

Επιδημιολογία των GEP-NETs

Περιεχόμενα

Επιδημιολογία	1
Βιβλιογραφία	18

Επιδημιολογία

Τα νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα (NENs), που προηγουμένως ονομαζόταν NETs ¹ και πιο παλιά «καρκινοειδή, carcinoids», ανευρίσκονται σε κάθε όργανο και σύστημα, και έχουν αβέβαιο κακοήθες δυναμικό ². Αυτά του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ), τα GEP-NENs (54,5%) ¹ είναι τα 2/3 περίπου των NENs (NETs), και αυτά του πνεύμονα το 1/3 όλων των NETs. Τα GEP-NENs (GEP-NETS) και είναι τα πιο συχνά νεοπλασμάτα του πεπτικού μετά από τον κολορθρικό καρκίνο (Εικ. 50, 51).

Η γενική επίπτωση των νευροενδοκρινών όγκων (NETs) έχει αυξηθεί σημαντικά στις ΗΠΑ τις τελευταίες 3 δεκαετίες ¹⁻³ και αυτή η τάση δεν έχει βρεθεί μόνον στις ΗΠΑ, αλλά και σε όλο τον κόσμο. Η συχνότητα τους το 1973 ήταν 1,09/100.000 και το 2004 5,25/100.000 με ένα εκτιμώμενο επιπολασμό 103.312 στις ΗΠΑ ¹. Η συχνότητα τους (age-adjusted) αυξήθηκε εκπληκτικά 6,4 φορές από το 1973 (1,09 per 100.000) έως το 2012 (6,98 per 100.000) ⁴. Έτσι το 2004, τα NETs ήταν το 1,25% όλων των κακοηθειών, γεγονός που δείχνει μια γενική αύξηση στην επίπτωση περίπου 6% το χρόνο από το 1973 έτος ιδρύσεως του SEER ⁵. Πριν λίγα χρόνια πιστεύαμε ότι έχουν επίπτωση 2,39 ανά 100.000 κατοίκους/έτος, και ο επιπολασμός τους είναι 35 περιπτώσεις/100.000 ενώ το χάσμα μεταξύ των ποσοστών αυτών οφείλεται στην σχετικά μεγάλη επιβίωση που έχουν οι όγκοι αυτοί, μια και σήμερα θεωρούνται χρόνια ογκολογική νόσος ⁶. Η συχνότητα τους αυξάνεται τα τελευταία χρόνια σε σχέση με τις άλλες κακοήθειες (Εικ. 52), (3,65/100.000/κατ' έτος) ⁷.

Οι όγκοι αυτοί είναι τόσο συχνοί όσο μαζί, οι όγκοι των όρχεων, η νόσος του Hodgkin, τα γλοιώματα και το πολλαπλούν μυέλωμα ⁸ έχουν δε συνεχές ενδιαφέρον για πολλές διαφορετικές ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένης της Ενδοκρινολογίας, της Χειρουργικής, της Ογκολογίας, της Ακτινολογίας και της Πυρηνικής Ιατρικής ⁹.

Η καλύτερη κατανόηση των GEP-NENs γίνεται ακόμη πιο σημαντική, μια και τώρα είναι πιο διαδεδομένα (συνολικά) από άλλους καρκίνους του ΓΕΣ (οισοφάγος, στόμαχος, παγκρέατος, ή του ήπατος και των χοληφόρων), ίσως λόγω της νωχελικής τους συμπεριφοράς ¹. Προηγούμενες επιδημιολογικές εκτιμήσεις NETs έχουν βρει μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης τους κατά τις τελευταίες δεκαετίες ^{1, 10, 11} (Εικ. 53, 54). Αν και έχουν διατυπωθεί θεωρίες για αυτή την αύξηση αυτή, όπως η καλύτερη και πρωιμότερη διάγνωση ή αλλαγές στην βιολογία των όγκων, που θα μπορούσαν να στηρίξουν θεωρητικά αυτήν την αύξηση ¹² δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα για τη στήριξη αυτή ³. Αυτή η σημαντική αύξηση στην επίπτωση θα μπορούσε να αποδοθεί στις καλύτερες

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

² Ποτέ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι όλα τα NETs είναι κακοήθη απλά δεν έχουν τον ίδιο βαθμό κακοηθείας. Η λεμφαδενική διασπορά και οι μεταστάσεις είναι βέβαια σημεία κακοηθείας.

τεχνικές απεικόνισης και στην καλύτερη κατανόηση των NETs όμως δεν έχει αυτό μεταφρασθεί και σε μείζονες αλλαγές στην επιβίωση ειδικά σε μερικές ομάδες πληθυσμού (υψηλού κινδύνου ασθενείς, χαμηλό εισόδημα και προέλευση από μη αστικά κέντρα) ³.

Οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι λειτουργικοί (ορμονικό κλινικό σύνδρομο) που είναι η μειοψηφία (20-30%), και μη λειτουργικοί (ορμονικά ανενεργοί) ¹³ (Εικ. 55). Μερικά από τα χαρακτηριστικά τους είναι κοινά σε όλα τα NETs και δη τα GEP-NETs, ενώ άλλα είναι ανάλογα του οργάνου προέλευσης, και σε αυτό οφείλεται η παλιά ταξινόμηση τους, σε NETs από το foregut, midgut και hindgut ¹⁴.

Αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν διαφορετικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και διαφορετική ορμονική εκκριτική ικανότητα ανάλογα με το όργανο και κυρίως το κύτταρο από το οποίο προέρχονται ^{15,16}, και αυτή η ετερογένεια εκδηλώνεται και στην κλινική συμπεριφορά τους (Εικ. 56).

Η πλειοψηφία (58-66%), εμφανίζεται στο ΓΕΣ (GEP-NENs) συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος ^{1,5} με την δεύτερη πιο συχνή θέση να είναι το ΑΣ (αναπνευστικό σύστημα) (15-31%), ακολουθούμενο από λιγότερο συχνές θέσεις όπως των ωοθηκών, των όρχεων, και του συστήματος του ήπατος και των χοληφόρων. Ιδιαίτερα οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος (pNENs) προκαλούν μεγάλο ενδιαφέρον στις μέρες μας. Στην πραγματικότητα, τα pNENs αντιπροσωπεύουν περίπου το 7% όλων των NETs, 8,7% όλων των GEP-NENs και το 1-2% όλων των παγκρεατικών νεοπλασμάτων ^{17,18}.

Η κατανομή των GEP-NENs στο ΓΕΣ φαίνεται να είναι διαφορετική μεταξύ Ανατολής και Δύσης ^{19,20}. Έτσι τα πιο συχνά GEP-NENs του ΓΕΣ στις ΗΠΑ είναι στο λεπτό έντερο (38%), ακολουθούμενα από το ορθό (34%), το παχύ έντερο (16%), το στομάχι (11%), και άγνωστες θέσεις (1%), σύμφωνα με το SEER ²⁰. Η μέση συχνότητα εμφάνισης των GEP-NENs στις ΗΠΑ είναι 2,5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανά έτος, και η πρόσφατα παρατηρηθείσα αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των όγκων αυτών στις ΗΠΑ οφείλεται στην αυξημένη ανίχνευση των NETs του στομάχου και του ορθού ²⁰ (Εικ. 52-54, 57). Σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, το ορθό (48%) είναι η πιο συχνή θέση των GEP-NENs στην Κορέα, ακολουθούμενη από το στομάχι (15%), το πάγκρεας (9%), το παχύ έντερο (8%), το λεπτό έντερο (8%), το ήπαρ (7%), την σκωληκοειδή απόφυση (3%), και τα χοληφόρα (2%) ¹⁹ (Εικ. 58-60). Στην Ασία η αύξηση οφείλεται κυρίως στην αύξηση των περιστατικών NETs του ορθού αλλά φαίνεται ότι συνολικά πιο συχνά παραμένουν τα pNENs ²¹ (Εικ. 61).

Τα καλά διαφοροποιημένα (G1/G2) νεοπλάσματα της νήστιδας, του ειλεού (si-NENs) και της σκωληκοειδούς απόφυσης (a-NENs) είναι πιο γνωστά ως καρκινοειδή του μέσου εντέρου (midgut carcinoids) και είναι τα πιο συχνά GEP-NENs και τα πιο συχνά NETs μετά από αυτά του πνεύμονος (Εικ. 55-61) ⁴. Τα τελευταία 30 χρόνια και μεταξύ των grade groups, η αύξηση του επιπολάσμε των NETs, συνέβη κυρίως στα G1 NETs και για το ορθό, τον πνεύμονα και το λεπτό έντερο ⁴ (Εικ. 55-61).

Οι προσπάθειες της WHO για την ταξινόμηση των όγκων αυτών από το 1980 ²² είναι συνεχείς αλλά δυστυχώς μερικώς επιτυχείς μια και οι εξελίξεις στον τομέα αυτό είναι πολλές και συνεχείς. Το 2000, η WHO κατέταξε τα NENs του λεπτού εντέρου σε NETs και NECs (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα) αντί του όρου καρκινοειδή ²³ που είναι πλέον μια παλιά ονομασία σε ευρεία χρήση όμως???. Έκτοτε και μέχρι σήμερα συνεχείς αλλαγές υπάρχουν και θα δούμε στα οικεία κεφάλαια αυτές τις αλλαγές. Όμως είναι σίγουρο ότι τα καλά διαφοροποιημένα NETs είναι η συντριπτική πλειοψηφία των NETs και σε αυτό οφείλεται η ηπία και νωχελική συμπεριφορά τους (Εικ. 62).

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων, που προκύπτουν από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα που είναι διάσπαρτα σε όλο το σώμα όπως έχουμε ήδη πει.

Περίπου 20% των NETs παρουσιάζονται στο πλαίσιο ενός γενετικού συνδρόμου. Σήμερα υπάρχουν τουλάχιστον **δέκα (10)** τέτοια σύνδρομα (Εικ. 63).

Παρά την ταυτοποίηση τους περισσότερο από έναν αιώνα πριν, τα NETs παραμένουν μια ελάχιστα κατανοητή ασθένεια, όμως όπως θα δείξουμε και πιο κάτω η πρόοδος τα τελευταία χρόνια είναι μεγάλη. Λόγω της σπανιότητάς τους, την ετερογένεια του όγκου και των όγκων, τα μη ειδικά συμπτώματα, την ειδική βιολογία αυτών, καθώς και την έλλειψη ευαισθητοποίησης ιατρών και ασθενών, οι ασθενείς με NETs μπορεί να υποφέρουν χρόνια μέχρι να τεθεί η διάγνωση^{1, 2, 8}, με συνέπεια να παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο όταν η θεραπεία είναι δύσκολη και ίσως αδύνατη^{1, 3, 8}.

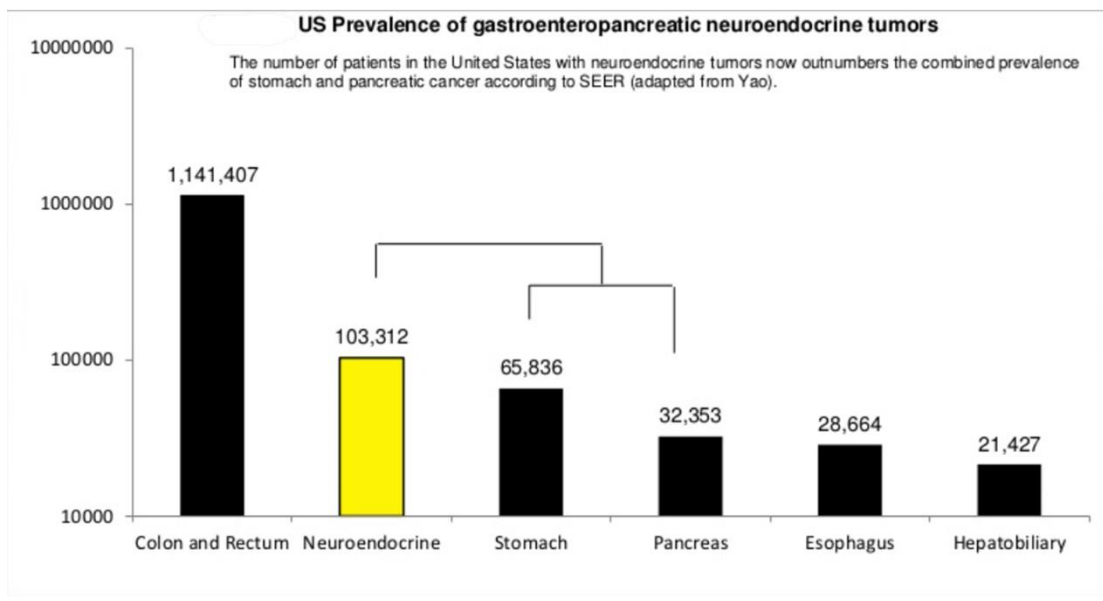
Σε τέτοιες καταστάσεις, ο συνδυασμός αργής εξέλιξης και ορμονικής παραγωγής μπορεί να δώσει εξουθενωτικά συμπτώματα, με δυνητικά σημαντικές επιπτώσεις που οδηγούν στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής καθώς και στην κατανάλωση σημαντικών πόρων υγειονομικής περίθαλψης. Πρόσφατες διεθνείς συνεργασίες έχουν οδηγήσει σε πολλά υποσχόμενες θεραπείες με ανάλογα σωματοστατίνης και στοχευμένες βιολογικές θεραπείες, οι οποίες προσφέρουν σημαντική βελτίωση της επιβίωσης (progression free survival, PFS)^{24, 25}. Ωστόσο, πολλά μένει να μάθουμε ακόμα σχετικά με αυτές τις κακοήθειες για να μπορέσουμε να προσφέρουμε πραγματική βελτίωση στην πραγματική επιβίωση, η οποία ίσως εμφανίζει στασιμότητα τα τελευταία 3 δεκαετίες^{2, 3} αν και υπάρχουν και διαφορετικές απόψεις που μιλούν για βελτίωση της επιβίωσης²⁶ (Εικ. 64).

Τα NETs έχουν σταθερά παρόμοιες αναλογίες αρρένων/θηλέων με καμία εμφανή κυριαρχία κάποιου φύλου^{3, 27-29}, ενώ η διάμεση ηλικία στην διάγνωση των όγκων αυτών είναι 66 έτη^{30 2}.

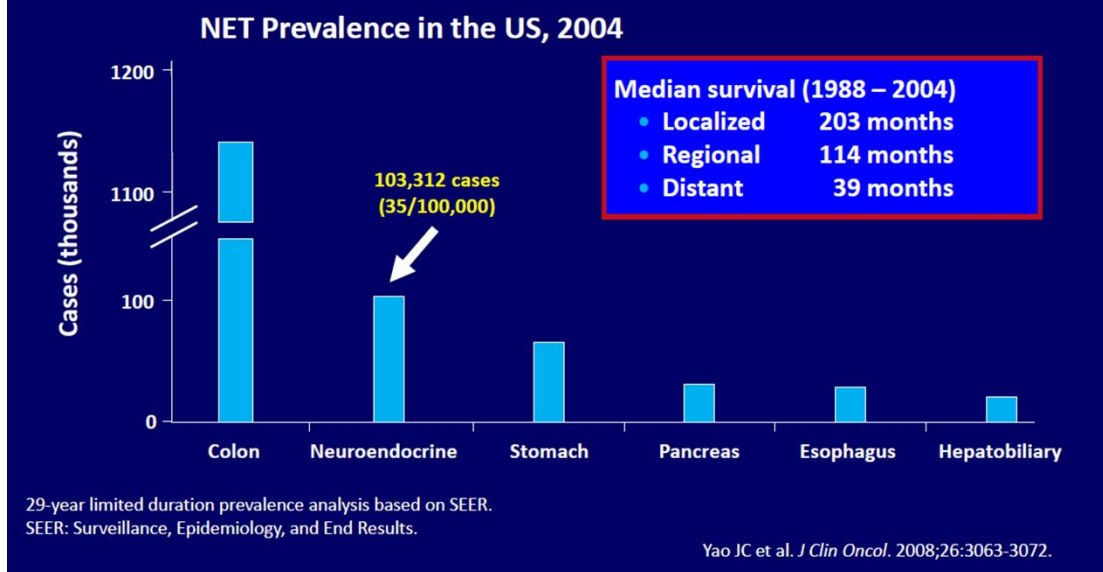
Υπάρχουν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στα έθνη που έχουν εκφραστεί σε διάφορες μελέτες^{3, 27-29}. Φαίνεται ότι παρόλο που η αύξηση της συχνότητας τις τελευταίες δεκαετίες **δεν** μπορεί να αποδοθεί σε κάποιο εμφανή λόγο²⁶, παρόλες τις διάφορες μελέτες και ερμηνείες για αυτήν την αύξηση της συχνότητας τους, όπως π.χ., στην καλύτερη ανίχνευση τους που συνδυάζεται με παράλληλα μειωμένο ποσοστό ανάδειξης μεταστατικής νόσου³. Φαίνεται ότι πέραν του όγκου και της μεταστατικής νόσου, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες όπως εισόδημα και διαμονή μακριά από τα αστικά κέντρα είναι σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την απώτερη επιβίωση³.

Αυτοί οι όγκοι έχουν ιδιαιτερότητες οι οποίες τους διαφοροποιούν από άλλα νεοπλασμάτα, και η αυξανόμενη γνώση για τους μοριακούς μηχανισμούς και τα βαθύτερα αίτια της ογκογένεσής τους, πρέπει τελικά να μας οδηγήσει σε μια καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των περιβαλλοντικών ή γενετικών παραγόντων και των πιθανόν διαφορών μεταξύ των χωρών και εθνοτήτων.

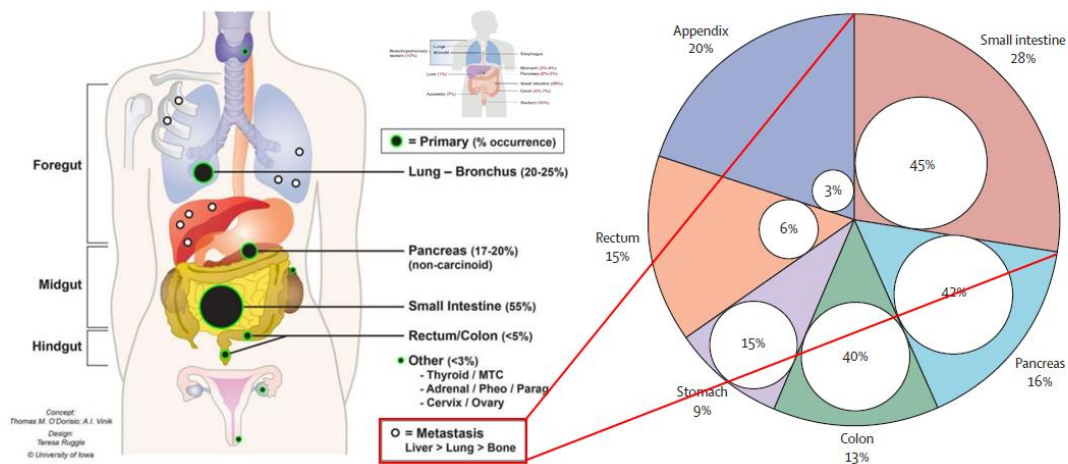
Μια γενική εικόνα της κατανομής των GEP-NENs ανά όργανο και στάδιο νόσου είναι αυτή της εικόνας 65.



NETs Are Second Most Prevalent Gastrointestinal Tumor

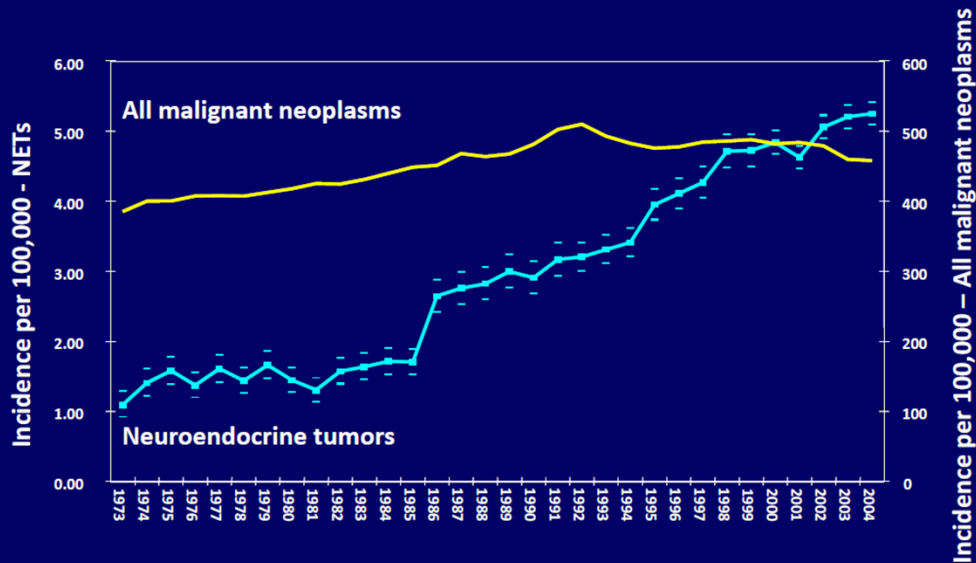


Εικόνα 50: Ο επιπολασμός των GEP-NETS στις ΗΠΑ. Τροποποιημένη από ¹.

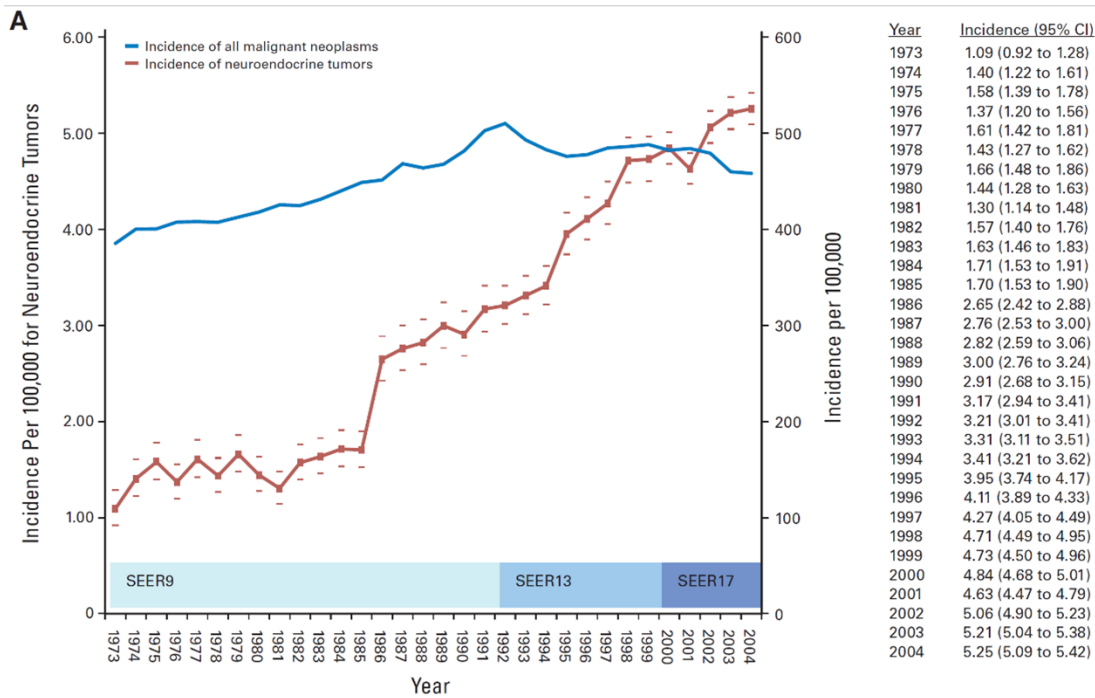


Εικόνα 51: Κατανομή και συχνότητα των NETs ανάλογα με την ανατομική τους θέση κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι φανερό ότι ανάλογα με τις μελέτες αλλάζει και η συχνότητα. Δεξιά φαίνεται ότι από τις μεταστάσεις του ήπατος στα GEP-NENs οι πιο πολλές προέρχονται από τα si-NENs και μετά από τα pNENs. Τροποποιημένη από ³¹.

Incidence of NETs Increasing

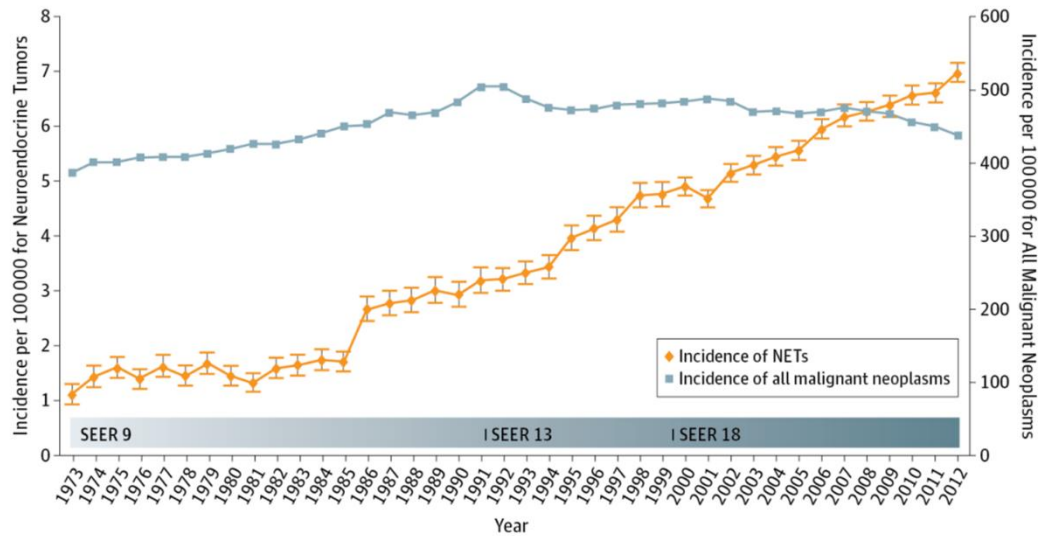


Yao JC et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

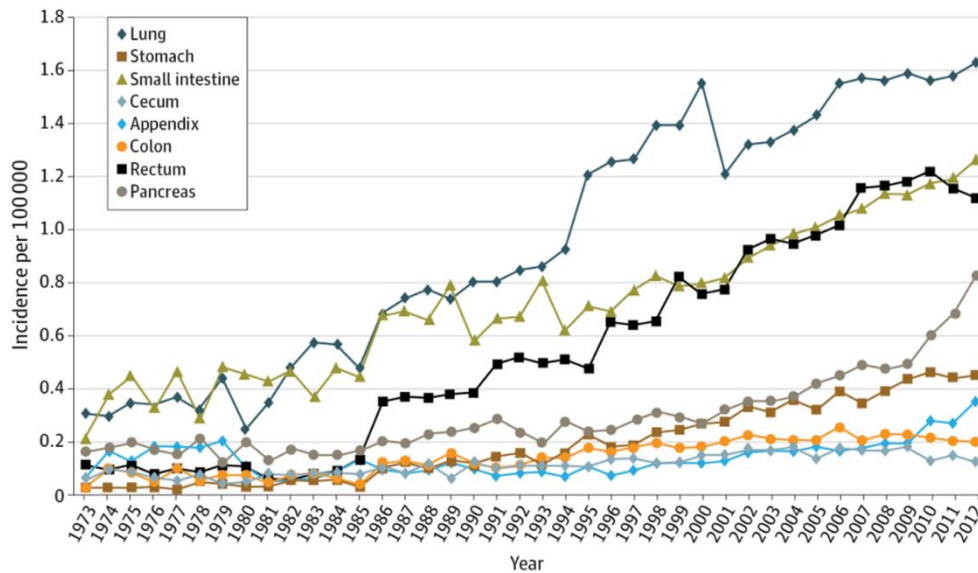


Εικόνα 52: Η συχνότητα των NENs στις ΗΠΑ συγκριτικά με τα άλλα κακοήγη νεοπλάσματα όπου είναι εμφανείς η αύξησή της συχνότητας ειδικά συγκριτικά με τους άλλους κακοήθεις όγκους (1973-2004). Από ^{1,3}.

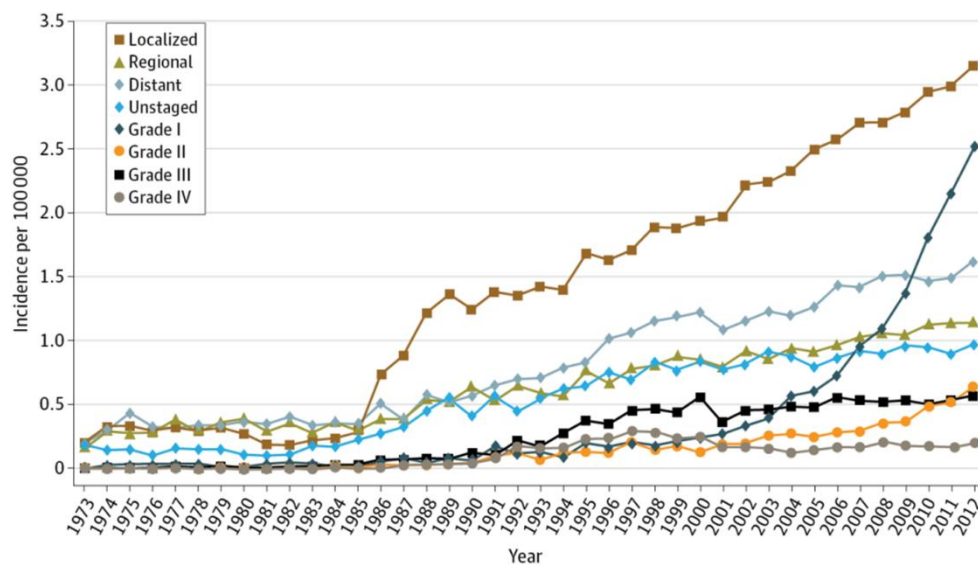
A All NETs and malignant neoplasms



B NETs by site

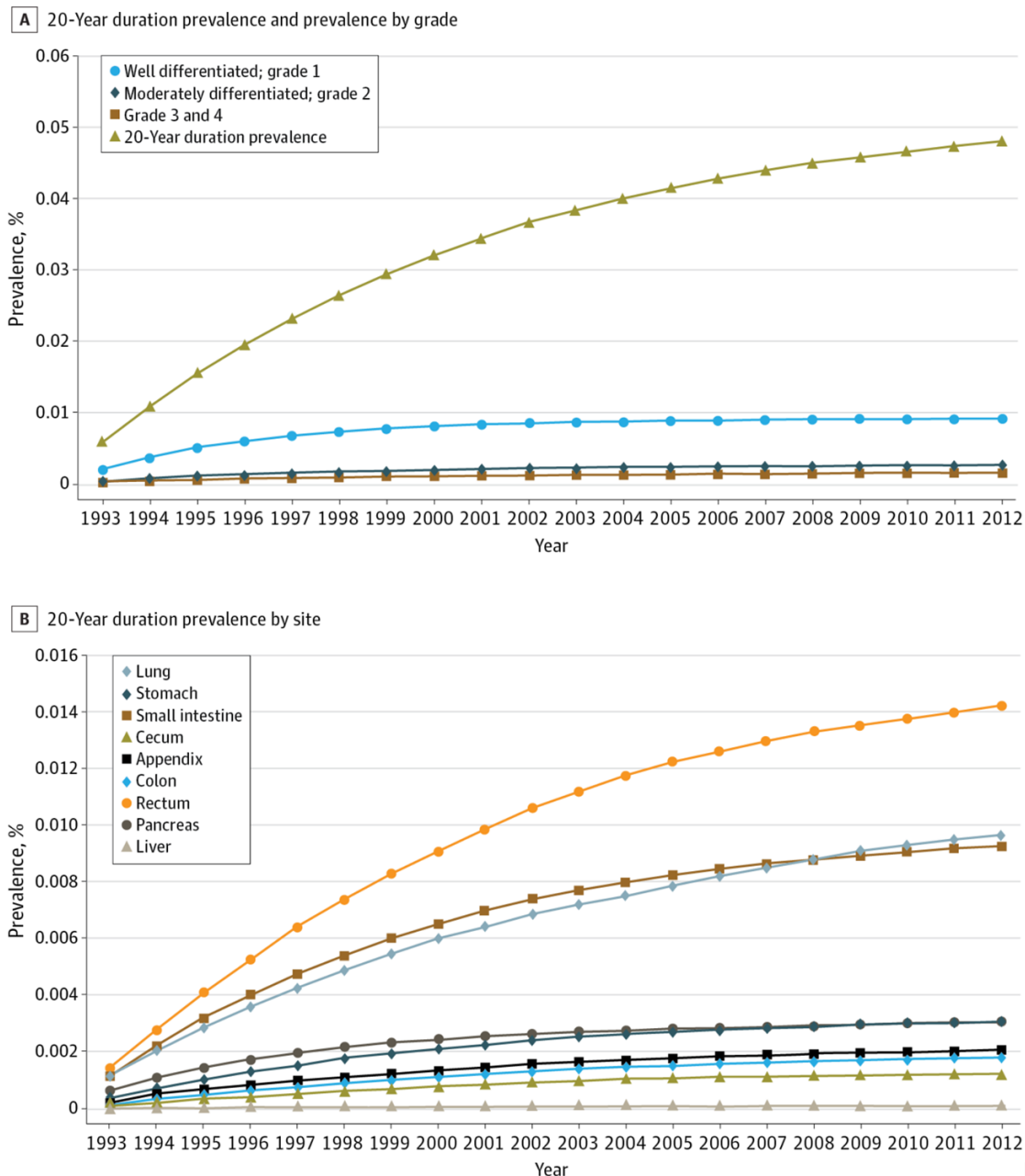


C NETs by stage and grade



συχνότητα των NENs (1973-2012). Α, Η ετήσια επίπτωση (age-adjusted) όλων των νευροενδοκρινικών όγκων (NETs), συγκριτικά με όλα τα κακοήγη νεοπλάσματα. Β, Η ετήσια επίπτωση (age-adjusted) όλων των νευροενδοκρινικών όγκων (NETs), ανάλογα με την ανατομική τους θέση και Γ, ανάλογα με το στάδιο ³ και το grade. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το SEER histologic grade για την ταξινόμηση: grade G1= καλά διαφοροποιημένα, G2= μετρίως διαφοροποιημένα, G3= φτωχά διαφοροποιημένα, και G4= αδιαφοροποίητα ή αναπλαστικά. Οι G3 και G4 συγχωνεύθηκαν σε μια κατηγορία για όλες τις αναλύσεις αυτής της μελέτης. Από ⁴.

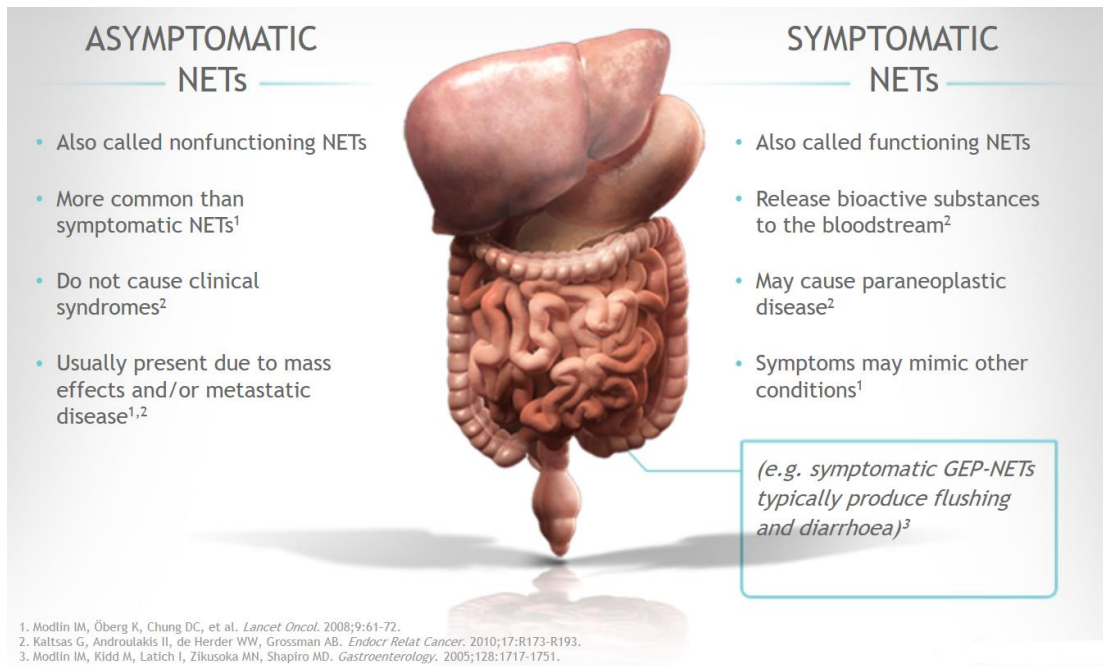
³ Localized: Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί πέρα από το τοίχωμα του κύριου οργάνου. Regional: Ο όγκος έχει επεκταθεί στους περιοχικούς ιστούς (π.χ., λεμφαδένες, λίπος, μύες κλπ.). Distant/metastatic: Ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα και ιστούς (απομετακρυσμένα).



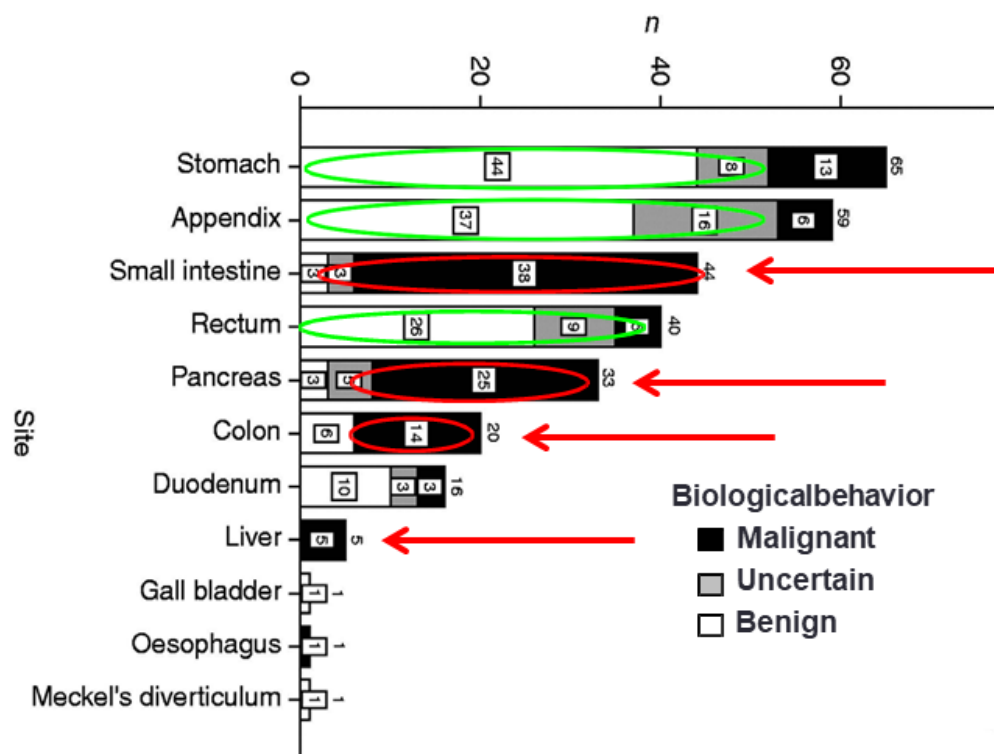
Εικόνα

54: Ο επιπολασμός (prevalence)⁴ των NETs σε μια 20-ετία: Α, για όλα τα NETs και ανάλογα με το grade. Β για όλα τα NETs ανάλογα με την ανατομική τους θέση (1973-2012). Από ⁴.

⁴ Η συχνότητα εμφάνισης (incidence, επίπτωση) δεν πρέπει να συγχέεται με τον επιπολασμό (prevalence, επικράτηση), που είναι η αναλογία των περιπτώσεων στον πληθυσμό σε δεδομένη χρονική στιγμή και όχι ο ρυθμός εμφάνισης νέων περιπτώσεων. Έτσι, η επίπτωση μεταδίδει πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ ο επιπολασμός δείχνει πόσο διαδεδομένη είναι η νόσος σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό μια χρονική περίοδο.

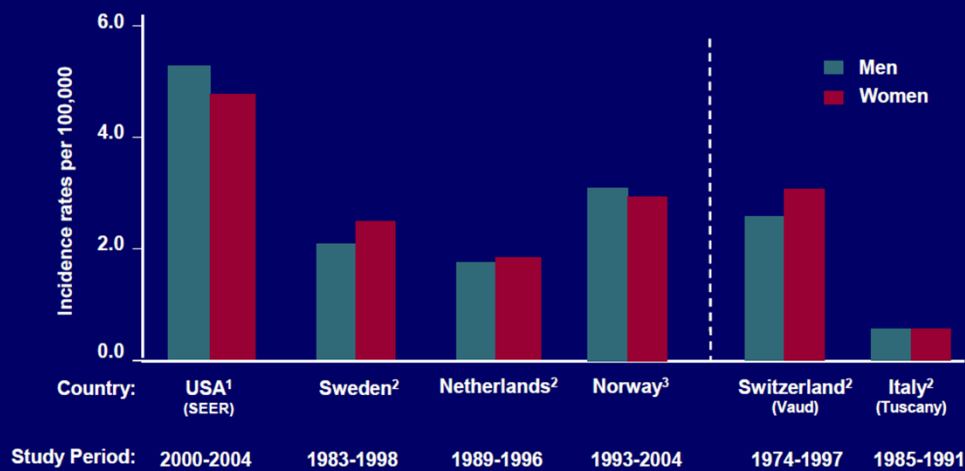


Εικόνα 55: Λειτουργικά και μη λειτουργικά NETs.



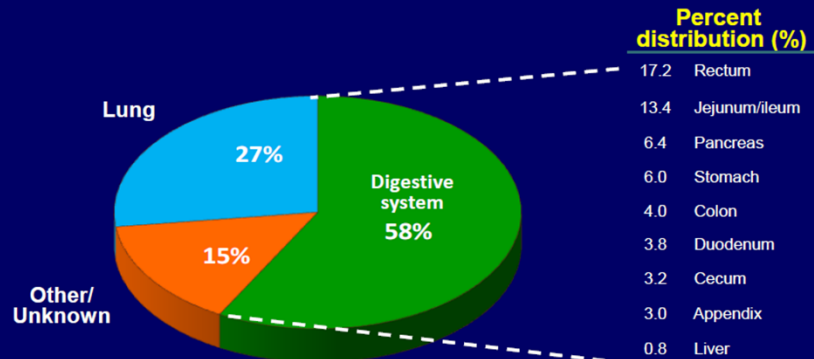
Εικόνα 56: Η ετερογένεια της κλινικής συμπεριφοράς των GEP-NENs. Από ³².

US and European Incidence of NET



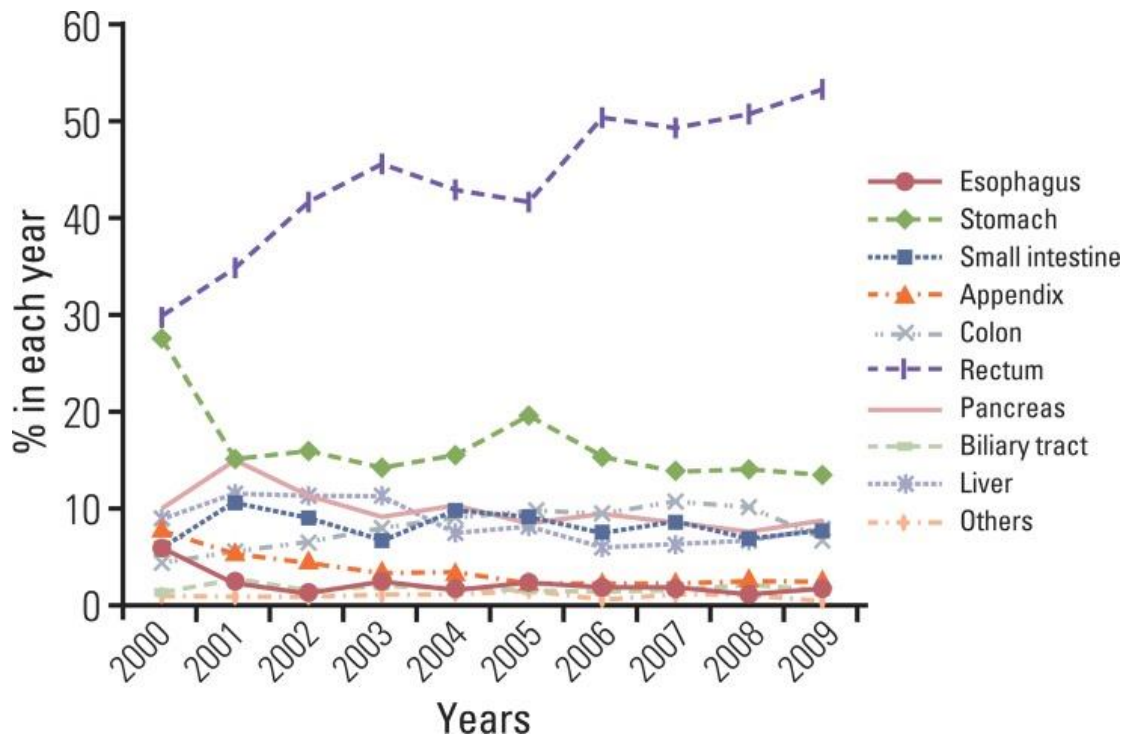
¹Yao J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072. ²Taal BG, et al. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1):3-7. ³Hauso O, et al. *Cancer*. 2008;113:2655-2664.

The GI Tract Is the Most Common Primary Location of NET (US SEER Data)

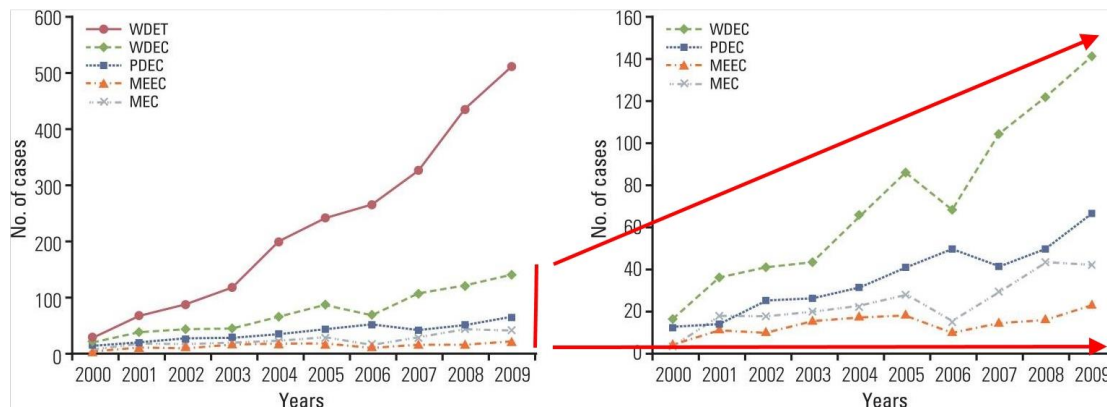


Yao JC, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.

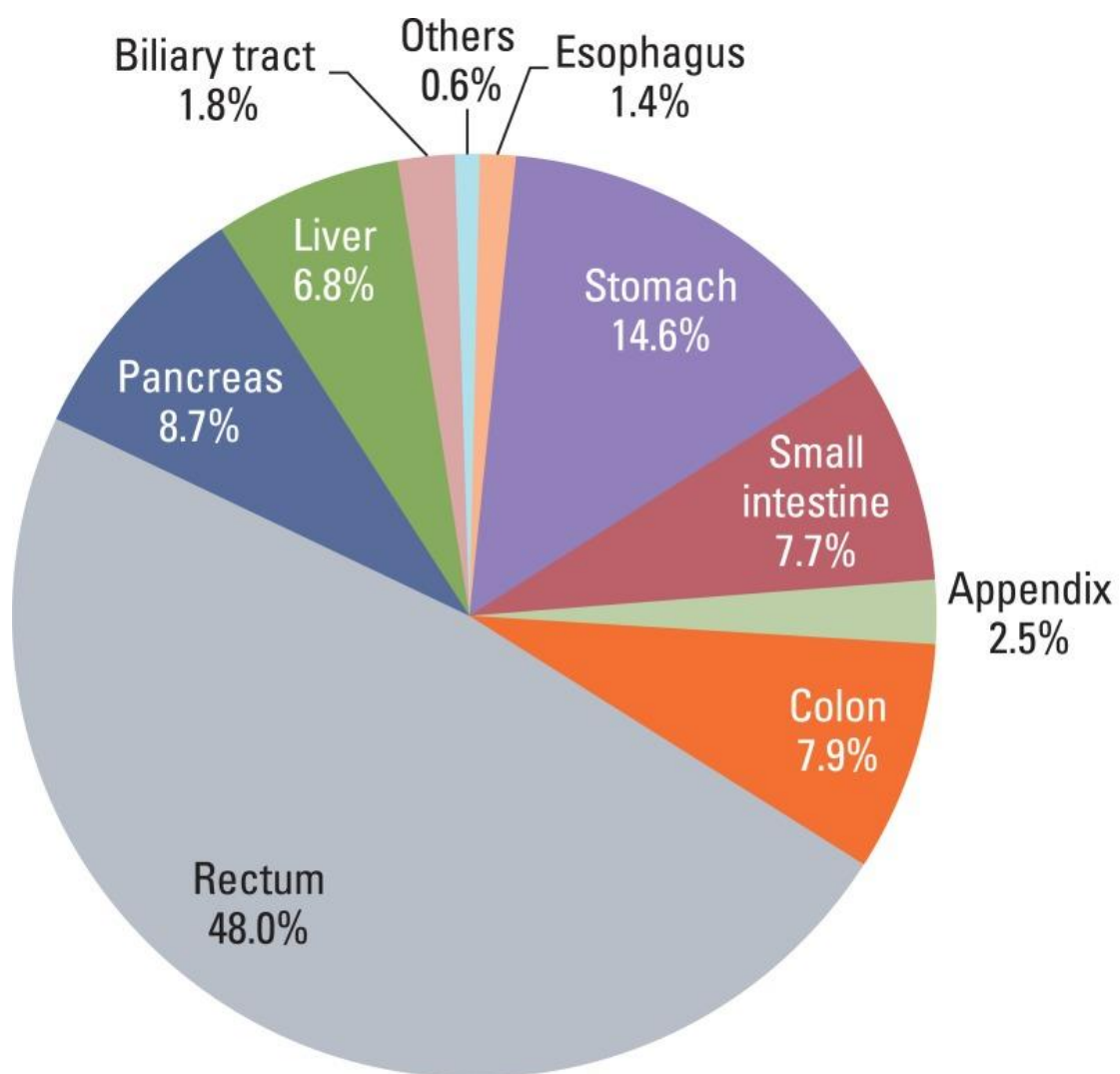
Εικόνα 57: Η συχνότητα των NETs σε ΗΠΑ και Ευρώπη (άνω) και η συχνότητα τους ανάλογα με την ανατομική τους θέση (κάτω). Τροποποιημένη από ^{1, 10, 33}.



Εικόνα 58: Αλλαγές στην ετήσια επίπτωση των GEP-NENs ανάλογα με την ανατομική θέση των, την τελευταία δεκαετία στην Κορέα. Από ¹⁹.

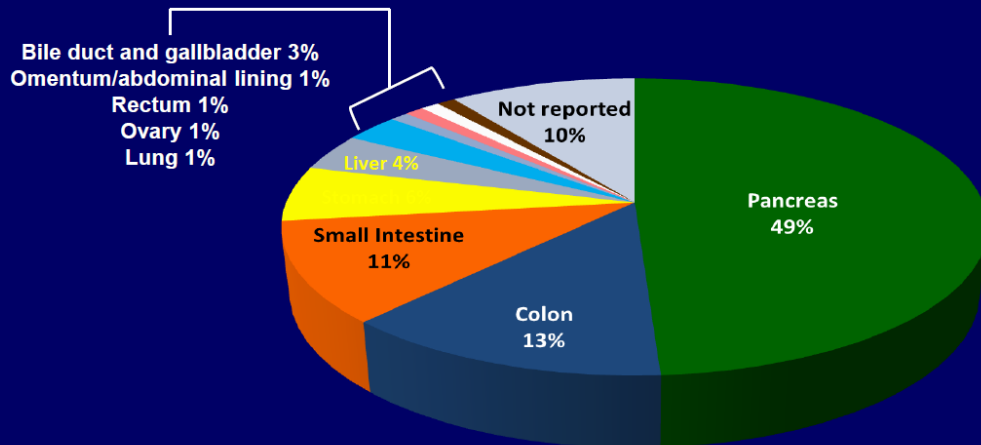


Εικόνα 59: Αλλαγές στη συχνότητα των νευροενδοκρινικών όγκων του ΓΕΣ στην Κορέα, την τελευταία δεκαετία, σύμφωνα με το ταξινόμηση της WHO 2000 των όγκων. WDET, καλά διαφοροποιημένο NET (well-differentiated endocrine tumor), WDEC, καλά διαφοροποιημένο NEC (well-differentiated endocrine carcinoma), PDEC, φτωχά διαφοροποιημένο NEC/small cell carcinoma (poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma), MEEC, μικτό εξωφρενικό-ενδοκρινικό καρκίνωμα (mixed exocrine-endocrine carcinoma), MEC, μεταστατικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (metastatic endocrine carcinoma). Από ¹⁹.



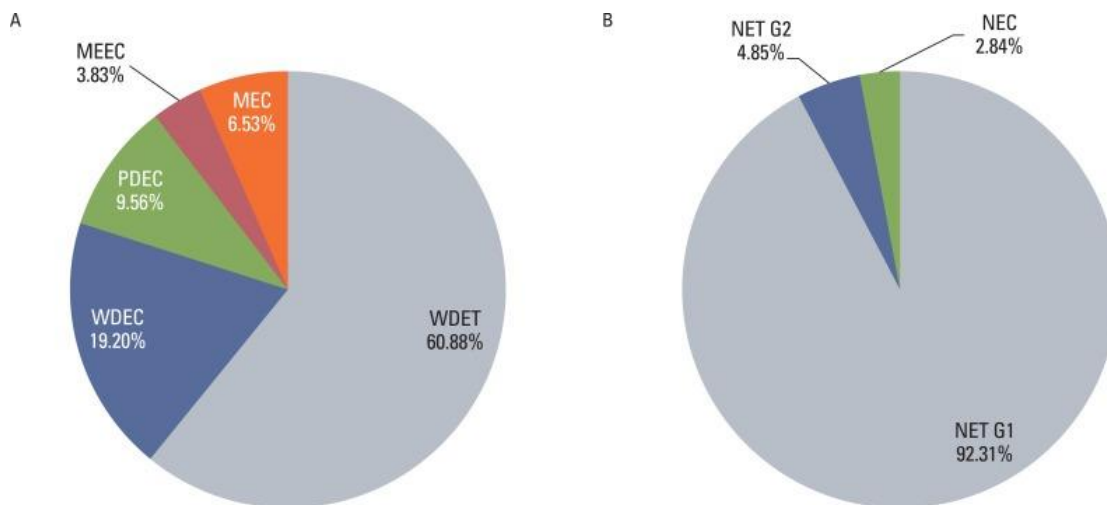
Εικόνα 60: Κατανομή 4.951 GEP-NENs , στην Κορέα, σύμφωνα με το όργανο που εμφανίζονται. Από

The Pancreas Is the Most Common Primary Location of NET Breakdown (Middle East & Asia Pacific Region)



Hwang T, et al. Presented at: 8th Annual ENETS Conference; March 9-11, 2011; Lisbon, Portugal. Abstract C48.

Εικόνα 61: Τα pNENs είναι τα πιο συχνά GEP-NENs στην Ασία. Τροποποιημένη από ³⁴.

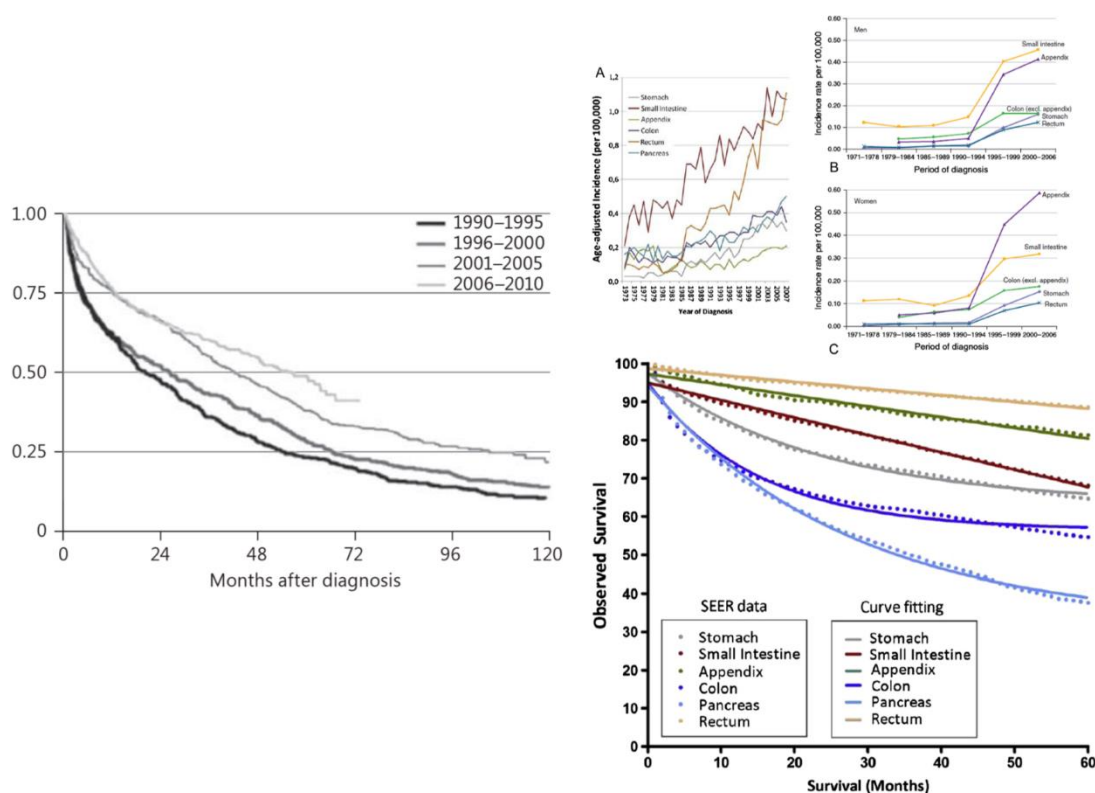


Εικόνα 62: Κατανομή των GEP-NENs σύμφωνα με την διάγνωση τους (ταξινόμηση WHO 2000 και 2010). WDET, well-differentiated endocrine tumor; WDEC, well-differentiated endocrine carcinoma; PDEC, poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma; MEEC, mixed exocrine-endocrine carcinoma; MEC, metastatic endocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma. Από ¹⁹.

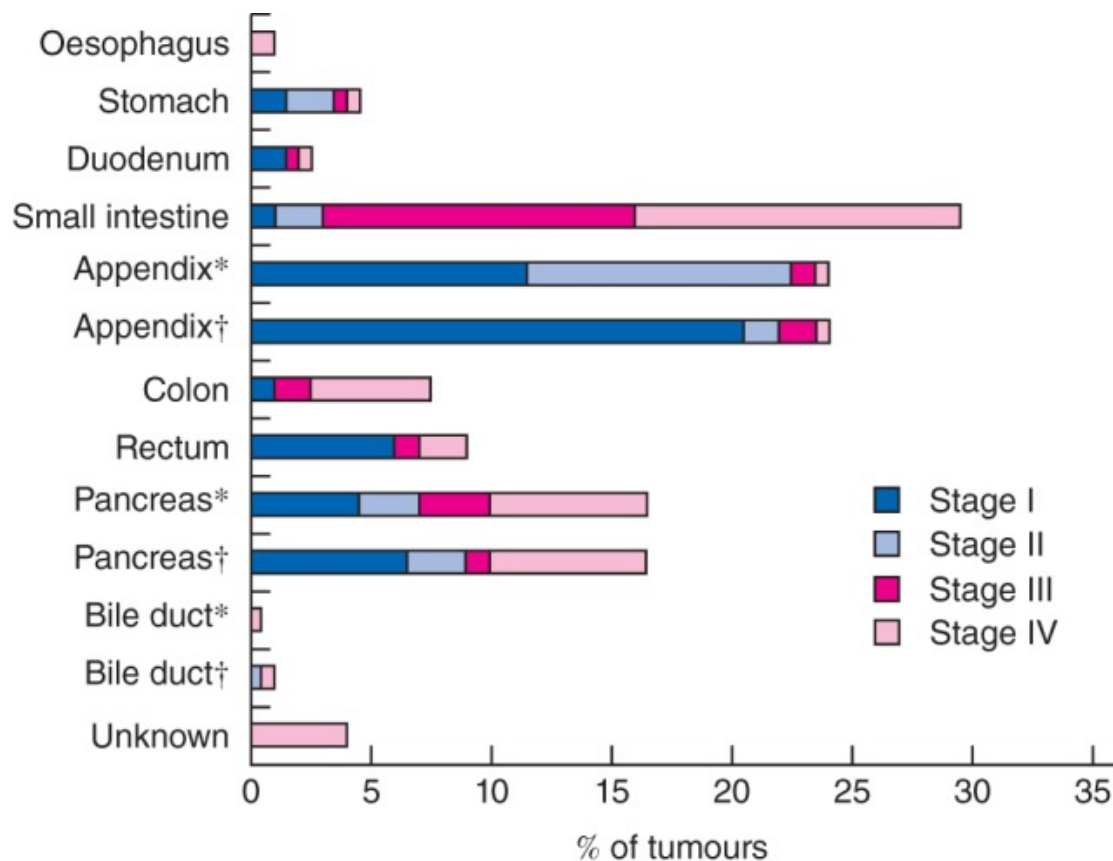
Overview of endocrine neoplasia syndromes

Syndrome	Mutated gene	Manifestations
MEN1	<i>MEN1</i>	Primary hyperparathyroidism (usually four-gland hyperplasia), anterior pituitary adenomas, tumors of endocrine pancreas and duodenum, foregut carcinoids
MEN subtype 2A	<i>RET</i> proto-oncogene	Medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism (usually single adenoma), cutaneous lichen amyloidosis, Hirschsprung disease
MEN subtype 2B	<i>RET</i> proto-oncogene	Medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, marfanoid body habitus, facial features resulting from mucosal neuromas, ganglioneuromatosis of the gastrointestinal tract
Familial medullary thyroid cancer	<i>RET</i> proto-oncogene	Medullary thyroid cancer in at least four family members, with documented absence of other endocrinopathies
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome	<i>HRPT2</i>	Primary hyperparathyroidism (usually single adenoma), ossifying fibromas of maxilla or mandible, renal cysts and hamartomas, 15% risk of parathyroid carcinoma
Familial isolated hyperparathyroidism	<i>MEN1</i> , <i>HRPT2</i> , <i>CASR</i> , other	Nonsyndromic primary hyperparathyroidism
Familial hypocalciuric hypercalcemia	<i>CASR</i>	Benign hypercalcemia; medical management only
VHL	<i>VHL</i>	Pheochromocytoma, retinal and central nervous system hemangioblastoma, renal cysts and clear cell carcinoma, pancreatic cysts and islet cell tumors, endolymphatic sac tumors, papillary cystadenomas of the epididymis and broad ligament
Familial pheochromocytoma/paranglioma syndrome	<i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i>	Multiple paragangliomas and pheochromocytoma
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	Pheochromocytoma, characteristic physical features (eg, café-au-lait spots, neurofibromas, axillary and inguinal freckling)
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	Nonmedullary thyroid cancer (usually follicular rather than papillary); benign and malignant tumors of skin, oral mucosa, breast, and uterus
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	Hundreds of adenomatous colon polyps, colon cancer, cribriform morular variant of papillary thyroid cancer
Carney complex	<i>PRKARIA</i>	Endocrine tumors (including thyroid, pituitary, primary pigmented nodular adrenocortical disease), characteristic skin pigmentation, myxomas, melanotic schwannomas
Familial nonmedullary thyroid cancer	Unknown	Nonsyndromic nonmedullary thyroid cancer

Εικόνα 63: Τα διάφορα κληρονομούμενα ενδοκρινικά σύνδρομα με NETs, με τα γονίδια τους και τις συνήθεις εκδηλώσεις τους. Τροποποιημένο από ³⁵.



Εικόνα 64: (Αριστερά). Καμπύλες επιβίωσης ανάλογα με την περίοδο της διάγνωσης για μεταστατικά καλά διαφοροποιημένα NETs (G1). Δεδομένα από Ολλανδία ²⁸. Συχνότητα και επιβίωση των διαφόρων GEP-NENs (δεξιά). Τροποποιημένη από ^{18, 26}.



Εικόνα 65: Κατανομή των όγκων ανάλογα με το όργανο και σύμφωνα με το στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης.*⁵ †⁶. Από ³⁶.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

www.felekouras.gr

⁵ European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) criteria (based on 200 patients. lack of information for staging in 4 patients).

⁶ International Union Against Cancer (UICC) criteria (based on 201 patients. lack of information for staging in 3 patients). Where the ENETS and UICC criteria are similar for a given location, a single column is presented. Otherwise, data for the two classification systems are shown separately.

Βιβλιογραφία

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3063-72.
2. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51.
3. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121(4):589-97.
4. 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.
5. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1):1-12.
6. Merola E, Rinzivillo M, Cicchese N, et al. Digestive neuroendocrine neoplasms: A 2016 overview. *Dig Liver Dis* 2016; 48(8):829-35.
7. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1-18, vii.
8. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
9. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240(1):117-22.
10. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113(10):2655-64.
11. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12):2563-9.
12. Zarate X, Williams N, Herrera MF. Pancreatic incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(1):97-103.
13. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
14. 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.
15. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20(2):126-31.
16. Alexandraki KI, Griniatsos J, Bramis KI, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4):255-9.
17. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12):3492-500.
18. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):691-703.
19. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho MY, 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 Res Treat* 2012; 44(3):157-65.
20. Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol* 2013; 24(12):3040-4.
21. Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china. *Oncotarget* 2017; 8(42):71699-71708.
22. Williams ED. Types hystologiques des tumeurs endocriniennes,. In Siebenmann RE SL, eds., ed. Geneve, 1980.

23. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2010.
24. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
25. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4311-8.
26. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 104(2):105-111.
27. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(3):759-63.
28. 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.
29. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9):1794-803.
30. Farra JC, Rodgers SE. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. In: Pasioka LJ, Lee AJ, eds. *Surgical Endocrinopathies*. Cham: Springer International Publishing; 2015:pp. 323-331.
31. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
32. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4):909-18.
33. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1:3-7.
34. Hwang T ea. Abstracts of the 8th Annual ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. March 9-11, 2011. Lisbon, Portugal. *Neuroendocrinology* 2011; 94 Suppl 1:1-54.
35. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88(4):863-95, viii.
36. Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, et al. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *Br J Surg* 2016; 103(3):226-32.