
Anatomie pathologique des tumeurs neuro-endocrines

JP SAINT ANDRÉ, I VALO, S GUYÉTANT

Laboratoire d'Anatomie Pathologique
CHU, 4 rue Larrey
49033 Angers

Correspondance
JPSaintAndre@chu-angers.fr

Résumé

Les tumeurs neuro-endocrines sont un groupe de tumeurs composées de cellules ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, au premier rang desquels les chromogranines, et éventuellement par des produits de sécrétion spécifiques, ce qui ne préjuge pas d'une origine embryologique commune. Des tumeurs neuro-endocrines peuvent être rencontrées dans la plupart des localisations, mais elles siègent majoritairement dans le tube digestif et dans le pancréas. Elles sont classées en tumeurs de haut grade et tumeurs de bas grade d'après la classification des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires. La plupart des tumeurs neuro-endocrines digestives et pancréatiques étant de bas grade, une classification spécifique tenant compte de la taille, du degré d'invasion, de la sécrétion prédominante et du taux de prolifération a été proposée récemment par l'OMS. La plupart des tumeurs neuro-endocrines sont sporadiques; quelques unes surviennent dans le contexte d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

Mots clés : Tumeurs neuro endocrines /

Abstract

Pathology of neuro-endocrine tumours

Neuroendocrine tumours are defined by a common phenotype, which is not supported by a common embryologic origin. This common phenotype is characterized by the expression of general neuroendocrine markers and sometimes by cell specific hormonal products. Neuroendocrine tumours are ubiquitous, but the major localizations are the digestive tract and the pancreas. According to the WHO classification of lung tumours, they are divided in low grade and high grade tumours. Since most digestive and pancreatic tumours are low grade tumours, a specific classification of neuroendocrine tumours was recently proposed by the WHO. Size, degree of invasion, major secretion and proliferation rate are the main criteria of this classification. Most neuroendocrine tumours are sporadic. A few cases occur in the context of a multiple endocrine neoplasia type 1.

Key words : Neuroendocrine tumours

Introduction

Le terme "neuro-endocrine" est utilisé pour définir des cellules par leurs propriétés sécrétoires et non par leur siège ou leur origine embryologique. Le système des cellules neuro-endocrines regroupe des neurones et des cellules endocrines ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, et par des produits de sécrétion hormonale spécifiques. Les tumeurs développées à partir de ces cellules ont souvent des caractéristiques fonctionnelles proches des cellules normales dont elles dérivent, ce qui peut entraîner des syndromes cliniques particuliers. De plus elles posent des problèmes importants et assez proches de diagnostic, de pronostic et de thérapeutique qui justifient de les regrouper.

Historique

En 1870, Heidenhaim décrit une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle et suggère que le tube

digestif pourrait avoir une fonction endocrine. En 1914, P. Masson montre que certaines de ces cellules sont argentaffines. La mise en évidence de cellules argentaffines et/ou argyrophiles dans d'autres organes comme la thyroïde, le thymus, l'appareil respiratoire, a conduit Feyrter à décrire un "système des cellules claires", appelé également système endocrinien diffus (pour revue, voir (1)). Pearse ayant montré que ces cellules claires ont des propriétés chimiques particulières (captation de précurseurs d'amines et décarboxylation), les a regroupées dans un ensemble appelé système APUD pour Amine Precursor Uptake and subsequent Decarboxylation (2). Il est admis par la plupart des auteurs, à la suite des travaux de N. Le Douarin et al. sur les chimères embryonnaires que les cellules endocrines digestives, pancréatiques et pulmonaires sont d'origine endodermique alors que les neurones du système nerveux autonome, les cellules C thyroïdiennes et les cellules chromaffines de la médullo surrénale dérivent de la crête neurale (3,4).

Mise en évidence des cellules neuro-endocrines

Les cellules neuro-endocrines forment des organes ou des parties d'organes : hypothalamus, antéhypophyse, médullo-surrénale, parathyroïdes; des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe : pancréas endocrine; un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe : thyroïde, tube digestif, poumon, thymus, arbre urinaire, appareil génital.

Il existe une très grande variété de cellules neuro-endocrines : dans le tractus gastro-intestinal par exemple, plus de 20 types cellulaires différents sont reconnus sur leurs propriétés sécrétoires (5) (tableau 1).

Mise en évidence

-Techniques d'imprégnation argentique

Elles ont été utilisées très largement pour caractériser les cellules neuro endocrines qui sont rarement visibles, lorsqu'elles sont isolées, sur les colorations usuelles.

L'argentaffinité, mise en évidence par la réaction de Fontana-Masson, est liée à la présence de sérotonine.

L'argyrophilie, mise en évidence par la réaction de Grimelius en particulier, beaucoup plus sensible que la réaction d'argentaffinité, est liée à la présence de chromogranines.

-Microscopie électronique

C'est la méthode de référence pour caractériser les cellules neuro-endocrines. Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuro-endocrine en raison de la présence de granules sécrétoires : ceux-ci ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Les cellules neuro-endocrines contiennent également des petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

-Immunohistochimie (IHC)

C'est la technique la plus couramment utilisée pour mettre en évidence les cellules neuro-endocrines normales ou pathologiques et pour en caractériser les sécrétions (6).

On distingue les marqueurs neuro-endocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic de tumeur neuro-endocrine (TNE) et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

Marqueurs neuro-endocrines généraux

Ils peuvent être regroupés en grandes catégories, de spécificité variable.

- Marqueurs cytosoliques

Ils sont représentés essentiellement par la Neuron Specific Enolase (NSE), qui est le plus ancien des marqueurs neuro-endocrines. Il a pour avantage essentiel que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en granules neuro-sécrétoires. L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuro-endocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, des isomères de la NSE étant présents dans divers types de cellules normales et tumorales.

- Marqueurs associés aux petites vésicules

La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire de 38 KDa qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuro-endocrines normales et néoplasiques. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuro-endocrines. Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

- Marqueurs associés aux granules de sécrétion

Les chromogranines A, B, C, sont des protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuro-endocrines.

Les anticorps anti-chromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuro-endocrines normales et tumorales. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées.

- Protéines membranaires

La N-CAM (reconnue par les anticorps anti-CD 56) est une molécule d'adhérence (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur la plupart des cellules neuro-endocrines normales et exprimée par la plupart des TNE, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs d'où un manque important de spécificité. Il s'agit d'un marqueur très sensible des TNE peu différenciées, mais une positivité avec l'anti CD-56 ne doit pas être interprétée en dehors du contexte morphologique et du reste du phénotype de la tumeur.

Les anticorps dirigés contre les récepteurs de la somatostatine, principalement sst2 et sst5, ne sont pas utilisés en

TNE de bas grade	TNE de pronostic intermédiaire	CNE bien différencié	CNE de haut grade	Tumeurs mixtes endocrine-exocrine
- taille < 2 cm, bien limitée, < 2 mitoses/2 mm ² - pas d'invasion vasculaire, - pour les TNE du tube digestif : pas d'atteinte de la musculature (ou de la séreuse pour l'appendice), - pas de métastase	- taille > 2 cm, > 2 mitoses/2 mm ² - pour les TNE du tube digestif : infiltration de la musculature (ou de la séreuse pour l'appendice) - toute TNE de bas grade avec invasion vasculaire microscopique	toute TNE de bas grade avec invasion locale macroscopique et/ou métastases	CNE à petites cellules CNE à grandes cellules	TNE composite TNE combinée TNE amphicrine

Tableau 1. - Siège et principaux produits de sécrétion des cellules neuro-endocrines

pratique pour leur diagnostic. Leur apport éventuel dans la décision du traitement doit être évalué (7)

En pratique, les cellules neuro-endocrines normales ou hyperplasiques sont mises en évidence grâce à des anticorps anti-chromogranines; l'identification d'une TNE impose l'utilisation de plusieurs marqueurs généraux : des anticorps anti-chromogranines A et B doivent être employés; ils seront associés de préférence à un anticorps anti-synaptophysine et un anticorps anti-NCAM (CD 56) (figures 1 et 2).

Marqueurs des produits de sécrétion spécifiques

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuro-endocrines normales et par les TNE peuvent être détectés par IHC. Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs, les TNE pouvant synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones.

De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique.

L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique. Les moins rares de ces sécrétions sont la production d'ACTH, de GH-RH ou de calcitonine par des tumeurs pancréatiques ou pulmonaires (5).

Siège et répartition des TNE.

On peut observer des TNE dans la plupart des localisations, y compris dans des organes où des cellules neuro-endocrines normales n'ont pas été mises en évidence. Certaines tumeurs sont associées à un syndrome de sécrétion hormonale, alors que beaucoup sont cliniquement silencieuses. Dans ce cas, des produits de sécrétion pourraient éventuellement être démontrés par immunohistochimie.

Dans une série de 349 TNE observées en 12 ans (qui exclut les tumeurs hypophysaires, parathyroïdiennes, médullo-surrénales, les paragangliomes ainsi que les carcinomes à petites cellules bronchiques), la répartition est la suivante : appendice : 30%, colon et rectum : 16%, estomac : 14%, bronches : 12%, intestin grêle : 9%, pancréas : 6%, carcinome médullaire thyroïdien : 5%, tumeur à cellules de Merkel de la peau : 1%. Dans cette série, l'appendice est le siège le plus fréquent des TNE et le tube digestif dans son ensemble représente la localisation la plus habituelle des TNE (8). Outre les localisations représentées dans cette série de TNE, d'autres organes sont plus rarement le siège de TNE de phénotype épithélial : thymus, sein, utérus, ovaire, testicule, épидидyme, prostate, vessie, oesophage, canal anal, voies aériennes supérieures, arbre biliaire, parotide, rein. Une très large série américaine réunie dans le cadre d'une étude épidémiologique sous l'égide du National Cancer Institute donne une répartition légèrement différente mais confirme que les TNE gastro-intestinales représentent les 3/4 du total des TNE (9).

Terminologie et classification des TNE.

En 1907, Oberndorfer introduisit le terme de carcinoïde pour définir un groupe de tumeurs iléales d'aspect épithélial ayant une morphologie et une évolution différentes de celles des carcinomes. En 1963, Williams et Sandler (10) ont classé les tumeurs endocrines du tube digestif en fonction de leur siège (et aussi de l'embryogenèse) en distinguant :

- les tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur ou "Foregut" : il s'agit des TNE oesophagiennes, gastriques, pancréatiques, duodénales, jéjunales hautes, mais aussi trachéo-bronchiques.

- les tumeurs développées à partir de l'intestin moyen ou "Midgut" : il s'agit des tumeurs jéjunales basses, iléales, appendiculaires et caecales.

- les tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur ou "Hindgut" : il s'agit des tumeurs coliques et rectales.

La classification des TNE pulmonaires publiée en 1999 sous l'égide de l'OMS (11) est la base de la classification actuelle des TNE. Pour les autres localisations, en particulier pour les TNE digestives et pancréatiques, une classification plus complexe, fondée sur les aspects cytologiques et architecturaux, mais aussi sur la taille de la tumeur et la sécrétion prédominante, a été publiée par l'OMS en 2000 (12).

Classification morphologique des TNE pulmonaires

- Carcinoïde typique (figure 3).

C'est une tumeur caractérisée par une architecture insulaire, trabéculaire ou acineuse, avec parfois formation de rosettes. Les cellules épithéliales sont disposées dans un stroma souvent très dense. Les cellules sont de taille modérée, monomorphes; leur rapport nucléocytoplasmique est peu élevé; les noyaux ont une chromatine finement granuleuse. Les mitoses sont rares (moins de deux mitoses pour 2 mm²). Il n'y a pas de nécrose. La tumeur est habituellement bien limitée, voire encapsulée, mais des images d'invasion vasculaire sont parfois observées.

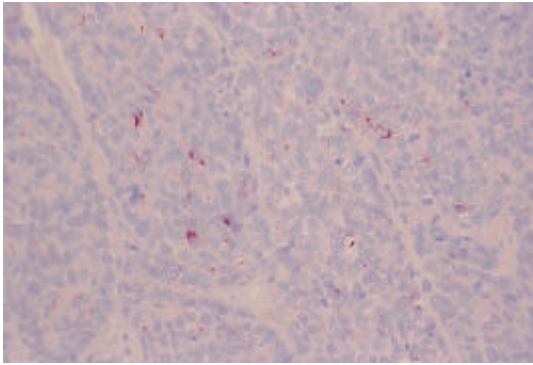
- Carcinoïde atypique ou carcinome neuro-endocrine bien différencié (figure 4).

L'architecture générale et la cytologie de la tumeur sont peu différentes de celles du carcinoïde typique. Cependant le polymorphisme cellulaire est plus marqué. Le carcinoïde atypique est d'abord défini par un nombre de mitoses compris entre 2 et 10 pour 2 mm² ou par la présence de petits foyers de nécrose.

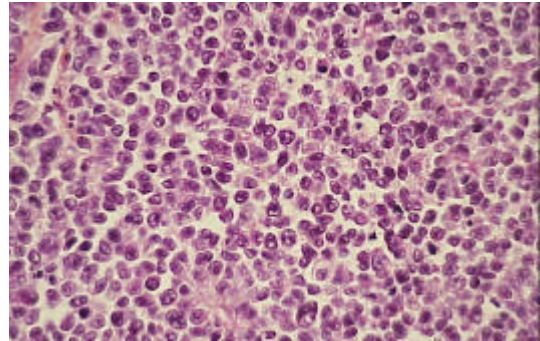
Ces deux variétés sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité.

- Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (figure 5).

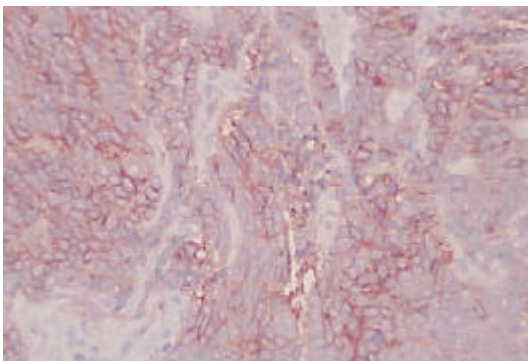
Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes, au large cytoplasme éosinophile, et au rapport nucléocytoplasmique bas. La chromatine est grossièrement granuleuse; des nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents. L'archi-



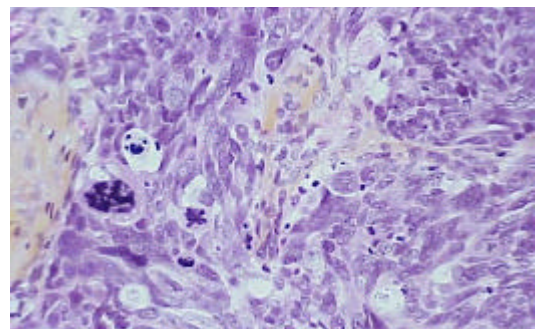
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules; immunohistochimie. Quelques cellules tumorales sont marquées par un anticorps anti-chromogranine A (G X200)



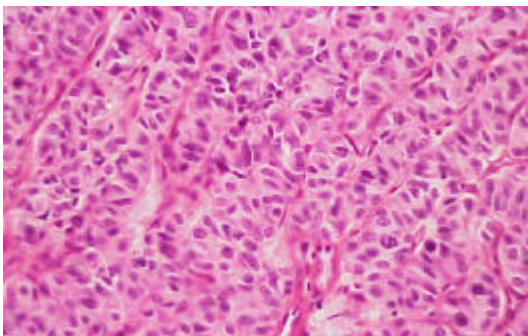
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules : tumeur d'architecture lobulée, parsemée de larges zones de nécrose. Les cellules ont des cytoplasmes bien visibles et des noyaux nucléolés, souvent en mitose (Hématoxyline Eosine Safran, G X200)



Même tumeur : la plupart des cellules tumorales sont marquées par l'anticorps anti-CD56 (G X200)



Carcinome neuroendocrine à petites cellules : tumeur d'architecture diffuse, faite de cellules au rapport nucléocytoplasmique élevé et au noyau hyperchromatique. Présence de nombreuses mitoses (Hématoxyline Eosine Safran, G X400)



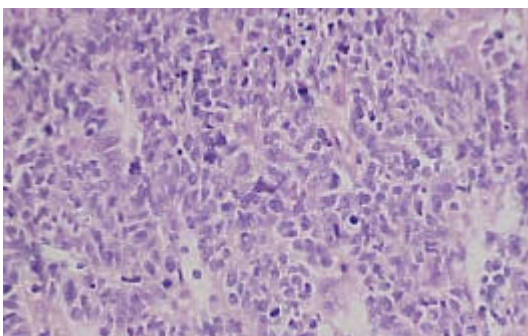
Carcinoïde typique : tumeur faite de cordons et de petits lobules dispersés dans un stroma fibreux abondant. Les cellules sont de taille moyenne, ont des noyaux réguliers, sans mitose, à la chromatine granuleuse

(Hématoxyline Eosine Safran, G X400)



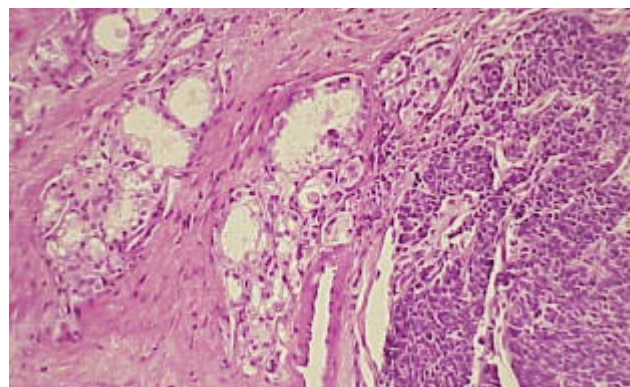
Carcinoïde appendiculaire : tumeur infiltrant la paroi jusqu'à la séreuse péritonéale : TNE de pronostic intermédiaire dans la classification OMS

(Hématoxyline Eosine Safran, G X100)



Carcinoïde atypique : tumeur d'architecture cordonale, faite de cellules au noyau modérément anisocaryotique, parfois hyperchromatique. Présence de mitoses

(Hématoxyline Eosine Safran, G X400)



Carcinome composite de la prostate : la moitié du champ microscopique est occupée par un adénocarcinome différencié et l'autre moitié par un carcinome neuro endocrine à petites cellules

(Hématoxyline Eosine Safran, G X100)

teature est neuroendocrine (rosettes, travées, nids cellulaires, palissades). Le nombre de mitoses est toujours élevé (supérieur à 10 pour 2 mm²). En outre, cette variété de TNE est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers.

- Carcinome neuro-endocrine à petites cellules (figure 6).

La tumeur est constituée de cellules de petite taille, rondes ou fusiformes, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé qui s'agencent en nappes diffuses, infiltrantes, avec souvent peu de stroma. Les noyaux sont hyperchromatiques, ont une chromatine grossièrement granuleuse. Les nucléoles sont absents ou à peine visibles. Le nombre de mitoses est toujours élevé (supérieur à 10 pour 2 mm², en moyenne 80 pour 2 mm²). La nécrose est constante.

Ces deux variétés sont considérées comme des TNE de haut grade de malignité.

Classification des TNE extra-pulmonaires

La classification des TNE pulmonaires est relativement peu utile à la définition du pronostic de nombreuses TNE, en particulier digestives et pancréatiques, puisque la plupart de ces TNE sont de bas grade. D'autres éléments doivent être utilisés pour classer au mieux ces TNE et apprécier leur potentiel évolutif : il s'agit de la taille de la tumeur, de la sécrétion prédominante, de la présence d'images d'invasion vasculaire, du stade anatomo-pathologique.

Il est alors possible de distinguer des tumeurs de pronostic favorable, des tumeurs de pronostic intermédiaire (figure 7) et des tumeurs de pronostic défavorable, selon les critères de l'OMS 2000 (12). Cette classification, très complexe est schématisée dans le tableau 2. Plusieurs travaux récents confirment l'intérêt de cette classification dans la définition (post-opératoire) du pronostic des TNE digestives et pancréatiques (13, 14).

Quelques TNE bénéficient d'une terminologie spécifique, en raison d'une symptomatologie et d'une histoire naturelle qui justifient leur individualisation : tumeur à cellules de Merkel cutanée, carcinome médullaire thyroïdien, phéochromocytome.

Les tumeurs mixtes exocrines endocrines.

L'utilisation des techniques d'IHC et de microscopie électronique a permis de mettre en évidence dans un nombre croissant de tumeurs épithéliales une différenciation multi-directionnelle, caractérisée par la présence en proportions variables, de cellules à différenciation endocrine et de cellules épithéliales non endocrines, voire de cellules présentant la double différenciation (cellules amphicrines).

- Tumeurs composites et combinées.

Il s'agit de tumeurs rares associant deux types cellulaires distincts en proportions comparables, l'un deux étant neuro-endocrine. Ces deux composantes peuvent être étroitement intriquées (tumeur combinée) ou occuper des zones différentes d'une même tumeur (tumeur composite). Une tumeur peut être composite ou combinée d'emblée. La composante neuro-endocrine peut aussi apparaître secondairement, au cours de l'évolution; c'est une possibilité bien décrite au cours de l'évolution des adénocarcinomes prostatiques (figure 8) traités par hormonothérapie. Les métastases de ces tumeurs peuvent être mixtes ou bien faites de l'une des composantes de la tumeur, en principe la plus agressive.

- Tumeurs amphicrines.

Une tumeur amphicrine est définie comme une tumeur dont les cellules ont une double différenciation, glandulaire à un pôle, endocrine à l'autre pôle. Ces tumeurs sont classiquement très rares, mais leur fréquence est peut-être sous-estimée, car leur diagnostic est difficile : elles peuvent en effet prendre l'aspect d'un adénocarcinome et c'est l'IHC qui permet de mettre en évidence la double différenciation des cellules tumorales. Leur pronostic est difficile à définir en raison du petit nombre de cas publiés. Elles sont surtout décrites dans le tube digestif, mais on peut en observer dans d'autres organes comme la prostate (12, 15).

Pathologie des cellules neuro-endocrines et néoplasies endocriniennes multiples (NEM).

Les NEM sont des affections néoplasiques génétiquement déterminées (familiales ou sporadiques) qu'il est possible de regrouper en deux grandes catégories sur des critères cliniques, anatomo-pathologiques et surtout

Siège	Principales sécrétions
Antéhypophyse	PRL, GH, ACTH, FSH, LH, TSH
Thyroïde	calcitonine, somatostatine, CGRP
Parathyroïde	parathormone
Thymus	calcitonine?
Poumons	bombésine, calcitonine, somatostatine, leu-enképhaline
Pancréas	insuline, glucagon, PP, somatostatine
Tube digestif	sérotonine, ACTH, enképhalines, gastrine, somatostatine, cholécystokinine, VIP, PP, motiline, entéroglucagon, neurotensine
Peau, prostate, ovaire, col utérin, autres sites	somatostatine, ACTH, enképhalines, calcitonine, CGRP
Médullosurrénale et paraganglions	amines vasopressives, somatostatine, enképhalines, calcitonine, NPY, neurotensine

Tableau 2. - CLASSIFICATION DES TUMEURS ENDOCRINES (d'après l'OMS, 2000)
TNE : tumeur neuro endocrine CNE : carcinome neuro endocrine

génétiques :

Les NEM1 sont caractérisées par une atteinte parathyroïdienne dans plus de 80% des cas, pancréatique ou duodénale dans la moitié des cas environ, hypophysaire dans 40% des cas. D'autres atteintes sont observées plus rarement : TNE bronchiques, thymiques, gastriques, tumeurs de la corticosurrénale, lipomes cutanés ou viscéraux. Le gène majeur de prédisposition à la NEM1 est localisé en 11q13; il code pour une protéine dont la fonction physiologique n'est pas connue, la menin. De très nombreuses mutations germinales du gène NEM1 ont été identifiées chez les patients atteints de NEM1, sans corrélation entre le génotype et le phénotype (16, 17).

Les NEM2 sont caractérisées par la présence de carcinomes thyroïdiens à cellules C (carcinomes médullaires), qui sont le plus souvent multiples et bilatéraux. Trois sous-types de NEM2 sont bien individualisés : dans la NEM2A, le carcinome thyroïdien à cellules C est associé à des phéochromocytomes, souvent multiples et bilatéraux et occasionnellement à une hyperplasie parathyroïdienne; dans la NEM2B, le CMT est associé au phéochromocytome, à des neuromes des muqueuses, à un aspect marfanoïde, à des anomalies oculaires ou à une ganglioneuromatose gastro-intestinale. Le troisième sous-type est caractérisé par la présence de CMT familiaux, le plus souvent multiples, mais isolés. Les tumeurs thyroïdiennes et surrénales sont habituellement précédées par une hyperplasie, suggérant une séquence hyperplasie-tumeur. Les NEM2 sont caractérisées par l'existence de mutations activatrices de l'oncogène RET, localisé en 10q11.2, avec une étroite corrélation entre le génotype et le phénotype (18).

Références

1. Capella C, Heitz PU, Höffler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuro-endocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*. 1995, 425, 547-60.
2. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 1969, 17, 303-13.
3. Le Douarin NM, Teillet MA, Couly G. Chimères embryonnaires et développement du système nerveux. *Med. Sci.* 1990, 6, 228-44.
4. Andrew A, Kramer B, Rawdon B. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells-the last word? *J. Pathol.* 1998, 186, 117-8.
5. Lechago J, Gould VE (ed.). Bloodworth's endocrine pathology, 3d. edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
6. Saint-André JP, Valo I, Guyétant S. Immunohistochimie des tumeurs neuro-endocrines. *Ann. Pathol.* 2000, 20, S129-31.
7. Oda Y, Tanaka Y, Naruse T, Sasanabe R, Tsubamoto M, Funahashi H. Expression of somatostatin receptor and effects of somatostatin analog on pancreatic endocrine tumors. *Surg. Today* 2002, 32, 690-694
8. Hauser H, Wolf G, Uranus S, Klimpfinger M. Neuroendocrine tumours in various organ systems in a ten-year period. *Eur. J. Surg. Oncol* 1995, 21, 297-300.
9. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997, 79, 813-29.
10. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963, i, 238-9
11. TravisWD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer, 1999.
12. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer, 2000.
13. Capella C, Sessa F, Cornaggia M, La Rosa S, Uccella S. Mixed exocrine-endocrine tumors of the gastro-intestinal tract. *Rev. Esp. Patol.* 1999, 32, 466-7.
14. 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, 421-432
15. 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, 45-53
16. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, Berger N, Berger F, Louvel A, et al. Immuno-histochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Am. J. Surg. Pathol* 1995, 20, 1378-84.
17. Komminoth P. Review : multiple endocrine neoplasia type 1, sporadic neuroendocrine tumors, and MENIN. *Diagn. Mol. Pathol.* 1999, 8, 107-12.
18. Matias-Guiu X. RET protooncogene analysis in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type II. *Adv. Anat. Pathol.* 1998, 5, 196-201