnych neuroendokrinných neoplázií [22].

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. karcinoid	1. dobre diferencovaný endokrinný tumor (WDET) 2. dobre diferencovaný endokrinný karcinóm (WDEC) 3. nízko diferencovaný endokrinný karcinóm/ malobunkový karcinóm (PDEC)	1. NET G1 (karcinoid) 2. NET G2 3. NEC (veľkobunkový alebo malobunkový typ)
II. mukokarcinoid	4. zmiešaný exokrinný – endokrinný karcinóm (MEEC)	4. Zmiešaný adenoneuroendokrinný karcinóm (MANEC)
III. zmiešané formy karcinoid – adenokarcinóm		

NET – neuroendokrinné nádory, NEC – neuroendokrinné karcinómy

pisované ďalšie neuroendokrinné syndrómy. V roku 2013 Jens Rehfeld et al popísali syndróm zo zvýšeného vylučovania cholecystokinínu [19].

V roku 1963 sa začala používať schéma rozdelenia nádorov vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek podľa rôznych úsekov embryonálneho čreva na nádory predného (foregut – pľúca, žalúdok, duodenum, pankreas, žlčník), stredného (midgut – jejunum, ileum, apendix, pravá časť hrubého čreva) a zadného (hindgut – ľavá časť hrubého čreva, rektum) čreva, ktorá poukazyvala na vzťah morfológie a topografie ich výskytu [20]. V roku 1995 taliansky patológ Carlo Capella et al publikovali ďalšiu klasifikáciu, v ktorej navrhovali zmenu názvu karcinoidný tumor na NET, zahrňujúci všetky nádory vychádzajúce z neuroendokrinných buniek [21]. V súčasnosti sú platné WHO (World Health Organization) klasifikácie pre gastrointestinálne NETs z roku 2010 [22], pre NETs pľúc z roku 2015 [23] a najnovšia pre NETs pankreasu z roku 2017 [24].

Terminológia a klasifikácia

Terminológia nádorov vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek sa niekoľkokrát menila a ani v súčasnosti nie je jednotná pre celú skupinu nádorov. Názvoslovie a klasifikácia týchto nádorov sa odlišuje v závislosti od ich anatomickej lokality [25–27].

Európska spoločnosť neuroendokrinných nádorov (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) vydala v roku 2016 zatiaľ posledné odporúčania pre diagnostiku, liečbu a menežment pacientov s gastrointestinálnymi NETs [28]. Pre klasifikáciu a stanovenie gradingu odporúčajú

Tab. 2. Grading gastrointestinálnych neuroendokrinných neoplázií [22].

	NET G1	NET G2	NET G3
Počet mitóz/10 HPF*	< 2	2–20	> 20
Ki-67**	≤ 2 %	3–20 %	> 20 %

NET – neuroendokrinné nádory, NEC – neuroendokrinné karcinómy, AJCC – Union for International Cancer Control, UICC – American Joint Committee on Cancer

* Mitózy sa počítajú v mitoticky najaktívnejších oblastiach, pri zväčšení 40x, v 10 HPF (high power fields) = 2 mm², pričom je potrebné pozorne zhodnotiť minimálne 50 HPF podľa AJCC alebo 40 HPF podľa UICC.

** Proliferačný index Ki-67 udáva percento pozitívnych buniek z 500–2000 buniek v proliferačne najaktívnejších oblastiach (tzv. hot spots) [33].

opierať sa o WHO klasifikáciu 2010, ktorá prijala gradingový systém zavedený spoločnosťou ENETS.

WHO klasifikácia gastroenteropancreatických nádorov z roku 2010 (tab. 1) používa pre celú skupinu nádorov názov neuroendokrinné neoplázie (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms – GEP-NENs) [22] a zahŕňa nádory pažeráka, žalúdka, tenkého a hrubého čreva vrátane ampulárnej oblasti a apendixu, nádory rekta, pankreasu, žlčníka a extrahepatálnych žlčových ciest. Táto klasifikácia priniesla striktnějšíe pravidlá na rozdelenie NENs na základe morfológie a proliferačnej aktivity na NETs a neuroendokrinné karcinómy (neuroendocrine carcinomas – NECs). Spomínaná WHO klasifikácia síce pripúšťa, že termín „neuroendokrinná neoplázia“ sa môže používať synonymicky s názvom NET, no keďže NETs predstavujú konkrétnu podskupinu nádorov, budeme pre lepšiu prehľadnosť tento názov používať len v súvislosti s nimi. Okrem čistých NENs rozoznáva WHO klasifikácia aj

zmiešané adenoneuroendokrinné karcinómy (mixed adenoneuroendocrine carcinoma – MANEC), v ktorých každá komponenta tvorí > 30 % tumoru. Opísané sú aj dlaždicovobunkové karcinómy koexistujúce s NEC [29]. V tab. 1 je porovnanie rôznych WHO klasifikácií NENs gastrointestinálneho systému.

WHO klasifikácia 2010 predkladá 3-stupňový grading NENs GIT vrátane pankreasu navrhnutý spoločnosťou ENETS na konferenciách v Ríme v rokoch 2005 [30] a 2006 [31]. Grading vychádza z morfológických kritérií a proliferačnej aktivity nádorových buniek stanovenej počtom mitóz a proliferačným indexom Ki-67 (tab. 2). V prípade, ak by došlo k rozporu medzi danými ukazovateľmi, stanovuje sa vyšší grading [32].

Výsledky viacerých štúdií poukázali, že spomínaný grading v prípade pankreatických NENs (PanNENs) nekoreluje úplne s odpoveďou na liečbu a prežívaním pacientov, najmä v skupine nízko diferencovaných pankreatických

Tab. 3. Porovnanie T štádií TNM klasifikácie pre NETs G1 a G2 žalúdka a apendixu podľa AJCC/UICC [34,35] a ENETS [30,31].

Lokalita	T štádium	NET G1–G2 AJCC/UICC	ENETS
žalúdok	T1	nádor ≤ 1 cm a invaduje laminu propria alebo submukózu	nádor ≤ 1 cm a invaduje laminu propria alebo submukózu
	T2	nádor > 1 cm alebo invaduje muscularis propria	nádor > 1 cm alebo invaduje muscularis propria alebo subserózu
	T3	nádor invaduje subserózu	nádor penetruje serózu
	T4	nádor perforuje viscerálne peritoneum (serózu) alebo invaduje iné orgány alebo príslušné štruktúry	nádor invaduje príslušné štruktúry
apendix	T1	nádor ≤ 2 cm	nádor ≤ 1 cm a invaduje submukózu a muscularis propria
	T2	nádor 2–4 cm	nádor ≤ 2 cm a invaduje submukózu, muscularis propria a/alebo minimálne (≤ 3 mm) invaduje subserózu/mezoapendix
	T3	nádor > 4 cm alebo subserózná invázia, alebo invázia do mezoapendixu	nádor > 2 cm a/alebo extenzívna invázia (nad 3 mm) subserózy/mezoapendixu
	T4	nádor perforuje peritoneum alebo invaduje príslušné orgány a štruktúry	nádor invaduje peritoneum/iné orgány

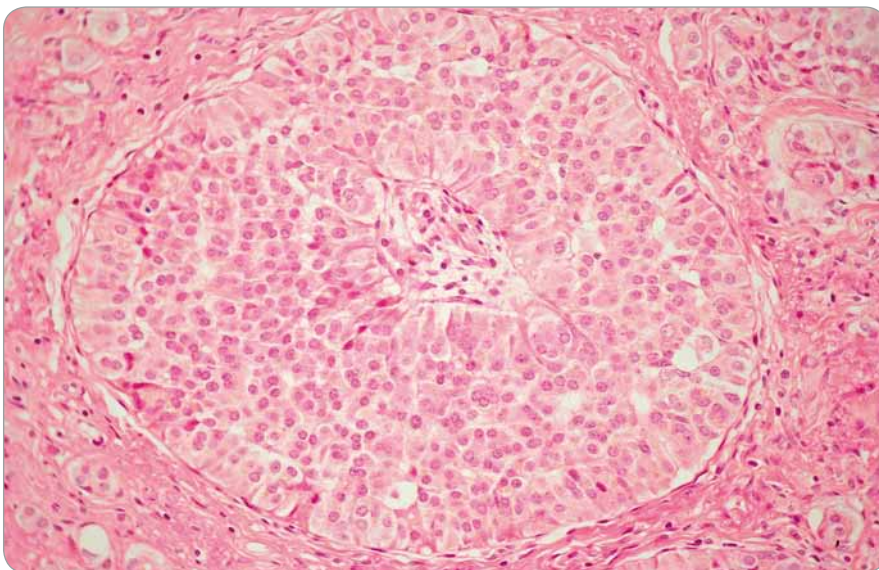
NET – neuroendokrinné nádory, AJCC – Union for International Cancer Control, UICC – American Joint Committee on Cancer, ENETS – Európska spoločnosť neuroendokrinných nádorov

NEC (PanNECs). Na základe týchto štádií bola aktualizovaná klasifikácia PanNENs, ktorá je súčasťou novej WHO klasifikácie nádorov endokrinných orgánov z roku 2017 [24]. Najdôležitejšou zmenou je rozdelenie PanNECs G3 na dve skupiny. Prvú skupinu predstavuje nová kategória nádorov PanNETs G3, ktoré si zachovávajú dobre diferencovaný histologický vzor so zvýšenou mitotickou akti-

vitou a Ki-67 > 20 %. Druhú skupinu tvoria nádory zodpovedajúce morfológii a proliferáčnou aktivitou PanNECs podľa WHO klasifikácie 2010. Pri odlišení týchto dvoch skupín nádorov je možné využiť imunohistochemické vyšetrenie, pre skupinu nádorov PanNETs G3 je typická strata expresie markerov DAXX a ATRX, pre nádory PanNECs strata expresie Rb a abnormálna expresia p53 [33]. Ďalšia

zmena sa týka hranice Ki-67 medzi PanNETs G1 a G2, ktorá bola vo WHO klasifikácii 2010 ≤ 2 %, v klasifikácii 2017 sa hranica posunula na Ki-67 < 3 %, aby boli zahrnuté aj hodnoty medzi 2 a 3 %, aj keď pôvodne sa uvažovalo o posunutí hranice až na 5 %. Tretia zmena nastala v premenovaní skupiny zmiešaných adenoneuroendokrinných nádorov. Keďže ne-neuroendokrinná zložka môže byť iná ako adenokarcinóm, zaviedol sa pojem "zmiešaná neuroendokrinná – ne-neuroendokrinná neoplázia", (mixed neuroendocrine – non-neuroendocrine neoplasm – MiNEN) [24].

ENETS navrhla prvý TNM stagingový systém pre NETs, ktorý bol prijatý na konferencii v Ríme v roku 2005 pre nádory žalúdka, duodéna a pankreasu [30] a v roku 2006 pre nádory ilea, apendixu, hrubého čreva a rekta [31]. Spomínaný systém bol čiastočne akceptovaný 7. vydaním TNM klasifikácie malígnych nádorov UICC (Union for International Cancer Control) a AJCC (American Joint Committee on Cancer). V súčasnosti je platné už 8. vydanie TNM klasifikácie UICC aj AJCC [34,35] so samostatnými kapitolami venovanými NETs G1 a G2 žalúdka, duodéna a ampulárnej oblasti, je-



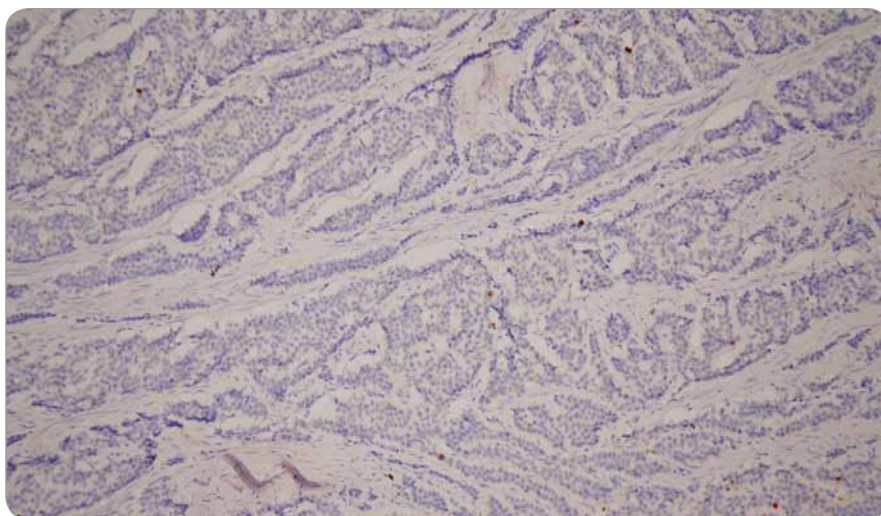
Obr. 1. Neuroendokrinný nádor G1. Hematoxylin eozin, 400x.

juna, ilea, apendixu, hrubého čreva, rekta a pankreasu. NEC G3 sa klasifikujú podľa kritérií TNM systému pre karcinómy príslušného orgánu. Oproti 7. vydaniu TNM klasifikácie nastali niektoré zmeny, pričom 8. vydanie AJCC a UICC akceptovalo TNM klasifikáciu navrhnutú spoločnosťou ENETS pre väčšinu orgánov, rozdiely sú len v T štádiách nádorov žalúdka a apendixu. Porovnanie T klasifikácií AJCC/UICC a ENETS je uvedené v tab. 3 so zvýraznením rozdielov medzi nimi. Na záver histopatologickej správy je potrebné uviesť použitú TNM klasifikáciu a vysvetliť, na základe ktorých faktorov bolo určené T štádium (veľkosť nádoru, rozsah invázie), aby bolo možné sa zorientovať medzi rôznymi klasifikáciami [1]. ENETS odporúča pre určenie stagingu vychádzať buď z TNM klasifikácie UICC/AJCC alebo ENETS, za najlepšie považuje použitie oboch klasifikácií [36].

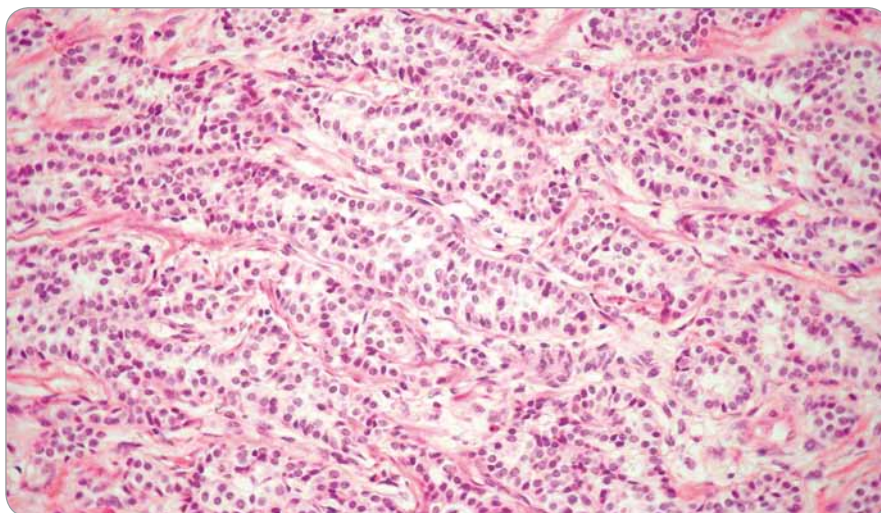
Všeobecná histopatologická a imunohistochemická charakteristika NENs

NENs sú často malé nádory žltej, žltohnedej až šedej farby, prekryté intaktnou alebo ulcerovanou sliznicou. V GIT vznikajú hlboko v sliznici, pomaly prerastajú všetky vrstvy sliznice, čoho dôsledkom je vznik malých tuhých uzlíkov prominujúcich do lúmenu orgánu. Žlté zafarbenie je spôsobené ukladaním cholesterolu a iných tukov. Po infiltrácii submukózy, lamina muscularis propria a serózy môžu nádory prerastať do okolitého tkaniva (napr. mezentéria). V prípade agresívnych tumorov sú časté metastázy do okolitých lymfatických uzlín a vzdialené metastázy hlavne do pečene a dutiny brušnej [37].

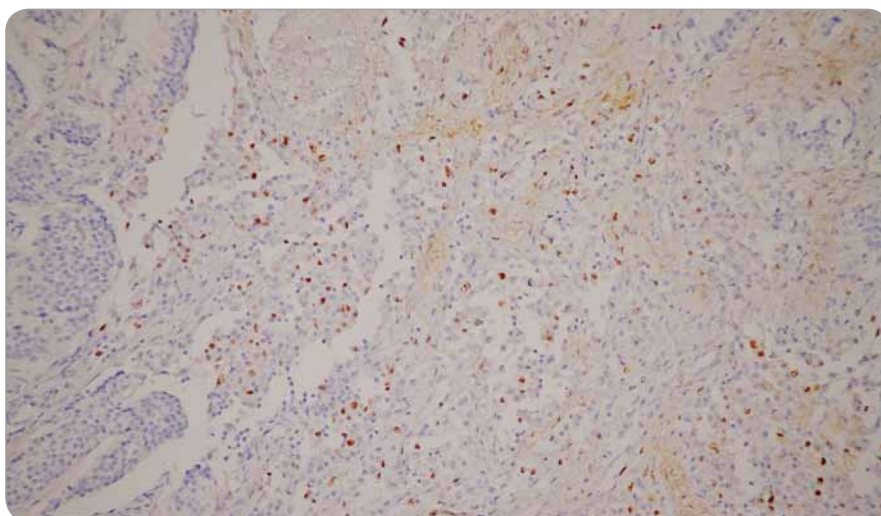
Histologicky sú NETs G1 (obr. 1, 2) charakterizované polygonálnymi bunkami s malým kompaktným, uniformným jadrom s jemne zrnitým chromatinom charakteru „salt and pepper“, obyčajne nenápadným jadriekom a s malým až stredným množstvom eozinofilnej cytoplazmy. Mitózy takmer chýbajú (< 2/10 HPF (high-power field)), zriedka sa vyskytuje angioinvázia, nekrózy nebývajú prítomné. Elektronovo-mikroskopicky sú pozorovateľné denzné granuly, ktoré obsahujú aktívne amíny a/alebo neuropeptidy.



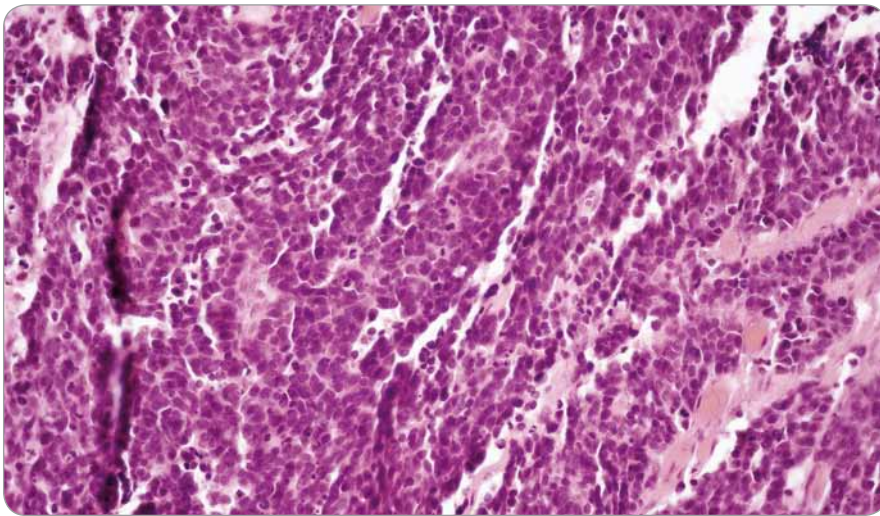
Obr. 2. Neuroendokrinný nádor G1. Imunohistochemické vyšetrenie s protilátkou proti Ki-67. Ojedinelá pozitivita Ki-67 < 2 %. 3,3-diaminobenzidín, 200x.



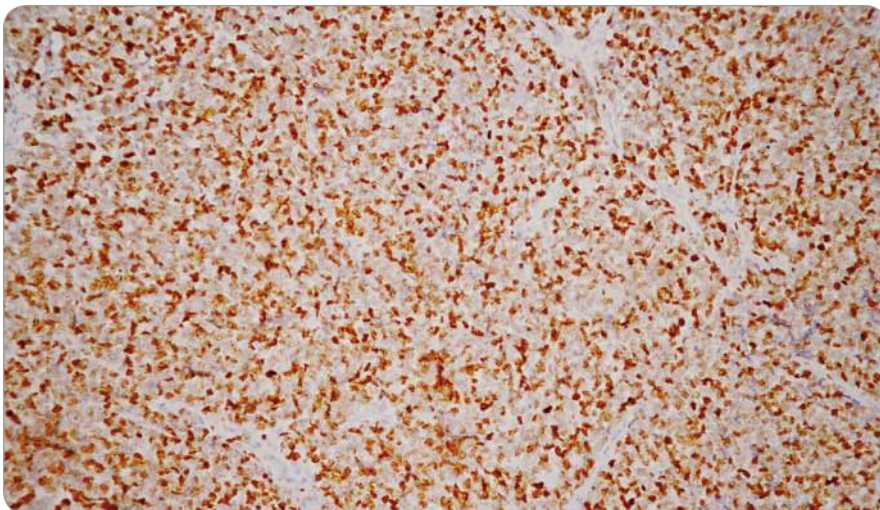
Obr. 3. Neuroendokrinný nádor G2. Hematoxylín eozín, 400x.



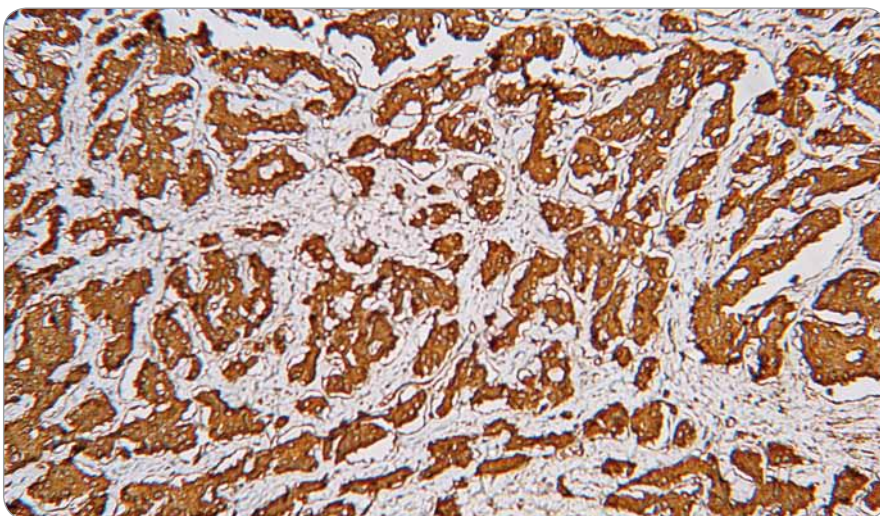
Obr. 4. Neuroendokrinný nádor G2. Imunohistochemické vyšetrenie s protilátkou proti Ki-67. Pozitivita Ki-67 2–20 %. 3,3-diaminobenzidín, 200x.



Obr. 5. Neuroendokrinný karcinóm G3. Hematoxylín eozín, 400×.



Obr. 6. Neuroendokrinný karcinóm G3. Imunohistochemické vyšetrenie s protilátkou proti Ki-67. Pozitivita Ki-67 > 20 %. 3,3-diaminobenzidín, 200×.



Obr. 7. Neuroendokrinný nádor. Imunohistochemické vyšetrenie s protilátkou proti chromogranínu. Silná difúzna pozitivita. 3,3-diaminobenzidín, 200×.

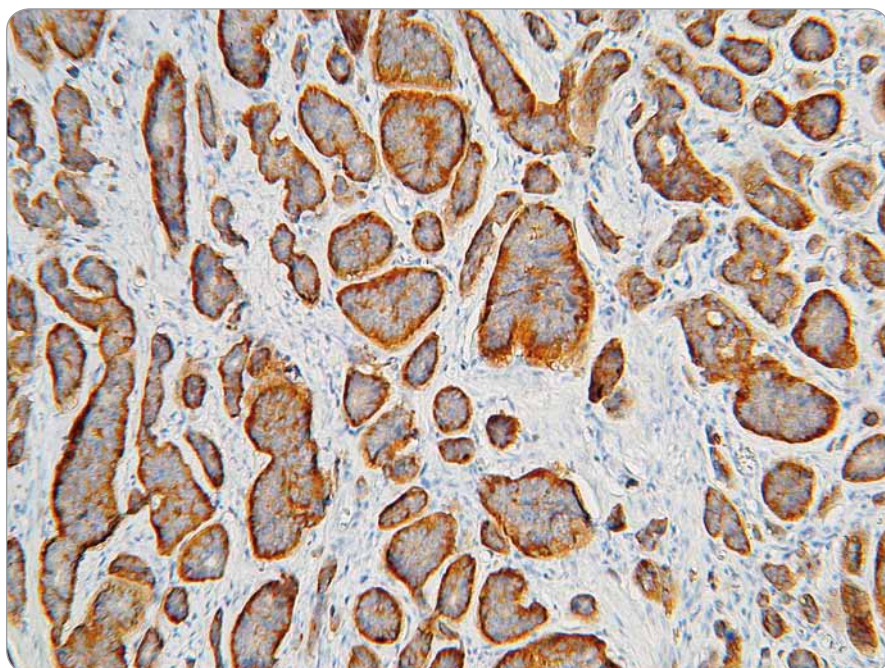
NETs G2 (obr. 3, 4) sú tvorené okrúhlymi až vretenovitými bunkami buď s veľkými vezikulárnymi jadrami a prominentnými eozinofilnými jadierkami alebo s menšími hyperchrómnymi jadrami s nepravidelným hrudkovitým chromatínom a malými jadierkami. Mitózy sú početnejšie (2–20/10 HPF), môžu byť aj atypické a ojedinele sa vyskytujú nekrózy.

NECs (obr. 5, 6) sú vysoko malígne, nízko diferencované G3 nádory pozostávajúce z anaplastických okrúhlych, polyhedrických až vretenovitých buniek. Mitózy sú početné (> 20/10 HPF), nekrózy sú rozsiahle a často multifokálne. Na základe veľkosti buniek a jadrových charakteristík sa NECs delia na malobunkový a veľkobunkový podtyp. Malobunkové karcinómy pozostávajú z malých okrúhlych, ovoidných alebo vretenovitých buniek s malým množstvom cytoplazmy. Jadrá obsahujú jemne zrnitý chromatín, bez viditeľných jadriek alebo len s nenápadnými jadierkami. Veľkobunkové NECs sú všeobecne tvorené strednými až veľkými bunkami s nepravidelným atypickým jadrom a prominentnými jadierkami. Jadro-cytoplazmový pomer je menší ako v prípade malobunkových karcinómov [29,38,39].

Pre nádory vychádzajúce z neuroendokrinných buniek je charakteristická imunohistochemická pozitivita markerov typických pre neuroendokrinnú diferenciáciu, ako sú chromogranín A (obr. 7), synaptofyzín (obr. 8), CD56 (neural cell adhesion molecule – NCAM1), neurón-špecifická enoláza (neuron-specific enolase – NSE) a PGP9.5 (protein gene product 9.5) [40]. Okrem toho sú tieto nádory schopné produkovať rôzne proteíny v závislosti od typu buniek a ich lokality, napr. serotónin, gastrín, somatostatín, pankreatický polypeptid, ghrelín. Expresiu spomínaných proteínov môžeme taktiež dokázať imunohistochemickými metódami.

Klinická manifestácia NENS

Typickým prejavom zvýšeného vylučovania peptidových hormónov z nádorov z neuroendokrinných buniek je skupina príznakov nazývaných karcinoidný syndróm. Za normálnych okolností dokáže



Obr. 8. Neuroendokrinný nádor. Imunohistochemické vyšetrenie s protilátkou proti syntafyzínu. Silná difúzna pozitivita. 3,3-diaminobenzidín, 200x.

Tab. 4. Príznaky najčastejších neuroendokrinných nádorov pankreasu [1].

Typ NETu pankreasu	Symptómy
inzulinóm	zmätenosť, nadmerné potenie, slabosť, závrať, bezvedomie, úľava po jedle
gastrinóm	Zollinger-Ellisonov syndróm, hnačky, alebo hnačky s peptickými ulceráciami
glukagonóm	nekrolytický migračný erytém, strata hmotnosti, diabetes mellitus, hnačky, stomatitída
VIPóm	Verner-Morrisonov syndróm, profúzne vodnaté hnačky s hypokalémiou
nádor vylučujúci somatostatín	cholelitiáza, strata hmotnosti, hnačky a steatorea, diabetes mellitus
nefunkčné pankreatické NETs	symptómy spojené s nádorovou masou v pankrease, prípadne s pečeňovými metastázami

NET – neuroendokrinné nádory

pečeň pomerne rýchlo zmetabolizovať peptidové hormóny vylúčené týmito nádormi, čo však neplatí v prípade ich metastatického rozsevu do pečene. Prejavuje sa u 8–35 % pacientov a je často asociovaný s prítomnosťou NET G1 (karcinoidu) v tenkom čreve [41]. Karcinoidný syndróm vzniká účinkom serotonínu a iných vazoaktívnych látok, ktoré vstupujú do systémovej cirkulácie a ovplyvňujú pečeňový metabolizmus [42,43].

Karcinoidný syndróm zahŕňa rôzne príznaky. Opakujúce sa bolesti brucha sa najčastejšie objavujú pri karcinoidoch tenkého čreva. Kožné prejavy sú pomerne včasný a častý príznak (94 %). Typicky sa prejaví v oblasti hlavy a krku, je sprevádzaný nepríjemným pocitom tepla, svrbením, opuchom a erytémom hornej časti tela, zvýšeným slinením a slzením. Hnačka a malabsorpcia sa prejavujú až v 84 %. Stolicie sú ob-

jemné, penivé alebo je prítomná steatorrhea. Tento stav môže a nemusí byť spojený s bolesťou brucha, návalmi a kŕčmi. Až v 60 % môže dôjsť k srdcovej chybe na trikuspidálnej chlopni, fibróze endokardu, pulmonálnej stenóze. Piskoty alebo asthma-like syndrom sa objavujú v 25 % v dôsledku bronchiálnej konstriktie, čo neskôr môže vyústiť až do chronického kašľa a dyspnoe [44]. Funkčné PanNETs majú svoj vlastný špecifický klinický obraz (tab. 4) [1]. Klinický obraz NETs bez príznakov karcinoidného syndrómu je pomerne nešpecifický. Stanovenie vhodného diagnostického a terapeutického postupu si vyžaduje medziodborovú spoluprácu onkológov, endokrinológov, rádiológov, chirurgov a patológov.

NENs jednotlivých častí GIT

GEP-NENs predstavujú geneticky rôznorodú skupinu nádorov produkujúcich peptidové a ne-peptidové hormóny koordinujúce funkciu čriev. Tieto nádory môžu byť klinicky symptomatické, „funkčné“ alebo tiché, „nefunkčné“ [45]. V GIT existuje najmenej 13 typov neuroendokrinných buniek produkujúcich bioaktívne peptidy alebo amíny [42]. Tvorba jednotlivých hormónov je často závislá od lokalizácie primárneho nádoru (tab. 5).

Dáta z prieskumov hovoria o stúpajúcej incidencii NETs, čo môže byť aj dôsledkom zlepšenia a spresnenia diagnostických metód [46]. Najčastejšie NETs G1 (karcinoidy) v mužskej populácii nachádzame v tenkom čreve, v oblasti terminálneho ilea, u žien v apendixe [47]. Kým vo všeobecnosti majú dobre diferencované NETs skôr indolentný priebeh, nízko diferencované NECs sú charakteristické svojou agresivitou a skorým metastázovaním.

NENs pažeráka

NENs pažeráka sú pomerne vzácne a zriedkavé nádory, s incidenciou 0,05–7,6 % zo všetkých malignít pažeráka [48]. Tieto nádory rastú prevažne v dolnej tretine pažeráka, často sú asociované s Barrettovým ezofágom [49]. Väčšina NENs pažeráka sú NECs G3 alebo zmiešané adenoneuroendokrinné karcinómy [22]. Celkovo sa považujú za nádory s agresívnym správaním a zlou prognózou.

NENs žalúdka

Žalúdočné NENs boli v minulosti považované za nádory s pomerne nízkym výskytom, predstavovali < 2 % zo všetkých gastrointestinálnych NENs a < 1 % zo

všetkých nádorov žalúdka. V dôsledku zvýšeného počtu gastroscopických vyšetrovaní stúpa záchyt týchto nádorov, posledné analýzy hovoria o vzostupe ich výskytu na >10 % [50,51].

Väčšinu NENs žalúdka tvoria NETs – dobre diferencované, nefunkčné nádory z buniek podobných enterochromafinným (enterochromaffin like cells – ECL), vznikajúce predovšetkým v oblasti tela a fundu žalúdka. Podľa WHO aj ENETS rozlišujeme tri typy gastrických NENs, ich rozpoznanie je dôležité pre určenie správneho diagnostického postupu a liečby (tab. 6) [22,52,53].

Typy 1 a 2 vznikajú ako dôsledok vplyvu zvýšenej gastrinémie na enterochromafinné bunky v mukóze tela a fundu žalúdka [54]. Žalúdočné NENs 1. a 2. typu sú väčšinou mnohopočetné tumory, menšie ako 1–1,5 cm a sú obmedzené na mukózu, menej submukózu, bez prieniku do lamina muscularis propria. Typ 1 predstavuje najčastejšiu gastrickú NEN, tvorí až 80 % zo všetkých žalúdočných NENs [33,55]. Ide často o malé multifokálne lézie asociované s autoimunitnou chronickou atrofickou gastri-

Tab. 5. Produkcia hormónov v závislosti od lokalizácie nádoru [47].

Lokalizácia	Hormóny
žalúdok	histamín, gastrín, serotonín, somatostatín
duodenum	gastrín, serotonín, somatostatín
jejunum	
ileum	enteroglukagón, serotonín, substancia P, tachykinin
cékum	
apendix	enteroglukagón, peptid YY, serotonín, somatostatín
kolon	enteroglukagón, serotonín, somatostatín
rektum	
pankreas	ACTH, kalcitonín, cholecystokinín, glukagón, gastrín, insulín, neurotensín, pankreatický polypeptid, prolaktín, somatostatín, vazomotorický intestinálny peptid

ACTH – adrenokortikotropný hormón

Tab. 6. Klasifikácia gastrických NENs podľa ENETS [52].

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
% zastúpenie v skupine NENs	70–80	5–6	14–15
charakteristika nádoru	< 1–2 cm, mnohopočetné, polypoidné	< 1–2 cm, mnohopočetné, polypoidné	> 2 cm, polypoidné s ulceráciami
sprevádzajúce ochorenie	atrofická gastritída	gastrinóm / MEN 1	žiadne
grading	G1–G2 NET	G1–G2 NET	G3 NEC
WHO 2010 klasifikácia	G1	G1/G2	G1–G3
hladiny gastrinu v sére	mierne zvýšené	mierne zvýšené	fyziológické
% metastáz	2–5	10–30	50–100

NEN – neuroendokrinné neoplázie, NET – neuroendokrinné nádory, NEC – neuroendokrinné karcinómy, ENETS – Európska spoločnosť neuroendokrinných nádorov

Tab. 7. Porovnanie WHO klasifikácií neuroendokrinných neoplázií pankreasu [24].

WHO 1980	WHO 2000/2004	WHO 2010	WHO 2017
nádor z ostrovčekových buniek (adenóm/karcinóm)	dobre diferencovaný endokrinný tumor/karcinóm (WDET/WDEC)	NET G1/G2	NET G1/G2/G3 dobre diferencovaná NEN
nízko diferencovaný endokrinný karcinóm	nízko diferencovaný endokrinný karcinóm/malobunkový karcinóm (PDEC)	NEC (G3), veľkobunkový alebo malobunkový typ	NEC (G3), veľkobunkový alebo malobunkový typ (nízko diferencovaná NEN)
	zmiešaný exokrinný-endo-krinný karcinóm (MEEC)	zmiešaný adenoneuroendokrinný karcinóm	zmiešaná neuroendokrinná - ne-neuroendokrinná neoplázia

NET – neuroendokrinné nádory, NEN – neuroendokrinné neoplázie, NEC – neuroendokrinné karcinómy

tídou a hypergastrinemiou [45,56]. Typ 2 žalúdočná NEN predstavuje približne 5 % zo všetkých žalúdočných NENs [55]. Typicky sa prejavuje zväčšením žalúdka so zhrubnutou stenou v dôsledku hypertroficko-hypersekretorickej gastropatie a početných slizničných a podslizničných lézií. Tento typ je asociovaný s mnohopočetnou NENs typu 1 (MEN1) a Zollinger-Ellisonovým syndrómom (ZES), ktoré vznikajú v dôsledku autozomálne dominantnej mutácie MEN1 génu na chromozóme 11q13. Nádory produkujúce gastrín (gastrinómy) typicky prítomné u pacientov s MEN1-ZES vedú k hypergastrinémii s následným vývojom hyperplázie ECL buniek, dysplázie a NEN 2. typu [54,56]. Tento typ sa zriedka vyskytuje u pacientov so sporadickým ZES [57].

Nádory 3. typu predstavujú sporadické NENs, ktoré vznikajú pri fyziologických hladinách gastrínu v mukóze žalúdka bez významnej patológie a tvoria okolo 13 % zo všetkých žalúdočných NENs. Sú agresívnejšie ako NENs 1. a 2. typu, často ide o väčšie, hlboko invadujúce, metastazujúce, G3 nádory [52].

Niektorí autori uvádzajú aj 4. typ NENs [55]. Makroskopicky ide o mnohopočetné malé lézie, histologický obraz odhalí hypertrofiu a hyperpláziu parietálnych buniek.

NEC žalúdka patrí medzi raritné nádory [55]. Predstavuje nízko diferencovaný, vysoko malígny nádor, ktorý väčšinou v čase diagnózy invaduje hlboko do steny žalúdka a infiltruje lymfatické a krvné cievy [58].

NENs tenkého čreva

NENs tenkého čreva je možné rozdeliť na základe miesta výskytu na dve skupiny, nádory hornej časti tenkého čreva (duodenum a proximálne jejunum) a nádory dolnej časti tenkého čreva (distálne jejunum, ileum a Meckelov divertikel).

Duodenum a proximálne jejunum

Jedná sa o pomerne zriedkavé nádory, rádovo tvoria 5,7–7,9 % zo všetkých NETs [33]. V duodéne sa v rámci NENs najčastejšie vyskytujú NETs. Bolo opísaných päť typov duodenálnych NENs na základe hormonálnej látky, ktorú zvyšene produkujú. Gastrín-produkujúce

NENs sa vyskytujú sporadicky alebo ako súčasť MEN1-ZES, môžu byť nefunkčné alebo funkčné (gastrinómy). Svojím výskytom patria medzi najčastejšie NENs, tvoria 62 % zo všetkých NENs duodéna a proximálneho jejunum [56,58]. Somatostatín-produkujúci nádor predstavuje druhý typ duodenálnych NENs vyskytujúci sa prevažne v ampulárnej/periampulárnej časti duodéna, často asociovaný s von Recklinghausenovou chorobou (neurofibromatóza typ 1) [59]. Medzi ďalšie patrí gangliocytický paraganglióm [47], nefunkčný NET s obsahom serotonín- a kalcitonín-pozitívnych buniek [58] a NEC [59].

Distálne jejunum a ileum

V oblasti distálneho jejunum a ilea sa vyskytujú len NETs (karcinoidy), NECs neboli v týchto oblastiach popísané. Väčšina nádorov sa nachádza v terminálnom ileu a najčastejšie ide o serotonín-produkujúce NETs z enterochromafinných buniek, ktoré na základe proliferatívnej aktivity spadajú do kategórie G1. V ileu sa vyskytuje až 49,9 % intestinálnych NETs [33]. Približne 8 % ileálnych NETs je asociovaných s karcinoidným syndrómom [22].

Apendix

NET apendixu patrí medzi najčastejšie apendikálne tumory [60] náhodne nájdené pri apendektómii, až 90 % je menších ako 1 cm [58]. Zo všetkých nádorov apendixu NETs predstavujú až 85 % [35]. Najčastejšie ide o serotonín-produkujúce nádory vychádzajúce z enterochromafinných buniek. Apendikálne NETs < 2 cm metastazujú pomerne zriedkavo, avšak s veľkosťou nádoru rastie aj výskyt metastáz [51,60].

NENs hrubého čreva a rekta

NENs sa najčastejšie vyskytujú v rekte, menej v céku, colon sigmoideum, rektosigmoideum a colon ascendens. Ide prevažne o NETs, ktoré podľa proliferatívnej aktivity spadajú do skupiny G1. NECs sú zriedkavé, no v porovnaní s inými časťami GIT sa v kolorekte vyskytujú častejšie [22].

Hrubé črevo

NENs hrubého čreva sú veľmi zriedkavé. Klinicky sa prezentujú poruchami vy-

prázdňovania, gastrointestinálnym krvácaním, bolesťami brucha, stratou hmotnosti. Asymptomatické lézie, ktoré sa nájdu počas skriningovej kolonoskopie, sú spravidla neodlíšiteľné od iných lézií hrubého čreva.

Rektum

Tieto nádory sú často asymptomatické, malé lézie nájdené náhodne pri endoskopickom vyšetrení. V lokalizovanej forme je v čase diagnózy 75–85 % nádorov [61]. Nádory submukózy < 1 cm predstavujú až 80 % rektálnych NETs [47].

NENs pankreasu

PanNENs sú pomerne zriedkavé nádory predstavujúce 1–3 % zo všetkých malígnych pankreasu [33, 62–64]. WHO klasifikácia a grading PanNENs sa líši od ostatných gastrointestinálnych NENs (tab. 7). Pováčšine sa jedná o dobre diferencované NETs (40–91 %) [64].

NETs sa môžu klinicky prejavovať hormonálnym syndrómom v dôsledku hypersekrecie hormónov buď vlastných endokrinnému pankreasu alebo iných. Hovoríme o „funkčných, syndrómových NETs“ (inzulinóm, gastrinóm, glukagonóm). NETs, ktorých bunky exprimujú špecifický hormón, no neprejavujú sa klinicky, nazývame „nefunkčné, nesyndrómové NETs“ a v diagnostickom závere píšeme, z akých buniek vychádzajú, napr. z α -buniek/glukagón-produkujúci NET, z β -buniek/inzulín-produkujúci NET, z G-buniek/gastrín produkujúci NET.

V minulosti tvorili funkčné PanNETs 60–80 %, no v súčasnosti sa ukazuje prevažne nefunkčných PanNETs (> 60 %) [24]. PanNETs sú väčšinou sporadické nádory, no môžu sa vyskytovať aj ako súčasť vrodených syndrómov, najčastejšie u pacientov s MEN1 syndrómom (gastrinóm, inzulinóm) a von Hippel Lindau (VHL) syndrómom (väčšinou nefunkčné nádory) [65].

Záver

GEP-NENs sú zriedkavé nádory, ktoré sa môžu prejavovať typickými príznakmi karcinoidného syndrómu. V takom prípade je diagnostika s využitím biochemických, zobrazovacích a bioptických metód poväčšine nenáročná. Karcinoidný syndróm

sa však prejaví len v 8–35 % prípadov. U ostatných pacientov sú príznaky nešpecifické, alebo sú nádory asymptomatické, často náhodené náhodne v chirurgickom resekaté odstránenom z inej indikácie. Vzhľadom na bezpríznakovosť časti nádorov, často ich malé rozmery a lokalitu v oblastiach čreva ťažko dostupných endoskopickému vyšetreniu sú GEP-NENS mnoho ráz objavené v pokročilom štádiu, v štádiu infiltrácie do okolitých štruktúr, v štádiu lymfogénneho a hematogénneho rozsevu. Základom úspešnej diagnostiky a liečby je myslieť na ne v rámci diferenciálne-diagnostického postupu. Vďaka v súčasnosti dostupným vysoko senzitivným diagnostickým zobrazovacím metódam je možné zachytiť ochorenie vo včasnom štádiu, kedy je terapia najefektívnejšia. Nemenej dôležitá z hľadiska diagnostiky a liečby je exaktná histopatologická klasifikácia s určením gradingu a stagingu podľa presne stanovených kritérií v súlade s najnovšími klasifikačnými schémami a odporúčaniami s ohľadom na lokalitu nádoru.

V literatúre aj v odbornej verejnosti sa často používajú pojmy karcinoid, NET či NEC synonymicky, no z hľadiska názvoslovnia a klasifikácie je potrebné si osvojiť správnu terminológiu. Ako NENS označujeme celú skupinu nádorov z neuroendokrinných buniek GIT, ide teda o všeobecnejšie pomenovanie. NET označujú dobre diferencované nádory s gradíngom G1 (karcinoidy) a G2. NEC charakterizujú nízko diferencované nádory G3. Len správna a jednotná terminológia a klasifikácia nádorov z neuroendokrinných buniek umožní bezproblémovú komunikáciu medzi špecialistami z jednotlivých odborov a zabezpečí správne zvolenú liečbu a menežment pacientov s týmto zriedkavým, no spoločensky významným ochorením.

Literatúra

- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61(1): 6–32. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300831.
- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumours and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011; 24 (Suppl 2): S53–S57. doi: 10.1038/modpathol.2010.166.
- Matějka VM, Fiala O, Tupy R et al. Chylózní ascites jako závažná komplikace neuroendokrinního tumoru ilea – kazuistika. *Klin Onkol* 2013; 26(5): 358–361. doi: 10.14735/amko2013358.
- Esmati E, Babaei M, Matini A et al. Neuroendocrine carcinoma of the tongue. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(3): 659. doi: 10.4103/0973-1482.139395.
- Dvorackova J, Macak J, Brzula P et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157(3): 257–260. doi: 10.5507/bp.2012.053.
- Li Z, Chen CJ, Wang JK et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Asian J Androl* 2013; 15(3): 328–332. doi: 10.1038/aja.2013.7.
- Moratalla Charcos LM, Pastor Navarro T, Cortes Vizcaino V et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of prostate. *Arch Esp Urol* 2013; 66(4): 368–371.
- Lindboe CF. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *APMIS*. 2007; 115(2): 169–176. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_570.x.
- Aslam MF, Choi C, Khulpateea N. Neuroendocrine tumour of the ovary. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(5): 449–451. doi: 10.1080/01443610902946903.
- Hanna MY, Leung E, Rogers C et al. Primary large-cell neuroendocrine tumor of the breast. *Breast J* 2013; 19(2): 204–206. doi: 10.1111/tbj.12081.
- Rehman A. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23(4): 282–284. doi: 04.2013/JCPS282284.
- Ueda G, Yamasaki M. Neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Curr Top Pathol* 1992; 85: 309–335.
- Schmidt D. Neuroendocrine tumors of the uterus. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81: 260–265.
- Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2(4): 28–43. doi: 10.5306/wjco.v2.i1.28.
- Vitek P, Strenkova J, Sedláčková E et al. Registry neuroendokrinných nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat. *Klin Onkol* 2013; 26(4): 271–280. doi: 10.14735/amko2013271.
- Leoncini E, Boffetta P, Shafir M et al. Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms. *Endocrine* 2017; 58(2): 368–379. doi: 10.1007/s12020-017-1273-x.
- de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M et al. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1): 3–17. doi: 10.1016/j.beem.2015.10.004.
- Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M et al. Siegfried oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg* 2007; 142(2): 187–197. doi: 10.1001/archsurg.142.2.187.
- Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1165–1166. doi: 10.1056/NEJMc1215137.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1(7275): 238–239.
- Capella C, Heitz PU, Hofler H et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425(6): 547–560.
- Bosman FT CF, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of tumours of the digestive system. Fourth edition. WHO 2010: 417.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9): 1243–1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. Fourth edition. WHO 2017: 355.
- 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): 707–712. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. 4th edition. In: Classification of tumour of the digestive system. Lyon: IARC Press 2010.
- Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink (eds). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Enets.org. [online]. Available from: https://www.enets.org/current_guidelines.html.
- Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T et al. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Frontiers in oncology* 2013; 3: 2. doi: 10.3389/fonc.2013.00002.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4): 395–401. doi: 10.1007/s00428-006-0250-1.
- Rindi G, Klöppel 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): 757–762. doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.
- Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(6): 853–860. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821a0696.
- Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of diagnostic pathology* 2017; 29: 11–16. doi: 10.1016/j.andiagpath.2017.04.005.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of malignant tumours. Hoboken: Wiley Blackwell 2017: 253.
- Amin MB, Edge S, Greene F (eds). AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer 2017: 1032.
- Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103(2): 144–152. doi: 10.1159/000443165.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 2016; 139(12): 2679–2686. doi: 10.1002/ijc.30400.
- Elizabeth A. Montgomery MD LVM. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa: volume 2: neoplastic. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2012: 352.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N (eds). Robbins and cotran pathologic basis of disease. Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2010: 1464.
- Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005 54 (Suppl 4): 1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314.
- Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89(3): 151–160. doi: 10.1002/jso.20179.
- Jes A. Circulating markers for endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Ann Clin Biochem* 2008; 45(5): 451. doi: 10.1258/acb.2008.200825.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- Uskul BT, Turker H, Dincer IS et al. A primary tracheal carcinoid tumor masquerading as chronic obstructive pulmonary disease. *South Med J* 2008; 101(5): 546–549. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31816bf624.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1717–1751.
- Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 7): 72–80. doi: 10.1093/annonc/mdq290.
- Salyers WJ, Vega KJ, Munoz JC et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(8): 301–310. doi: 10.4251/wjgo.v6.i8.301.

48. Egashira A, Morita M, Kumagai R et al. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: Clinicopathological and immunohistochemical features of 14 cases. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173501. doi: 10.1371/journal.pone.0173501.
49. Deng HY, Ni PZ, Wang YC et al. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinical characteristics and prognostic evaluation of 49 cases with surgical resection. *Journal of thoracic disease* 2016; 8(6): 1250–1256. doi: 10.21037/jtd.2016.04.21.
50. Jung M, Kim JW, Jang JY et al. Recurrent gastric neuroendocrine tumors treated with total gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(46): 13195–13200. doi: 10.3748/wjg.v21.i46.13195.
51. Kulke MH, Shah MH, Benson AB et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(1): 78–108.
52. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2): 119–124. doi: 10.1159/000443168.
53. Scherubl H, Cadiot G, Jensen RT et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42(8): 664–671. doi: 10.1055/s-0030-1255564.
54. von Rosenvinge EC, Wank SA, Lim RM. Gastric masses in multiple endocrine neoplasia type I-associated Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1222–1237. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.050.
55. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV et al. Gastric Neuroendocrine Tumor: Review and Update. *Arq Bras Cir Dig* 2017; 30(2): 150–154. doi: 10.1590/0102-6720201700020016.
56. 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.
57. Delle Fave G, Capurso G, Milione M et al. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5): 659–673. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.002.
58. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
59. Makhoulouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer* 1999; 85(6): 1241–1249.
60. Pasieka JL. Carcinoid tumors. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5): 1123–1137. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.008.
61. Louthan O. Neuroendokrinní nádory rekta. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 195–201.
62. Batchler E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res* 2011; 36(1): 35–43. doi: 10.3109/07435800.2010.525085.
63. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg* 2013; 50(11): 509–545. doi: 10.1067/j.cpsurg.2013.08.001.
64. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R et al. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015: 92–103. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.92.
65. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2): 153–171. doi: 10.1159/000443171.