

Επιβίωση των GEP-NETS

Περιεχόμενα

Επιβίωση των NETS	1
Σύνοψη.....	6
Βιβλιογραφία	8

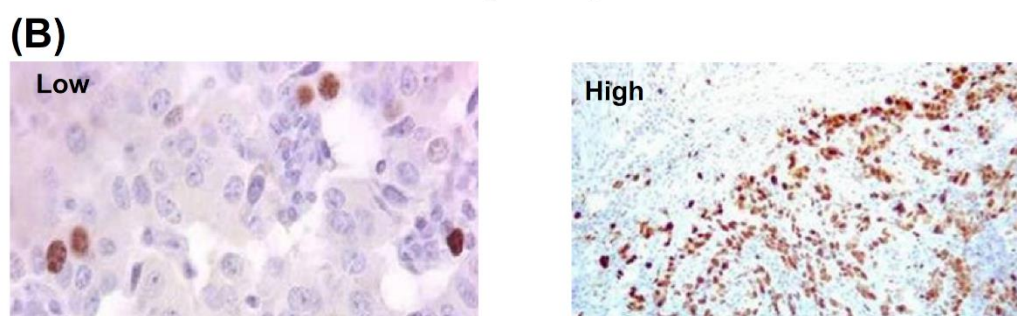
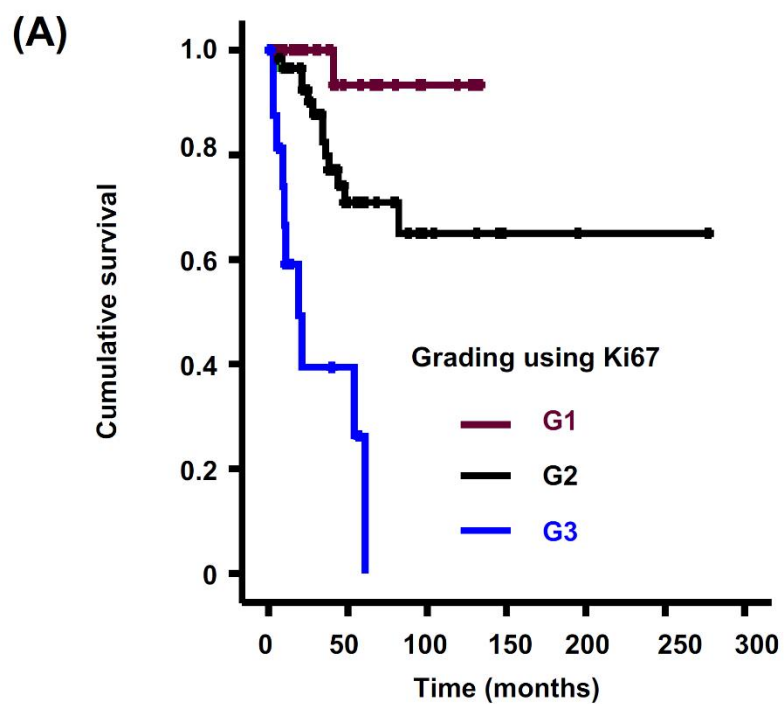
Επιβίωση των NETS

Όπως πολλές φορές σε αυτό το κείμενο έχουμε αναφέρει τα NETs είναι όγκοι με μεγάλη ετερογένεια. Η μεγάλη πλειοψηφία των NETs είναι καλά ή μετρίως διαφοροποιημένοι όγκοι (G1/G2), με σχετικά νωχελική πορεία και αργή ανάπτυξη. Έτσι, η συνολική επιβίωση των NETs είναι διαφορετική για κάθε όγκο και φυσικά ανάλογη του grade (Ki-67) (Εικ. 191) και του τύπου του NET (Εικ. 192).

Η συνολική επιβίωση σε ασθενείς που έχουν φτωχά διαφοροποιημένους όγκους με μεταστάσεις είναι πολύ πτωχότερη με αυτή των ασθενών και καλά διαφοροποιημένους και εντοπισμένους όγκους. Η επιβίωση φαίνεται να έχει βελτιωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες και οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης φαίνεται να είναι το στάδιο της νόσου, το grade, η ηλικία και η παρουσία μεταστάσεων¹.

Τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης παρατηρούνται σε ασθενείς με NETs του ορθού και της ΣΑ, ενώ αντίθετα η πρόγνωση των NETs του παχέος εντέρου είναι χειρότερη. Τα ποσοστά 5-ετους επιβίωσης είναι περίπου 96% για το ορθό και 90% για αυτά της ΣΑ (Εικ. 64, 77, 193-196), ενώ η επιβίωση είναι χαμηλότερη για τα GEP-NENs (86%) και τα NETs του παχέος εντέρου (67%). Η αντίστοιχη 5-ετής επιβίωση των si-NENs κυμαίνεται μεταξύ 60 και 75%¹⁻⁴ και η αντίστοιχη των pNETs είναι γύρω στο 60%¹. Είναι φυσικό, διαφορές στην επιβίωση να υπάρχουν μεταξύ διαφόρων κρατών και ανάλογα με τις μελέτες αλλά οι διαφορές δεν είναι ιδιαίτερες^{1, 5-7}.

Για να φθάσουμε γενικά σε αυτά τα αποτελέσματα πρέπει η θεραπευτική μας στρατηγική να ακολουθεί αλγόριθμους θεραπείας, όπως αυτούς που έχουμε ήδη δώσει, και παραθέτουμε έναν ιδιαίτερα εύχρηστο ακόμα που εμείς χρησιμοποιούμε πολλές φορές για τα GEP-NENs (Εικ. 197). Αυτός είναι ένας γενικός αλγόριθμος της θεραπείας των GEP-NENs, πολύ βοηθητικός στις επιλογές της θεραπευτικής στρατηγικής μας. Αν και σήμερα είμαστε τυχεροί που έχουμε πολλές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς μας, η βέλτιστη ακολουθία αυτών των θεραπειών είναι άγνωστη.



Εικόνα 191: (Α). Συνολική επιβίωση ασθενών με NENs του foregut με grading σύμφωνα με τον δείκτη Ki67. (Β) NENs με χαμηλό και υψηλό Ki67 δείκτη. Τροποποιημένη από ^{8,9}.

Cell Type	Tumor	Incidence (%)	Five-year survival (%)
EC	Intestinal NET (Carcinoid)	30	68
L	NET	16	72–92
β	Insulinoma	7	97
ECL	Gastric NET	6	65–91
α	Glugagonoma	3	50-60
G	Gastrinoma	2.5	30–100
δ or D	Somatostatinoma	1	40
I	CCKoma	<1	ND
PP	Ppoma	<1	30–50
VIP	VIPoma	<1	60–95
?	Non-funtional*	10–85*	31–59*

Εικόνα 192: Τύποι GEP-NETs, η συχνότητα εμφάνισης τους τους και η 5-ετής επιβίωση αυτών. Τα GEP-NETs έχουν ένα ευρύ φάσμα στη συχνότητα εμφάνιση τους και στην επιβίωση. Η επιβίωση για μεμονωμένους όγκους συνδέεται με τον τύπο των κυττάρων προέλευσης. Για παράδειγμα, β κύτταρα που προκαλούν ινσουλινώματα που είναι μόνο σπάνια κακοήθη, όπως και τα gNENs τύπου I (ECL όγκοι). Σε άλλες περιπτώσεις, για παράδειγμα στα NENs από τα κύτταρα EC "καρκινοειδή", η επιβίωση βασίζεται στους πολλαπλασιαστικούς δείκτες (Ki-67, mitotic index) καθώς και στην παρουσία μεταστάσεων. Τα πρόδρομα κύτταρα των μη λειτουργικών pNETs (~ 50% των pNETs) είναι πρακτικά άγνωστα και μπορεί να είναι διαφορετικά σε μεμονωμένες μη λειτουργικές βλάβες. Η μεταβλητή επιβίωση, η οποία κυμαίνεται από 31-59%, μπορεί να αντανακλά διαφορετικά κύτταρα προέλευσης. ND = no data, ? = cell type unknown, * refers to pNETs. Από ¹⁰.

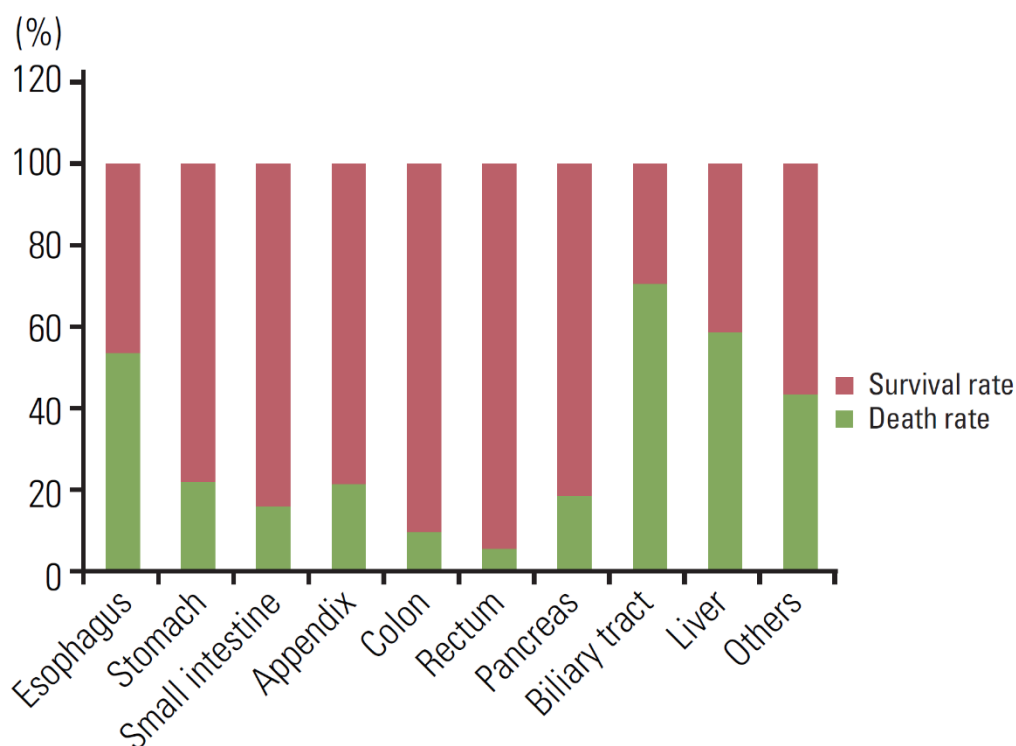
Frequency, incidence, and survival rates of neuroendocrine tumors

Location	Within NETs (%)	Within GEP-NETs	Incidence SEER (/100,000)	Incidence (% of primary site)	5-year OS (%)
GEP-NETs	67		5.25	<2	75–82
Gastric		9–20	0.3	1	45–64
Small intestine		39–42	1.1	37–52	62–71
Appendix		6	0.15	30	90
Colon		9–20	0.35	<1	67
Rectum		26	1.1	<1	90
Pancreas		7–12	0.5–1.0	1–2	27–38
Bronchopulmonary	27		0.46	<2	44–87
Other sites ^a	6		0.38		

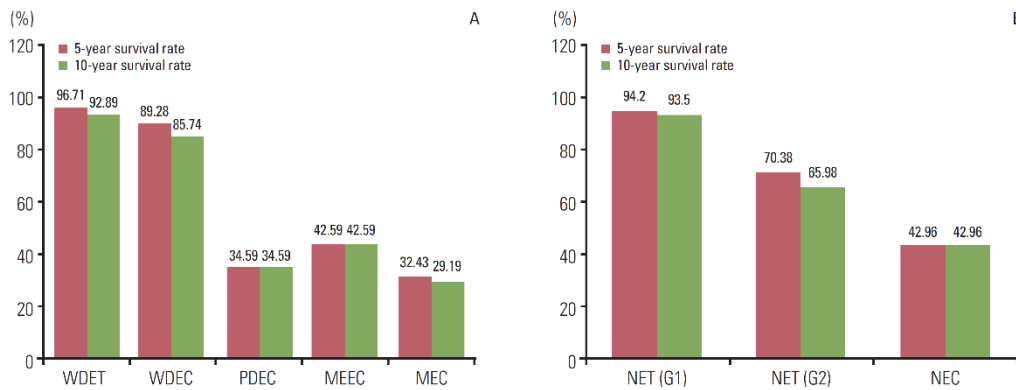
NETs neuroendocrine tumors, GEP-NETs gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, OS overall survival

^aEsophageal, endometrium, ovary, breast, etc.

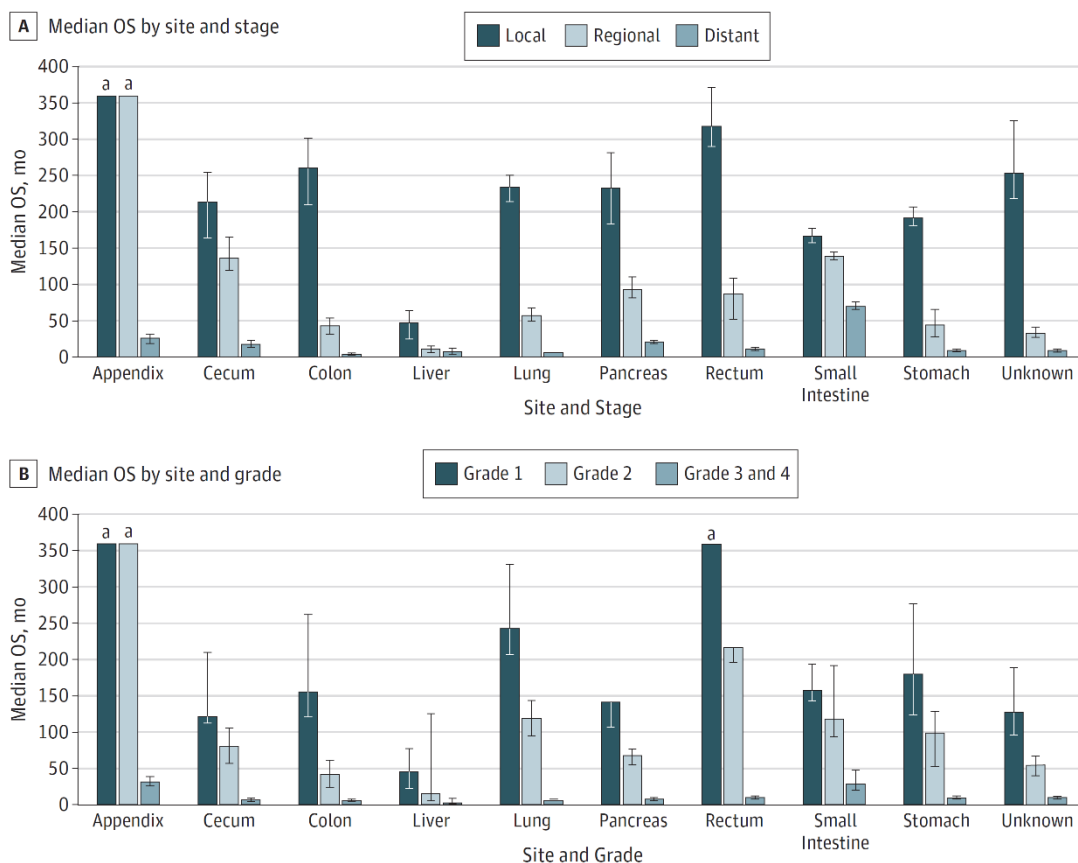
Εικόνα 193: Η συχνότητα, η επίπτωση και η επιβίωση των NETs. Από ¹.



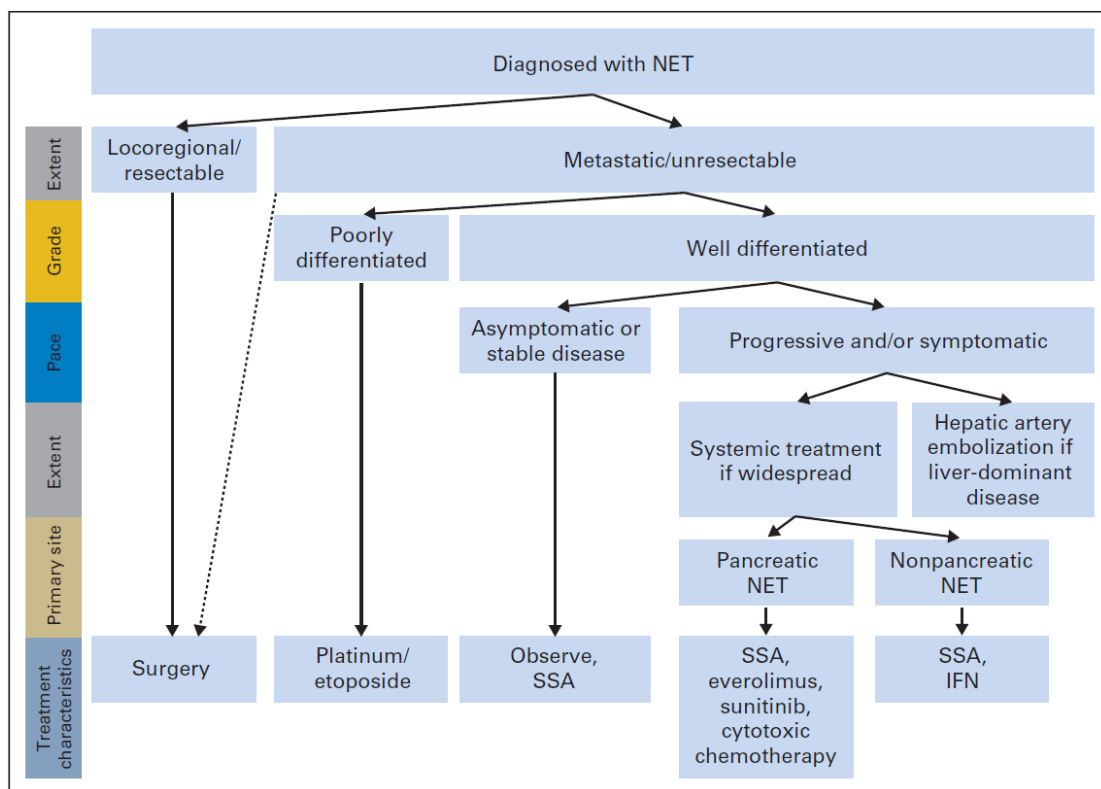
Εικόνα 194: Η κατανομή των GEP-NETs σύμφωνα με την ειδική της νόσου επιβίωση. Η μέση επιβίωση είναι καλύτερη στα gNENs (gastric) ($154,42 \pm 7,74$ μήνες) και η μικρότερη στα NENs των εξωηπατικών χοληφόρων ($44,32 \pm 6,02$ μήνες). Από ⁵.



Εικόνα 195: Η 5-ετής και 10-ετής επιβίωση των NETs, σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO του 2000 (A) και του 2010 (B). WHO, World Health Organization, WDET, well-differentiated endocrine tumor, WDEC, well-differentiated endocrine carcinoma, PDEC, poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma, MEEC, mixed exocrine-endocrine carcinoma, MEC, metastatic endocrine carcinoma; NEC, neuroendocrine carcinoma. Από ⁵.



Εικόνα 196: Διάμεση συνολική επιβίωση (OS) των GEP-NETs. A, κατά στάδιο και όργανο και B, κατά grade και όργανο. Γραμμές σφάλματος είναι για 95% CI. Ο μέγιστος χρόνος παρακολούθησης ήταν 360 μήνες. G4, αδιαφοροποίητα ή αναπλαστικά (undifferentiated or anaplastic). Τα G3 και G4 μπήκαν σε μια κατηγορία για όλες τις αναλύσεις. Από ⁶.



Εικόνα 197: Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης των NETs. IFN=interferon, SSA=somatostatin analog. Από ¹¹.

Σύνοψη

Έχουμε σημειώσει μεγάλη και ταχεία πρόοδο στην κατανόηση των GEP-NETs από όλες τις πλευρές (επιδημιολογία, ταξινόμηση, βιολογία, διάγνωση και θεραπεία). Περνώντας τα χρόνια, η εξελισσόμενη κατανόηση της βιολογίας των NETs μας δίδαξε ότι, η ομαδοποίηση σύμφωνα με τα διάφορα χαρακτηριστικά των NETs είναι απαραίτητη όπως π.χ. pNETs vs. non pNETs, και G1/G2 vs. G3 NETs vs. NECs. Επίσης μάθαμε ότι ο στόχος μας δεν είναι μόνο η συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών μας αλλά και η ποιότητα αυτής της επιβίωσης όπως αυτή εκφράζεται μέσα από την PFS.

Οι θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με NETs, τοπικά και προχωρημένα, είναι πλέον πολλές με την χειρουργική ως κυρίαρχη επιλογή όπου είναι δυνατόν. Αυτός ο πλούτος των επιλογών έχει δημιουργήσει μια νέα πρόκληση που είναι η επιλογή της καλύτερης θεραπείας για έναν συγκεκριμένο ασθενή, μέσα δυστυχώς από πολλές φορές περίπλοκους και δαιδαλώδεις θεραπευτικούς αλγορίθμους. Η επιλογή της θεραπείας πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στον ασθενή, με ιδιαίτερη προσοχή κυρίως στην έκταση της νόσου, τον ρυθμό ανάπτυξης, την πρωτοπαθή νόσο, την ιστολογική διαβάθμιση (grade), το ορμονικό status, τα χαρακτηριστικά της θεραπείας, την φυσική ιστορία της νόσου, τις επιθυμίες του ασθενούς, και πάνω από όλα την παράταση της επιβίωσης του με την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής.

Άλλες προτεραιότητες για το άμεσο μέλλον είναι η περαιτέρω τελειοποίηση της ιστολογικής ταξινόμησης των NETs και ειδικά των NECs, βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων, εξέλιξη των κατευθυντήριων οδηγιών και βελτίωση των προγνωστικών δεικτών μέσα από γενετικές και μη μεθόδους. Το μέλλον της θεραπείας είναι ο συνδυασμός θεραπειών, συστηματικών και τοπικοπεριοχικών, η ανεύρεση της σωστής ακολουθίας αυτών, και η στοχοποίηση ειδικών του όγκου χαρακτηριστικών κα.

Τα ζητήματα αυτά που θέτουν τον ασθενή στο επίκεντρο, είναι ιδιαίτερα σημαντικά σε μια ήπια και νωχελική νόσο, όπως είναι τα NETs, στο πλείστον των περιπτώσεων, για την οποία οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν για χρόνια θεραπεία και να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, έχοντας συγχρόνως και το συναισθηματικό stress της διάγνωσης ενός χρόνιου καρκίνου.

Με την συρρίκνωση των πόρων παγκοσμίως και ειδικά στην πατρίδα μας είναι επιτακτική ανάγκη να έχουμε την δυνατότητα έξυπνων επιλογών, κλινικών και ερευνητικών, που να έχουν σχεδιαστεί να δώσουν το μεγαλύτερο όφελος για τους ασθενείς μας¹².

Το σκοπό αυτό υπηρετεί το [Κέντρο Αριστείας Νευροενδοκρινών Όγκων](#) που λειτουργεί στο Λαϊκό Νοσοκομείο, και εμείς συμμετέχουμε και διαμορφώνουμε τις προτάσεις μας για τους Έλληνες ασθενείς, ανάλογα με την εμπειρία μας και τα Ελληνικά και διεθνή δεδομένα. Πολλές από αυτές τις αναφερόμενες εξελίξεις τις έχουμε ήδη στο κέντρο μας και ελπίζουμε να έχουμε και νέες για τους μας ασθενείς μας στο προσεχές μέλλον.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

1. Kilickap S, Hayran KM. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, eds. Neuroendocrine Tumours. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:pp. 23-33.
2. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49(8):1975-83.
3. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):691-703.
4. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 104(2):105-111.
5. The Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho M-Y, Kim JM, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association* 2012; 44(3):157-165.
6. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3(10):1335-1342.
7. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TA, et al. Survival in neuroendocrine neoplasms; A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018; 142(6):1139-1147.
8. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2):256-65.
9. Feelders RA, Hofland LJ, Kwekkeboom DJ, et al. Neuroendocrine Tumors. In: Pfaff DW, Levine JE, eds. Handbook of Neuroendocrinology. San Diego: Academic Press; 2012:pp. 761-778.
10. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(3):273-98.
11. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol* 2015; 33(16):1855-63.
12. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32(12):1277-80.