

Θεραπεία των GEP-NETs

Περιεχόμενα

Θεραπεία	2
Χειρουργική θεραπεία των GEP-NETs	4
GEP-NETs με γενετικό υπόστρωμα	5
Μικρά pNETs και τυχαιώματα (Incidentalomas)	6
Μεταστατική νόσος	8
Θεραπεία της μεταστατικής νόσου του Ήπατος (MNH) σε NETs	8
Τοπικοπεριοχικές θεραπείες της MNH των GEP-NETs	10
Ηπατεκτομή	10
Μέθοδοι θερμικής καταστροφής	15
Καταστροφή με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation, RFA)	16
Καταστροφή με μικροκύματα (Microwave Ablation)	19
IRE	20
Κρυοθεραπεία (Cryotherapy)	21
PAI	21
Μέθοδοι αρτηριακού εμβολισμού	22
Εμβολισμός (TAE) και Χημειοεμβολισμός (TACE)	22
Ραδιοεμβολισμός (Radioembolization, Selective Internal Radiation Therapy, SIRT, TARE)	24
Σύνοψη τοπικοπεριοχικών θεραπειών	29
Συντηρητική θεραπεία των GEP-NETs (συστηματικές θεραπείες)	32
Ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs)	32
SSAs για έλεγχο συμπτωμάτων ορμονικής υπερέκκριση	33
SSAs για έλεγχο του όγκου	34
Ιντερφερόνη άλφα (IFN alpha, IFN-a)	41
PRRT (Peptide receptor radionuclide therapy)	42
Στοχευμένες θεραπείες	49
Αναστολείς της mTOR	49
Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI, Tyrosine Kinase Inhibitors)	51
Χημειοθεραπεία	52
Ανοσοθεραπεία	55

NETs από άγνωστη πρωτοπαθή εστία (NETs CUP)	57
Σύντομη σύνοψη θεραπειών	59
Βιβλιογραφία	62

Θεραπεία

Η θεραπεία των GEP-NENs στοχεύει πάρα πολλά πράγματα και κυρίως, τα συμπτώματα του ασθενούς, τον πρωτοπαθή όγκο και τις μεταστάσεις αυτού. Θα ασχοληθούμε διεξοδικά στην θεραπεία κάθε GEP-NET ξεχωριστά στα οικεία κεφάλαια, αλλά εδώ θα δώσουμε ένα γενικό πλαίσιο της θεραπείας των GEP-NENs.

Δυστυχώς τα GEP-NENs στο 65-95% παρουσιάζονται με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης ^{1, 2}, με το ήπαρ να είναι η συχνότερη περιοχή μεταστάσεων, ακολουθούμενο από τους πνεύμονες και τα οστά ^{3, 4}. Η βιολογία του όγκου (grade) και η θέση των μεταστάσεων, αντιπροσωπεύουν προγνωστικούς παράγοντες και συνδέονται με μια σημαντικά μειωμένη συνολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς μεταστάσεις ήπατος ⁵. Η 5-ετής OS για μεταστατικά si-NENs είναι 56-83% και 40-60% για pNETs ³.

Η θεραπεία των NETs είναι ένα σύμπλεγμα επιλογών αλλά σε γενικές γραμμές είναι ^{6, 7}:

1. η χειρουργική εκτομή,
2. η θεραπεία της MNH (liver-directed),
3. η συστηματική θεραπεία, και
4. η πρόληψη των επιπλοκών ή και θεραπεία αυτών

Φυσικά η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται, και βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στα απεικονιστικά ευρήματα στους περισσότερους ασθενείς.

Περιγράφοντας αυτή την θεραπεία επιγραμματικά, θα λέγαμε ότι οι ασθενείς με GEP-NENs με:

1. νόσο που περιορίζεται στο κύριο όργανο ή στον ένα ημihπαρ συχνά αντιμετωπίζονται με χειρουργική εκτομή
2. μεγάλο φορτίο όγκου στο ήπαρ από MNH, αντιμετωπίζονται με κατευθυνόμενη στο ήπαρ θεραπεία (liver directed treatment)
3. οποιοδήποτε φορτίο όγκου μετά από χειρουργική εκτομή ή/και κατευθυνόμενη στο ήπαρ θεραπεία, αντιμετωπίζονται με συστηματική θεραπεία
4. οστικές μεταστάσεις αντιμετωπίζονται με εξωτερική ακτινοβολία.

Η χειρουργική θεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας είναι επιτακτική στην πλειοψηφία των GEP-NENs, αν είναι δυνατή, μια και έχει θεραπευτικό ρόλο (intention to cure). Όμως η βέλτιστη διαχείριση της MNH (μεταστατικής νόσου ήπατος) από NETs παραμένει αμφιλεγόμενη και πρέπει να αναφερθούμε εδώ συνολικά.

Τα τελευταία χρόνια, μια σειρά από θεραπείες έχουν γίνει διαθέσιμες για τα προχωρημένα GEP-NENs και η βέλτιστη προσέγγιση για αυτούς τους ασθενείς παραμένει να καθοριστεί. Οι συστηματικές θεραπείες, δηλαδή, ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs), η ιντερφερόνη-άλφα (IFNα), η συστηματική χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία και το (PRRT) κ.α. έχουν **περιορισμένο θεραπευτικό ρόλο**. Ο κυρίαρχος όμως ρόλος τους είναι παρηγορικός, αυτός της ακτινολογικής και ίσως και αντικειμενικής ανταπόκρισης, αλλά έχουν δείξει να είναι σχετικά αποτελεσματικές και για την σταθεροποίηση της νόσου.

Αντίθετα, οι χειρουργικές και τοπικοπεριοχικές θεραπείες (RFA, εμβολισμός κλπ.) της ΜΝΗ ήπατος που αποτελούν συχνά τη μόνη ενδεχομένως προσπάθεια ίασης, μπορούν να δώσουν σημαντικές ανταποκρίσεις, ακτινολογικές και συμπτωματικές, αλλά δεν υπάρχουν RCTs που να επιβεβαιώνουν τον ρόλο τους στην επιβίωση (OS).

Η βέλτιστη επιλογή μεθόδων παρηγορικής θεραπείας για ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και την παράταση της επιβίωσης τους. Μέχρι σήμερα, ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των θεραπειών και εξακολουθεί να συζητείται η καλύτερη πολυπαραγοντική προσέγγιση για την ανεγχείρητο ΜΝΗ από NETs.

Τα χαρακτηριστικά των NETs και η ισορροπημένη κατανόηση των δυσμενών επιπτώσεων της θεραπείας και των μεθόδων μέτρησης της θεραπευτικής απάντησης, είναι πολύ βοηθητικά στην επιλογή της θεραπευτικής μας στρατηγικής για την αρχική θεραπεία και την συνέχιση αυτής ή άλλων πρωτοκόλλων (πίνακας 10).

Η έκταση της νόσου είναι το πρώτο μας θέμα. Για τοπική νόσο, η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία επιλογής μας, φυσικά, με θεραπευτική πρόθεση.

Για ανεγχείρητη ή μεταστατική νόσο, η θεραπεία επιλογής είναι επόμενο να καθοδηγείται από τον βαθμό διαφοροποίησης του NET. Για επιλεγμένες ασθενείς με μεταστατικά καλά διαφοροποιημένα NETs, ίσως πρέπει να σκεφθούμε την κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση. Η αναμονή και παρακολούθηση είναι για μερικούς ασθενείς με προχωρημένα καλά διαφοροποιημένα NETs η επιλογή μας, ιδιαίτερα εκείνους με μικρό φορτίο όγκου, σταθερή ή ασυμπτωματική νόσο.

Για την πλειοψηφία των ασθενών με καλά διαφοροποιημένα, συμπτωματικά ή/και με προοδευτική νόσο NETs, οι συστηματικές θεραπείες είναι συχνά η πρώτη γραμμή της θεραπείας. Η επιλογή της συστημικής θεραπείας καθορίζεται περαιτέρω από την ανατομική θέση του πρωτοπαθούς GEP-NET (pNET vs. non pNET). Αυτές οι υποομάδες ασθενών αντιμετωπίζονται κατά διαφορετικό τρόπο μια και έχουν υποκείμενες διαφορές στη βιολογία του όγκου, στα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία και στην πρόγνωση. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες με οκτρεοτίδη LAR⁸, λανρεοτίδη⁹, everolimus¹⁰, και sunitinib¹¹ σε καλά διαφοροποιημένα NETs, έδειξαν παράταση της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo).

Για ασθενείς με μεγάλο φορτίο όγκου, ταχέως εξελισσόμενα, και/ή συμπτωματικά pNETs, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη συρρίκνωση του όγκου από τα SSAs ή τις στοχευμένες μοριακές θεραπείες¹².

Για τους ασθενείς με κυρίαρχη ΜΝΗ, ο εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας (απλός εμβολισμός, χημειοεμβολισμός (TACE) και ραδιοεμβολισμός (SIRT)) είναι μια πρόσθετη επιλογή πέρα από την κυτταρομειωτική ηπατική χειρουργική. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη τυχαιοποιημένων δοκιμών σύγκρισης των τοπικοπεριοχικών θεραπειών σε προχωρημένα GEP-NENs όμως, η κλινική κρίση παραμένει το κλειδί για να προσδιορίσουμε το καταλληλότερο θεραπευτικό μονοπάτι μέχρι να υπάρξουν προοπτικές μελέτες που να μας δώσουν νέα δεδομένα και επιλογές.

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά του όγκου και θεραπείας που έχουν σημαντική επίδραση στην επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής

Χαρακτηριστικά	Παράμετρος
Όγκος	
Έκταση της νόσου	Τοπική νόσος vs. μεταστατική/μη εξαιρεσίμη, Εκτεταμένη μεταστατική νόσος vs. κυρίως ΜΝΗ, Μικρός όγκος vs. μεγάλος όγκος νόσου
Ρυθμός προόδου της νόσου	Σταθερός vs. επιδεινούμενος
Πρωτοπαθές NET	pNET vs. non pNET
Grade	Low grade (well differentiated) vs. high grade (poorly differentiated)
Ορμονικό status	Λειτουργικά vs. μη λειτουργικά
Θεραπεία	
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Ήπιες vs. σοβαρές
Θεραπευτικό αποτέλεσμα	Ήπια πρόοδος νόσου vs. συρρίκνωση του όγκου

Χειρουργική θεραπεία των GEP-NENs

Η χειρουργική επέμβαση έχει ως στόχο να βελτιώσει την τοπική νόσο και τις μεταστάσεις ή και να σταματήσει τη φυσική πορεία της νόσου και, πάνω από όλα, να δώσει ίαση στον ασθενή αν είναι δυνατόν. Η στρατηγική που ακολουθούμε όπως και οι χειρουργικές ενδείξεις είναι εξαιρετικά μεταβλητές, και ανάλογες με την ανατομική θέση του όγκου, την προέλευση του, την βιολογική του συμπεριφορά και την τοπική και μεταστατική νόσο.

Σήμερα η χειρουργική αντιμετώπιση των NETs είναι κυρίαρχη και παρόλη την έλλειψη RCTs, η στρατηγική μας στα GEP-NETs είναι πολύ καλύτερη από παλιότερα, και αυτό εκφράζεται πλέον σε συγκεκριμένες οδηγίες από την European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) και από άλλες όπως η North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS).

Παρόλο που πολλές από αυτές τις οδηγίες έχουν βγει μέσα από ομοφωνία, και η χειρουργική θεραπεία προσδίδει καλά μακροχρόνια αποτελέσματα επιβίωσης, μερικές φορές είναι σαφές ότι η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι σκοπός μας όπως είπαμε επανειλημμένα, δεν είναι η μόνον η χειρουργική θεραπεία του ασθενούς αλλά και η μακρά και ποιοτική ζωή του. Συνεπώς είναι πολλές οι περιπτώσεις εκείνες που η χειρουργική θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται και την απόφαση αυτή, είναι σοφό, να την παίρνουμε μετά από πολύ σκέψη και πάντα μέσα από τα διεπιστημονικά συμβούλια νευροενδοκρινικών όγκων όπως αυτό του [Λαϊκού Νοσοκομείου](#). Επίσης θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η χειρουργική θεραπεία των GEP-NETs, σπάνια είναι επείγουσα και ίσως μια περίοδος αναμονής “wait and see” χρειάζεται για να καταλάβουμε καλύτερα τον ασθενή μας και την νόσο του.

Είναι επίσης σαφές ότι όταν μια ενδοκοιλιακή επέμβαση σε τέτοιους ασθενείς προγραμματίζεται, η χολοκυστεκτομή πρέπει να γίνεται πάντα κατά τη διάρκεια της επέμβασης εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου¹³. Αυτό δικαιολογείται από τον κίνδυνο των επιπλοκών που σχετίζονται με την ανάπτυξη χολολιθίασης ή οξείας χολοκυστίτιδας, στην μακρόχρονη θεραπεία των ασθενών αυτών με την χρήση αναλόγων σωματοστατίνης (SSAs) ή λόγω της χρήσης του αρτηριακού εμβολισμού (TAE, TACE) για την αντιμετώπιση των

ηπατικών μεταστάσεων^{14, 15}. Η εν ψυχρώ χολοκυστεκτομή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που είναι σε SSAs δεν φαίνεται να δικαιολογείται παρά μόνον, αν οι ασθενείς γίνουν συμπτωματικοί¹⁶.

Συνήθη ευρήματα που αποκλείουν τους περισσότερους ασθενείς από το χειρουργείο, είναι η μεγάλη μεταστατική νόσος του ήπατος και η περιτοναϊκή νόσος. Και στις δυο αυτές καταστάσεις η ΑΤ πρέπει να συμπληρωθεί με MRI¹⁷. Σε περίπτωση αμφιβολίας, η πυρηνική απεικόνιση (SRS, PET-CT), θα μας βοηθήσει σημαντικά.

Συνοπτικά λοιπόν οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι στα GEP-NENs (GE και pNENs) διαφέρουν ανάλογα με το grade, το στάδιο και διάφορες πολλαπλές κλινικές μεταβλητές. Για τους εντοπισμένους όγκους, η χειρουργική επέμβαση παραμένει η κύρια και σημαντικότερη θεραπευτική επιλογή, αν και υπάρχει κάποια συζήτηση σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση vs. επιτήρηση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ή εκείνους με σύνδρομο MEN-1/ZES και pNENs < 2 cm σε διάμετρο, χωρίς απεικονιστικές ενδείξεις λεμφαγγειακής ή μεταστατικής διασποράς¹⁸⁻²¹.

Η Χειρουργική εκτομή ακόμη και για τους τοπικά προχωρημένους όγκους και εκείνους τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις αυξάνει την επιβίωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, ειδικά στα ενδοαυλικά NENs, που οδηγούν σε απόφραξη του εντέρου, ισχαιμία ή διάτρηση σε περίπου 30% των ασθενών²².

Η ενδοσκοπική θεραπεία για μικρούς (< 1 cm) όγκους με ευνοϊκά χαρακτηριστικά, π.χ. όταν δεν υπάρχει διήθηση του μυϊκού χιτώνα (muscularis propria), είναι κατάλληλη για μερικά ενδοαυλικά NENs, συμπεριλαμβανομένων των τύπου 1 γαστρικά ECL NETs, dNENs και τα κολορρθικά NETs^{23, 24}.

Οι χειρουργικές ενδείξεις για κάθε τύπο GEP-NENs θα συζητηθούν εκτενώς στα οικεία κεφάλαια όμως μερικές κατευθύνσεις για συγκεκριμένους όγκους και κατηγορίες πρέπει να δοθούν εδώ συνοπτικά.

GEP-NENs με γενετικό υπόστρωμα

Τα NETs που αναπτύσσονται σε ασθενείς με ένα από τα 4 γνωστά σύνδρομα όπως το MEN-1 κ.α. (Εικ. 129) έχουν ιδιαίτερα χειρουργικά χαρακτηριστικά και η θεραπεία τους μπορεί να διαφέρει από τα σποραδικά NETs.

Έτσι στο **MEN-1**, μη λειτουργικοί όγκοι > 2 cm, το γλουκαγόνωμα, το βίπωμα, το σωματοστατίνωμα, ή το GRFωμα, θα πρέπει να υποβληθούν σε τυπική εκτομή, όπως οι σποραδικοί όγκοι, δεδομένου ότι τα κακοήγη NETs είναι ένας από του κύριους καθοριστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης επιβίωσης σε αυτό το σύνδρομο²⁵. Το ινσουλίνωμα, αποτελεί διαχρονικά επίσημη ένδειξη εκτομής, όχι μόνον λόγω της δυνητικής του κακοήθειας στο 10% των περιπτώσεων, αλλά κυρίως λόγω της δυνητικά επιβλαβούς έκκρισης^{26, 27} (Εικ. 130).

Στην νόσο **VHL**, τα pNETs είναι συνήθως μη λειτουργικά και έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα σποραδικά pNETs (μεταστατική νόσος σε 10-20% vs. 60-90%), και οι ασθενείς είναι συνήθως νεότερης ηλικίας κατά περίπου 30 έτη²⁸⁻³⁰. Οι όγκοι μπορεί να είναι πολλαπλοί στο 20% περίπου, και εντοπίζονται σε όλο το πάγκρεας. Συνήθως, δεν συνίσταται χειρουργική επέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς, όμως κριτήρια κακής πρόγνωσης έχουν αναγνωρισθεί και είναι:

1. όγκος ≥ 3 cm,
2. χρόνος διπλασιασμού του όγκου ≤ 500 ημέρες και
3. μετάλλαξη στο εξόνιο 3.

Στην περίπτωση που περισσότερα από δύο από αυτά τα κριτήρια είναι παρόντα η χειρουργική επέμβαση είναι επιβεβλημένη. Διαφορετικά, συνιστούμε επιτήρηση με ΑΤ/ΜΡΙ είτε σε 2-3 έτη όταν δεν υπάρχει κανένα κριτήριο, είτε κάθε 6-12 μήνες όταν υπάρχει ένα κριτήριο^{28, 29}. Ασθενείς με VHL θα πρέπει να ελέγχονται για ενδοκοιλιακές βλάβες από την ηλικία των 12 ετών (κατά άλλους 15) και εάν ο ασθενής υποβληθεί σε μια ερευνητική λαπαροτομία για μια άλλη εκδήλωση της VHL θα πρέπει να σκεφθούμε και την εκτομή του/των pNETs^{28, 30}.

Στην νόσο **NF-1**, τα NETs είναι συνήθως σωματοστατινώματα που συχνά βρίσκονται γύρω από το φύμα του Vater (περιλυκηθικά NETs). Αυτοί οι όγκοι δίνουν μεταστάσεις στο 1/3-1/2 των περιπτώσεων ανεξάρτητα από το μέγεθος τους. Αν και ορισμένοι ειδικοί υποστηρίζουν την τοπική εκτομή για όγκους < 2 cm και επέμβαση Whipple για όγκους > 2 cm, πρέπει να γνωρίζουμε ότι οι όγκοι αυτοί είναι επιθετικοί (70% των χειρουργικών περιπτώσεων συνδέονται με λεμφαδενική νόσο ή/και ηπατικές μεταστάσεις), και μια επιθετική χειρουργική προσέγγιση με την μορφή της Whipple ίσως είναι καλύτερη κατά άλλους³⁰⁻³⁴.

Τα pNETs στην **TSC** είναι πολύ σπάνια (λιγότερες από 20 περιπτώσεις αναφέρονται στη βιβλιογραφία)^{35, 36} και τα pNETs σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί και να είναι λειτουργικά και μη λειτουργικά. Λόγω του πιθανώς κακόηθες δυναμικού αυτών των όγκων, η χειρουργική εκτομή πρέπει να είναι στην πρώτη γραμμή της θεραπείας^{21, 30, 37}.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι ασθενείς με γαστρικά NETs (gNETs) είναι μια κατηγορία ασθενών με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα (type 1) ή μπορεί έχουν σύνδρομο Zollinger–Ellison (γαστρίνωμα) στα πλαίσια MEN-1 (type 2 gNETs), και δεν πρέπει να χειρουργούνται παρά μόνον σπάνια ενώ αντίθετα πρέπει να είναι υπό ενδοσκοπική ετήσια παρακολούθηση με βιοψίες και ενδοσκοπικές εκτομές, μια και έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο λεμφαδενικής διασποράς^{38, 39}. Αντίθετα τα G3 NETs του στομάχου (type 3) πρέπει να αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα.

Μικρά pNETs και τυχαιώματα (Incidentalomas)

Η άποψη ότι η εύρεση ενός μικρού ή ενός NET τυχαία, μας δίνει καλύτερη, πρόγνωση, παραμένει αμφιλεγόμενη⁴⁰⁻⁴⁴. Αν και η χειρουργική θεραπεία είναι υποχρεωτική για τις συμπτωματικές αλλοιώσεις, η μη χειρουργική θεραπεία για ένα τέτοιο NET, πρέπει να συζητάτε εκτενώς σε κάθε περιστατικό σύμφωνα με την ατομική αξιολόγηση κινδύνου - οφέλους. Δεδομένου ότι το μέγεθος του όγκου σχετίζεται με κακοήθεια⁴¹, για βλάβες < 2 cm και ιδιαίτερα για όγκους < 1 cm που πιθανόν απαιτείται επιθετική χειρουργική επέμβαση όπως Whipple εξαιτίας ανατομικών περιορισμών, η παρακολούθηση και επιτήρηση θα πρέπει να θεωρείται ως μια επιλογή. Σύμφωνα με μια νεότερη μελέτη ειδικά για τα NF-pNETs, το μέγεθος των όγκων, για αυτήν την προσέγγιση πρέπει να κατέβει στο 1,7 cm⁴⁵. Σε τέτοιες καταστάσεις, η προεγχειρητική εκτίμηση του βαθμού της κακοήθειας παραμένει δύσκολη. Η FNA μπορεί να μας υπολογίσει το Ki-67 προεγχειρητικά, αλλά η ακρίβεια έχει αξιολογηθεί σε μικρές μόνον σειρές^{46, 47} (βλέπε κυτταρολογική εξέταση ανωτέρω). Οι σύγχρονες απεικονίσεις και οι νέοι βιοδείκτες ίσως μας βοηθήσουν στο μέλλον, με μια πιο καλή και σύγχρονη εκτίμηση του κινδύνου κακοήθειας και του grade όπως έχουμε ήδη αναφέρει στους προγνωστικούς δείκτες⁴⁸⁻⁵⁰.

Σε περιπτώσεις ασθενών με MEN-1, η ανεύρεση μικρών συνήθως μη λειτουργικών pNETs, οι αποφάσεις είναι ακόμη πιο δύσκολες, και το σύνηθες είναι η παρακολούθηση, και χειρουργική επέμβαση, όταν φθάσουν τα 2 cm²⁵.

Όπως έχουμε πει η ανεύρεση ινσουλινώματος οδηγεί πάντα στο χειρουργείο, αλλά η θεραπεία των γαστρινωμάτων που ανευρίσκονται σε > 50% των ασθενών με MEN-1 είναι πιο περίπλοκη ²¹. Η θεραπεία για γαστρινώματα σε ασθενείς με MEN-1 έχει εξελιχθεί με την ανάπτυξη πολύ καλών φαρμάκων όπως τα PPIs (αναστολείς αντλίας πρωτονίων) για τη θεραπεία της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος. Αν και η διάγνωση γίνεται τις περισσότερες φορές εύκολα, ο εντοπισμός του όγκου είναι πιο δύσκολος. Τα γαστρινώματα συχνά είναι μικρά, πολλαπλά, έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και ανευρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο στο 80% περίπου των περιπτώσεων. Όμως εκεί είναι δύσκολο να εντοπισθούν με ακρίβεια ακόμη και με δωδεκαδακτυλοτομή και διεγχειρητική ενδοσκόπηση. Η τοπική εκτομή ή η εκτομή του 12/λου είναι απίθανο να θεραπεύσει τους ασθενείς, οι οποίοι, ωστόσο, έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής. Η Whipple θεωρείται από αρκετούς ως επέμβαση εκλογής με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ⁵⁰⁻⁵², όμως δεν συνιστάται από τις περισσότερες ⁵³ εξαιτίας της μετεγχειρητικής θνησιμότητας και τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές αλλά και βασικά γιατί δεν προσφέρει ίαση παρά μόνον βιοχημική ίαση ⁵⁴. Το θέμα αυτό είναι ένα ζήτημα που θα ξανασυζητηθεί εκτενώς στα οικεία κεφάλαια και θα εκτεθούν και οι απόψεις μας.

Γενικά λοιπόν η χειρουργική θεραπεία των γαστρινωμάτων στο MEN-1 είναι η θεραπεία εκλογής ειδικά σε όγκους > 2 cm λόγω υψηλότερου κινδύνου ανάπτυξης επιθετικών όγκων και μεταστάσεων, όχι όμως και για τα μικρά γαστρινώματα σε τέτοιους ασθενείς, μια και οι απόψεις διίστανται και η χειρουργική θεραπεία είναι αμφιλεγόμενη ^{25, 55, 56}.

Είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις του παγκρέατος και του 12/λου σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να γίνονται συνήθως, μετά από την χειρουργική θεραπεία υπάρχοντος υπερπαραθυρεοειδισμού, και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν τοπικό λεμφαδενικό καθαρισμό στην επέμβαση για το pNET.

Το τοπίο στο MEN-1 συνεχίζει να εξελίσσεται, λαμβάνοντας υπόψη τη διαπίστωση ότι ο καρκίνος του μαστού αναγνωρίστηκε πρόσφατα ως μια νέα εκδήλωση που σχετίζεται με MEN-1 ⁵⁷⁻⁵⁹ και θεωρούμε ότι ο αναγνώστης θα πρέπει να είναι συνεχώς πληροφορημένος για τις εξελίξεις στο θέμα αυτό.

Genetic syndrome	Frequency of pancreatic neuroendocrine tumors (%)	Types of pancreatic neuroendocrine tumor
MEN 1	80–100	Nonfunctioning tumors, gastrinomas, insulinomas
VHL	12–20	Usually nonfunctioning tumors
NF-1 (von Recklinghausen)	<10	Mainly somatostatinoma; gastrinomas, insulinomas, and nonfunctioning tumors
Tuberous sclerosis	<5	Nonfunctioning tumors, gastrinoma, insulinoma

Εικόνα 129: Η συχνότητα και το είδος των pNETs σε ασθενείς με γενετικά σύνδρομα. Από ⁶⁰.

Type of tumor	Prevalence (%)
Nonfunctioning	80–100 % (microadenomas); 55–80 % (>1 cm)
Gastrinomas	25–50
Insulinomas	20
Glucagonomas	3
Vipomas	1
Somatostatinomas	1
GRHomas	1

Εικόνα 130: Τύποι NETs και ο επιπολασμός τους σε ασθενείς με MEN-1. Από ⁶⁰.

Μεταστατική νόσος

Οι μεταστατικοί δρόμοι των NETs είναι η λεμφική και η αιματογενής οδός. Έτσι, μεταστατικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν στα περισσότερα όργανα και ιστούς. Ωστόσο, το κυρίαρχο μοτίβο είναι μεταστάσεις στους τοπικοπεριοχικούς λεμφαδένες και αργότερα στο ήπαρ, τα οστά και τον εγκέφαλο. Τα μεταστατικά νεοπλασματικά παρεγχυματικά κύτταρα διατηρούν την ικανότητά τους να παράγουν πεπτιδικές ορμόνες και βιογενείς αμίνες. Έτσι, τα μεταστατικά NETs μπορεί να προκαλούν κλινικά συμπτώματα λόγω της υπερπαραγωγής κάποιας ορμόνης/ών ^{61, 62}.

Η μεταστατική νόσος των NETs (κυρίως στο ήπαρ) είναι ένας σημαντικός παράγοντας δυσμενούς προγνώσεως και επηρεάζει έως και το 75% των ασθενών ⁶³⁻⁶⁵. Οι μεταστάσεις είναι συχνά αμφωτερόπλευρες, πολυάριθμες, και σύγχρονες.

Παρά την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων υψηλού επιπέδου, η πλήρης εκτομή (R0) είναι η μόνη ελπίδα για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Όμως και η επιθετική χειρουργική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης της R1/R2 εκτομής της μεταστατικής νόσου ήπατος, είναι ευρέως αποδεκτή παρόλο που δεν είναι θεραπευτική ^{60, 66-85}. Παρόλα αυτά, οι ένδο- και εξωηπατικές υποτροπές είναι συχνές, και η προσεκτική επιλογή των ασθενών είναι απαραίτητη. Η επιλογή των ασθενών βασίζεται στον χειρουργικό τους κίνδυνο και την γενική κατάσταση τους, αλλά κυρίως στην βιολογική συμπεριφορά του όγκου.

Θεραπεία της μεταστατικής νόσου του Ήπατος (MNH) σε NETs

Έχουμε ήδη μιλήσει για την διάγνωση της MNH στις απεικονιστικές εξετάσεις. Η παρουσία των ηπατικών μεταστάσεων στα GEP-NENs είναι κυρίαρχος προγνωστικός παράγων, όσον αφορά την ποιότητα ζωής και την πρόγνωση ⁸⁶, μια και οι ασθενείς αυτοί όταν πεθαίνουν έχουν ως κύρια αιτία θανάτου την ηπατική ανεπάρκεια ^{87, 88}. Όλα αυτά τα χρόνια έχει βελτιωθεί σημαντικά σε όλα τα επίπεδα η θεραπεία της MNH σε NETs με συνολική αύξηση της επιβίωσης και για τα si-NENs και τα pNETs τις δύο κυρίαρχες υποομάδες των GEP-NENs ^{3, 89}.

Η θεραπεία για την MNH από GEP-NENs δεν είναι ακόμη τυποποιημένη και πιθανότατα να μην γίνει ποτέ, λόγω της ετερογένειας και διαφορετικότητας αυτών των όγκων. Συνεπώς η θεραπεία των όγκων αυτών είναι σημαντικό να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα, υπό τις οδηγίες διεπιστημονικής εξειδικευμένης ομάδας για τον περιορισμό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Η θεραπεία των ασθενών εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της MNH (το μοτίβο διασποράς εντός του ήπατος και το φορτίο του όγκου), την διαφοροποίηση του όγκου, την ιστολογική διαβάθμιση του, την πολλαπλασιαστική του δραστηριότητα και φυσικά από την φυσική ιστορία της MNH.

Η MNH των NETs, θα μπορούσε να διακριθεί σε τρία διαφορετικά μοτίβα μακροσκοπικά και απεικονιστικά ^{3, 4, 90}:

1. Type I: ένα απλό μοτίβο αντιστοιχεί σε μεταστάσεις που περιορίζονται σε ένα λοβό του ήπατος (ημιήπαρ), που μπορεί να προσεγγισθούν με απλή ανατομική ή μη ανατομική ηπατεκτομή και είναι το 20-25% των περιπτώσεων (Εικ. 131).
2. Type II: ένα σύνθετο μοτίβο με MN πρώτιστα στον ένα ημιήπαρ (λοβό), αλλά με μικρότερες δορυφόρες εστίες στην αντίθετη πλευρά, που μπορούν ακόμα να προσεγγιστούν χειρουργικά σε συνδυασμό με τεχνικές μεθόδους καταστροφής (ablation), και είναι το 10-15% των περιπτώσεων (Εικ. 132).
3. Type III: ένα διάχυτο μοτίβο με διάχυτη, πολυεστιακή MNH, που δυστυχώς είναι το 60-70% των περιπτώσεων (Εικ. 133).

Η διαφοροποίηση του όγκου και η μιτωτική του δραστηριότητα είναι σημαντικοί παράγοντες για τη επιλογή της θεραπείας των ασθενών, με G1/G2 όγκους να ανταποκρίνονται καλά στην θεραπεία της MNH με τις τοπικοπεριοχικές θεραπείες ενώ οι G3 πολύ λιγότερο ^{89, 91}.

Τέλος, η φυσικής ιστορία της νόσου σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή είναι επίσης ένας βασικός παράγοντας. Αρκετές φορές, η παρακολούθηση ενός ασθενούς, “watch and wait”, με σταθερή και ασυμπτωματική MNH, μπορεί να είναι μια σοφή επιλογή σε ασθενείς με σχετικά μικρό φορτίο όγκου (30-50%) ⁹¹.

Σε μια μεγάλη αναδρομική σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή, ή ηπατικό αρτηριακό εμβολισμό ή εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, ο μόνος σημαντικός παράγοντας στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών ήταν θεραπευτική πρόθεση (curative intent) ⁹². Τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης ήταν αντίστοιχα 25, 50, και 76% για την κάθε μορφή θεραπείας. Από τότε όμως πολλά έχουν αλλάξει και θα συνεχίζουν να αλλάζουν, αλλά φαίνεται, ότι ο ρόλος της χειρουργικής θα παραμείνει κυρίαρχος και για την MNH των GEP-NETs. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να γίνει σε όλους τους ασθενείς με MNH ^{79, 92}, και ως εκ τούτου, οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες, έναντι της MNH είναι μια επιλογή.

Ο ρόλος της απεικόνισης στη διαχείριση των ασθενών με MNH είναι ζωτικής σημασίας και είναι πλέον σαφές ότι η MRI είναι η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος, ιδιαίτερα στις βλάβες κάτω από 1 cm, όμως παρόλα αυτά μόνο το 50% των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να ανιχνευθεί προεγχειρητικά μια οι μεταστάσεις στην πλειοψηφία τους είναι πάρα πολύ μικρές ^{93, 94}. Νέες τεχνικές σαφέστατα θα μας βοηθήσουν στο μέλλον καλύτερα ⁹⁵. Οι απεικονίσεις επίσης μπορεί να επιτρέψουν την εκτίμηση των χαρακτηριστικών του όγκου μια και η εικόνα της MNH σε NETs ποικίλλει από αγγειοβριθείς όγκους, σε υποαγγειούμενους ή κυστικούς όγκους ⁹⁶. Οι απεικονίσεις λοιπόν μπορεί να μας

επιτρέψουν να ξεχωρίσουμε π.χ. τους αγγειοβριθείς όγκους στην αρτηριακή φάση και να τους κατευθύνουμε προς τον TACE, μια και έχει βρεθεί ότι η αγγειοβρίθεια είναι προγνωστικός δείκτης σε χημειοεμβολισμό και στον χρόνο εξέλιξης της νόσου, σε αυτούς τους ασθενείς⁹⁶.

Οι ενδείξεις και η χρήση των μεθόδων θεραπείας των NETs, περιγράφονται στα οικεία κάθε τύπου NET κεφάλαια και εδώ μόνο λίγα λόγια για την γενική προσέγγιση αυτών των τοπικοπεριοχικών θεραπειών στις οποίες περιλαμβάνεται και η χειρουργική αντιμετώπιση.

Τοπικοπεριοχικές θεραπείες της MNH των GEP-NENs

Η **Χειρουργική επέμβαση** (είτε θεραπευτική ή κυτταρομειωτική) είναι αναγνωρισμένη ως η μόνη θεραπευτική αγωγή (intention to cure) και η κυρίαρχη μέθοδος θεραπείας, αλλά όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, ακτινολογικά κατευθυνόμενες και άλλες επεμβατικές θεραπείες είναι ζωτικής σημασίας.

Οι θεραπείες αυτές (Liver-directed treatments), κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες όπως:

1. η ηπατεκτομή
2. οι μέθοδοι θερμικής καταστροφής (RFA, MWA, IRE και κρυοθεραπεία)
3. οι μέθοδοι αρτηριακού εμβολισμού (απλός αρτηριακός εμβολισμός ή TAE, χημειοεμβολισμός ή TACE και ραδιοεμβολισμός ή SIRT ή TARE) και φυσικά και
4. οι συστηματικές όπως η PRRT.

Η επιλογή της κάθε μιας από αυτές εξαρτάται από το φορτίο του όγκου του ήπατος και το μοτίβο των μεταστάσεων, αλλά και από την ανατομική προέλευση του πρωτοπαθούς όγκου, το grade, και την παραγωγική δραστηριότητα του.

Θα περιγράψουμε την κάθε μέθοδο ξεχωριστά κυρίως με τα τεχνικά χαρακτηριστικά τους, αλλά όχι αναλυτικά, μια και δεν είναι ο σκοπός του βιβλίου αυτού, όμως θα δοθούν πιο αναλυτικά στοιχεία σε κάθε NET ξεχωριστά ανάλογα με τις ενδείξεις κάθε μεθόδου. Οι μέθοδοι αυτοί, είναι οι καλύτερες εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας μετά την χειρουργική, με πιο δημοφιλή από όλες τις θερμικές μεθόδους καταστροφής και ειδικά το RFA και εν συνεχεία το MWA και από τις επεμβατικές ακτινολογικές, ο χημειοεμβολισμός (TACE)⁹¹.

Ηπατεκτομή

Η χειρουργική εκτομή των πρωτοπαθών GEP-NENs είναι η θεραπεία αυτών, όμως συζητείται ακόμα η χειρουργική αντιμετώπιση της προχωρημένης νόσου, που είναι σαφές ότι είναι η θεραπευτική R0 εκτομή^{97, 98}. Η R0 εκτομή, όμως είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί σε πολλούς ασθενείς λόγω της φύσης της νόσου (πολλές μεταστάσεις αμφωτερόπλευρα και μικρές σε μέγεθος). Έτσι σήμερα, η θεραπευτική χειρουργική επέμβαση (π.χ., μεταστασεκτομές, μερική ηπατεκτομή και μεταμόσχευση) είναι εφικτή για μια μειονότητα των ασθενών (Εικ. 134-137).

Οι ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για μια θεραπευτική χειρουργική επέμβαση της MNH επιλέγονται με βάση μια σειρά από δείκτες^{90, 99-103} όπως:

1. η βιολογία του όγκου και οι δείκτες αυτής όπως ο μιτωτικός δείκτης και το Ki-67
2. η ιστολογική βαθμονόμηση ή διαβάθμιση (grade)
3. ο χρόνος διάγνωσης των μεταστάσεων
4. την θέση, το μέγεθος και τον αριθμό των μεταστάσεων
5. την έλλειψη εξωηπατικής νόσου, αν και εδώ υπάρχουν αντίθετες απόψεις¹⁰⁴

6. την γενική κατάσταση της υγείας των.

Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να είναι η πιο κατάλληλη προσέγγιση για ασθενείς με εξαιρέσιμες μεταστάσεις βασιζόμενοι μόνο σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες^{79, 89, 98, 105, 106}, η συνολική επιβίωση (OS) δεν έχει δείξει μια ουσιαστική βελτίωση σε σύγκριση με εναλλακτικές επιλογές σε μια αναδρομική μελέτη⁹⁰ μια και δεν υπάρχουν RCTs, ενώ έχει σημαντική βελτίωση κατά άλλους συγγραφείς^{79, 89, 107}.

Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα σήμερα από ορισμένες αναδρομικές μελέτες δείχνουν μια 5-ετή OS του 60-80% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή σε σύγκριση με μόνο 30% σε ασθενείς με GEP-NENs με ηπατικές μεταστάσεις που δεν χειρουργήθηκαν^{108, 109}. Είναι ενδιαφέρον, ότι η απουσία εξωηπατικής νόσου φαίνεται να είναι ο κύριος παράγων για να επιτευχθεί μία σημαντικά καλύτερη πρόγνωση⁹⁰.

Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να συζητηθεί κυρίως για ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους όγκου (G1/G2) αλλά ίσως και για G3 όγκους¹¹⁰, με χαμηλό κίνδυνο μετεγχειρητικής θνησιμότητας. Κάθε είδους (τύπος) ηπατεκτομής είναι αποδεκτή⁶⁰ όταν έχουμε στο μυαλό μας ότι τις περισσότερες φορές «less is more»^{109, 111-114}. Πολλά θεραπευτικά πρωτόκολλα υπάρχουν και θα τα δείτε σε αυτό το βιβλίο, εκείνο όμως που ισχύει είναι το **δικό σας**, και σε αυτό πρέπει να δουλεύετε, ως κέντρο της θεραπευτικής σας πολιτικής (Εικ. 134-137), ή να ακολουθούμε τις υφιστάμενες οδηγίες^{3, 89} (Εικ. 134, 136) και μέσα από διεπιστημονικές ομάδες να αποφασίζουμε για την προσέγγιση μας σε κάθε ασθενή.

Με τις σκέψεις αυτές στο μυαλό μας, μπορούμε να πέτυχουμε μια 5-ετή συνολική επιβίωση συνολικά πάνω από 80-90%⁶⁹ και μια 5-ετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) ίσως και μεγαλύτερη του 50%^{60, 115}. Ακόμα, η συνολική επιβίωση εξακολουθεί να είναι ικανοποιητική με μια εκτομή R1 (5-ετής επιβίωση 70%)⁶⁹.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μεταστάσεις είναι μερικές φορές πολύ πιο πολυάριθμες από ό, τι φαίνεται στις προεγχειρητικές απεικονίσεις μας, συνεπώς το επίπεδο χειρουργικής δεινότητας και διεγχειρητικής προσαρμοστικότητας των χειρουργών πρέπει να είναι μεγάλο¹⁷. Όμως επίσης πρέπει να γνωρίζουμε ότι αυτή η χειρουργική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης ήπατος, είναι καλύτερη από κάθε άλλη επιλογή, όπως απέδειξαν πρόσφατες μεταanalύσεις και άλλες μελέτες μια και προσδίδει μακρότερη επιβίωση^{90, 101, 107, 110, 116-125}.

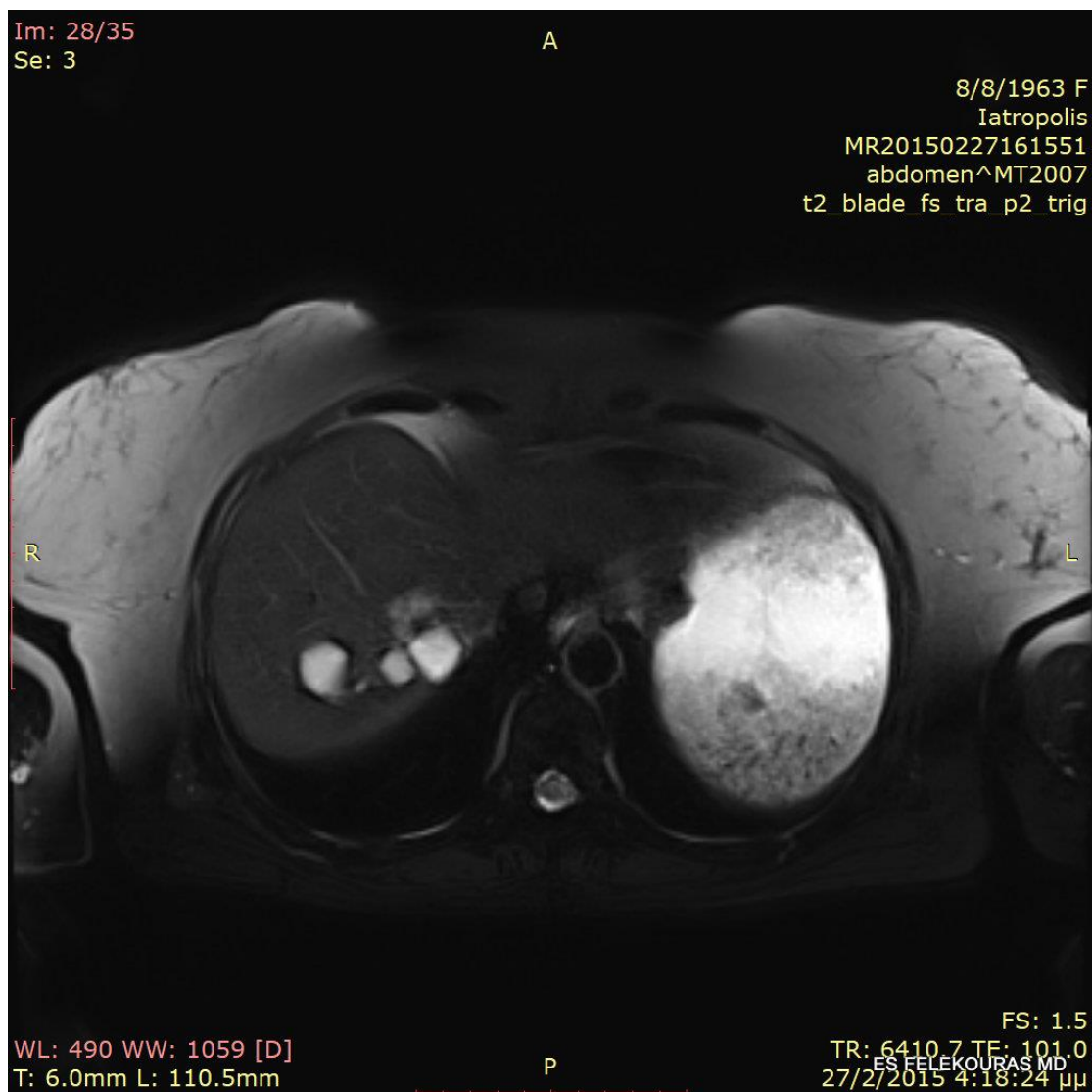
Το χρονοδιάγραμμα της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου σε ασθενείς με MNH εξακολουθεί ακόμη να συζητείται αλλά φαίνεται ότι σε πολλές περιπτώσεις η σύγχρονη ή και η μετάχρονη εκτομή του πρωτοπαθούς, η ακόμη και η εκτομή αυτού σε μη χειρουργήσιμη MNH, βοηθά την επιβίωση, ειδικά σε si-NENs παρόλο που δεν υπάρχουν RCTs^{87, 90, 104}.

Για ασθενείς με ανεγχείρητη MNH, οι κυτταρομειωτικές χειρουργικές επεμβάσεις είναι μια σχετική επιλογή στο φάσμα των στρατηγικών μας, παρόλο που ακόμα είναι υπό συζήτηση. Μια κυτταρομειωτική επέμβαση, με εκτομή του τουλάχιστον του 70-90% του όγκου απαιτείται συνήθως για να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με si-NENs^{89, 104, 114, 126} ειδικά όταν η νόσος είναι σταθερή μετά από 6 μήνες από την διάγνωση⁹⁸. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ποιότητα της ζωής επηρεάζεται ουσιαστικά από το λειτουργικό σύνδρομο και τον πόνο που προκαλεί η μάζα του όγκου στις παρακείμενες δομές και όργανα⁷⁰. Η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση ανακουφίζει τους ασθενείς από το βάρος της πλειοψηφίας των συμπτωμάτων και παρατείνει τη συνολική επιβίωση (OS) με έναν

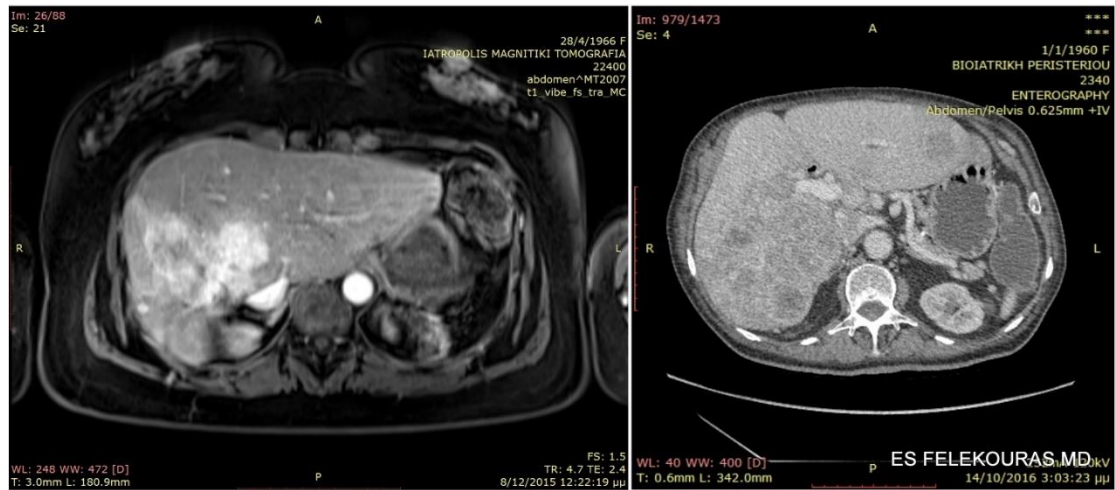
αποδεκτό βαθμό νοσηρότητας και θνησιμότητας ακόμα και με τις εναλλακτικές τοπικοπεριοχικές θεραπευτικές μεθόδους πέραν της χειρουργικής^{89, 127}.

Στην περίπτωση ασθενών με MNH από GEP-NENs με Ki-67 > 20%, και ειδικά > 55%, και με προχωρημένη MNH, η εκτομή ή η τοπικοπεριοχική θεραπεία της MNH **δεν** συνιστάται¹²⁸.

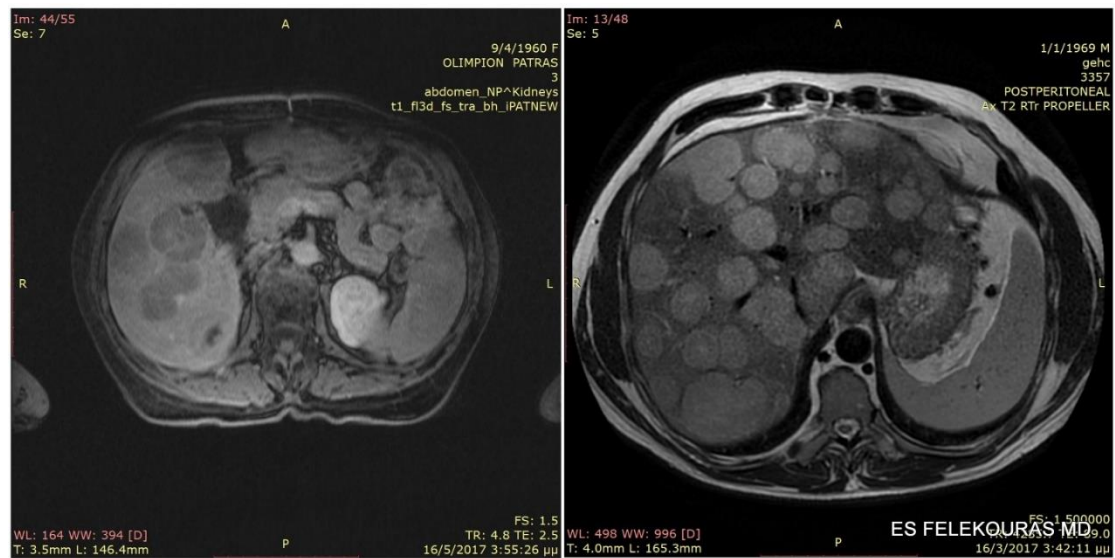
Η μεταμόσχευση ήπατος (MH) είναι πάντα μια επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς όπως ήδη έχουμε πει¹²⁹.



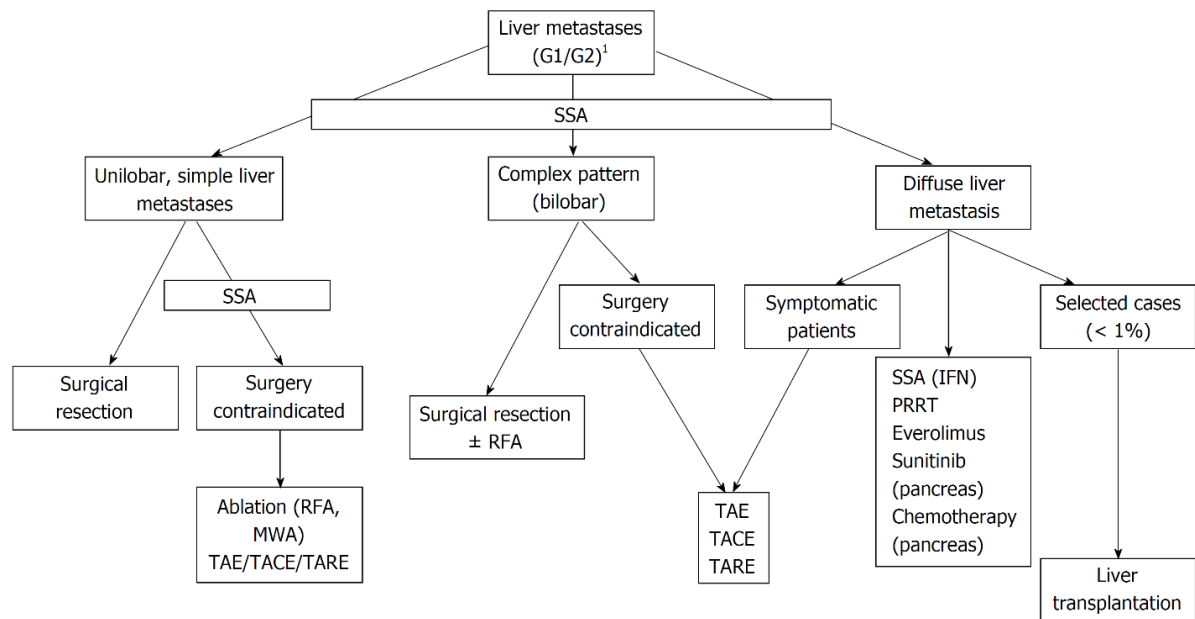
Εικόνα 131: MNH από NETs type I.



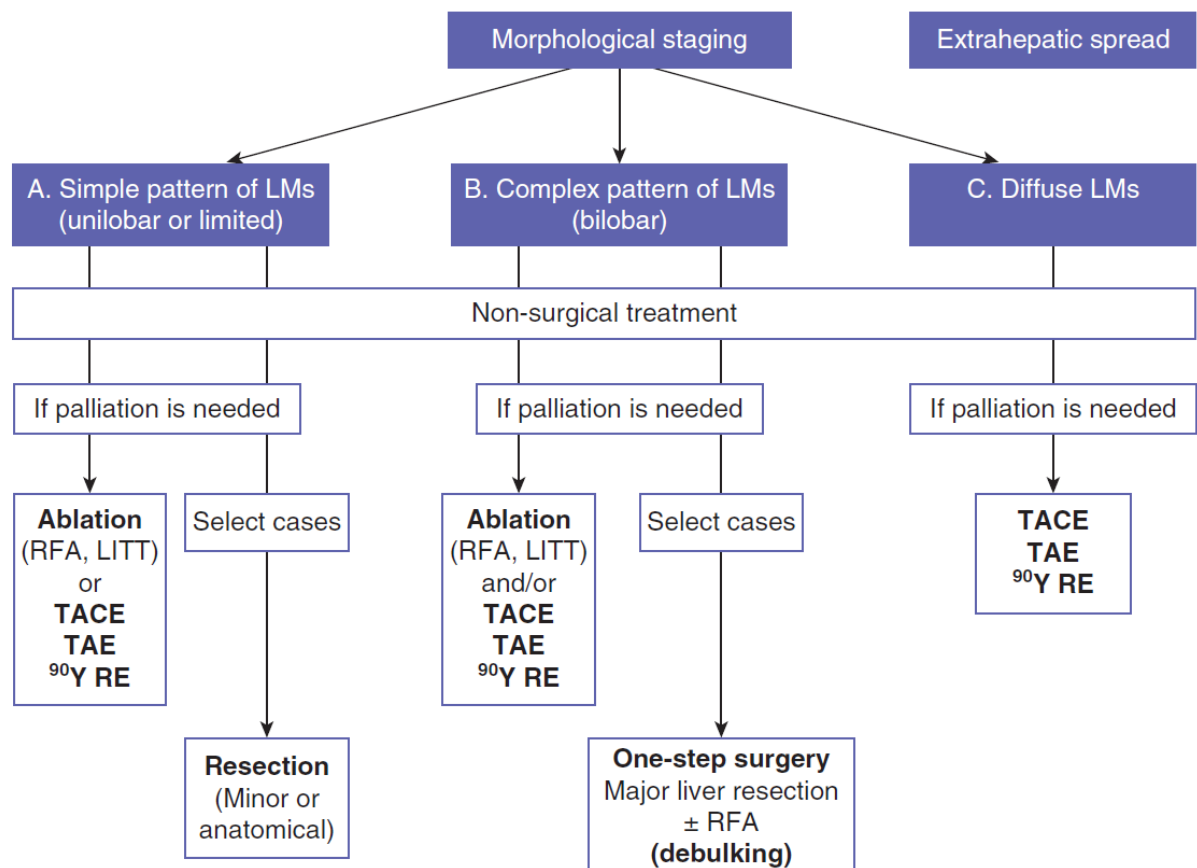
Εικόνα 132: ΜΝΗ από NETs type II.



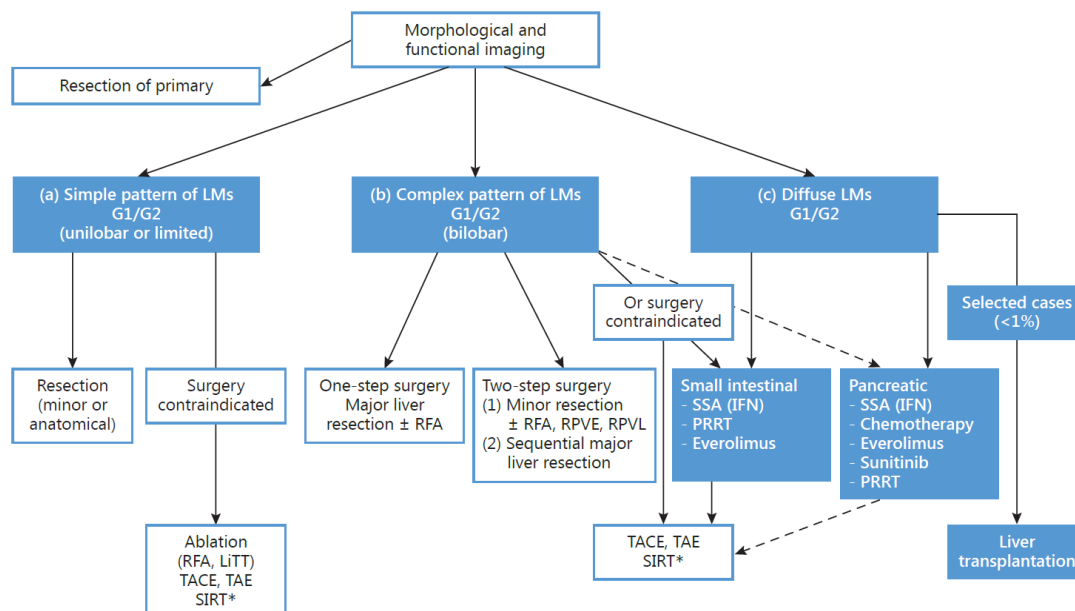
Εικόνα 133: ΜΝΗ από NETs type III.



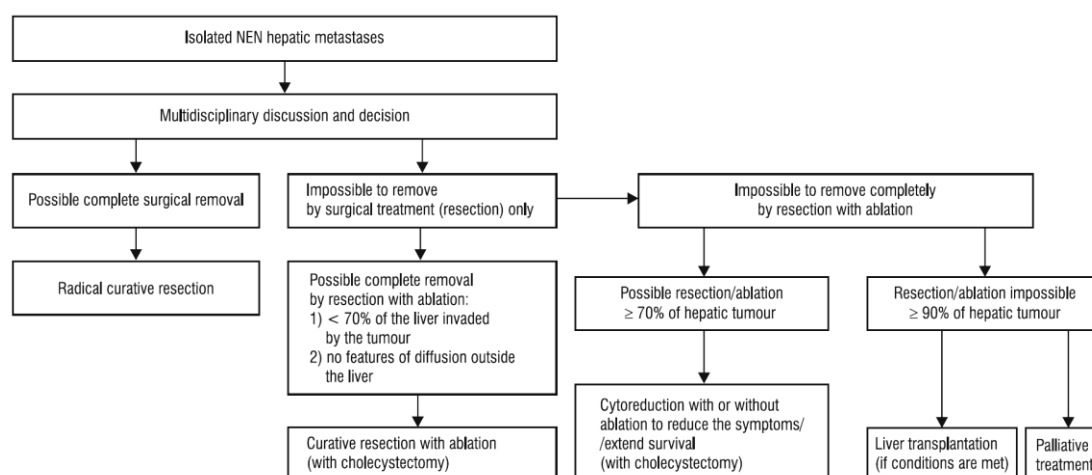
Εικόνα 134: Αλγόριθμος θεραπείας για προχωρημένα GEP-NENs ¹, με εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας χωρίς ή πολύ περιορισμένη εξωηπατική νόσο. SSA: Somatostatin analog, IFN: Interferon, PRRT: Peptide receptor radionuclide therapy, TAE: Transarterial embolization, TACE: Transarterial chemoembolization, TARE: Transarterial radioembolization, RFA: Radiofrequency ablation. Από ⁹⁰.



Εικόνα 135: Προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση σε ΜΝΗ από ΝΕΤs με νόσο μόνο στο ήπαρ. LITT= laser-induced thermotherapy, LMs= liver metastases, RE= radioembolization, RFA=radiofrequency ablation, TAE= transarterial embolization, TACE= transarterial chemoembolization, ^{90}Y = yttrium-90. Από ¹³⁰



Εικόνα 136: Η θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων χωρίς εξωηπατική νόσο σε G1/G2 ΝΕΝ. * SIRT (selective internal radiation therapy). LITT = Laser-induced thermotherapy, LMs = liver metastases, RFA = radiofrequency ablation, RPVE = right portal vein embolization, RPVL = right portal vein ligation, TACE = transarterial chemoembolization, TAE = transarterial embolization. Από ⁸⁹.



Εικόνα 137: Αρχές αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων σε ΝΕΤs. Από ⁹⁸

Μέθοδοι θερμικής καταστροφής

Οι μέθοδοι θερμικής καταστροφής βασίζονται στις κυτταροτοξικές επιπτώσεις, της μη φυσιολογικής θερμοκρασίας που χορηγείται τοπικά στις βλάβες του ήπατος, μέσα από ειδικούς καθετήρες, που τοποθετούνται εντός του ήπατος. Οι μέθοδοι αυτοί έχουν

αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικές στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της MNH από NETs και την επίτευξη του τοπικού ελέγχου των μεταστάσεων⁹⁷. Η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA) και η καταστροφή με μικροκύματα (MWA) είναι μακράν οι πιο δημοφιλείς μέθοδοι, με έως και 53% ποσοστά 5-ετούς OS, να έχουν αναφερθεί¹³¹.

Καταστροφή με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation, RFA)

Με το RFA, που είναι μεσαίας συχνότητας εναλλασσόμενο ρεύμα (350–500 kHz), μεταδίδεται στο ήπαρ, μέσω ενός ή περισσότερων βελονών-ηλεκτροδίων (συνήθως μονοπολικών ή και πολυπολικών), θερμική ενέργεια¹³². Οι ιοντικές δονήσεις των κυττάρων, που δημιουργούνται από το ρεύμα υψηλής συχνότητας προκαλούν αύξηση της θερμοκρασίας αυτών, γεγονός που μετουσιώνει τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και οδηγεί σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο^{133, 134}. Ο όγκος και ο υγιής ιστός που καταστρέφεται αντικαθίσταται από πηκτική νέκρωση, με την θερμική ζώνη καταστροφής, ιδανικά, να περιλαμβάνει τον όγκο και επαρκή όρια του όγκου για την πρόληψη της τοπικής υποτροπής^{133, 134} (Εικ. 138). Το RFA μπορεί να γίνει διαδερμικά υπό καθοδήγηση AT ή US ή διεγχειρητικά με καθοδήγηση με IIOUS (intraoperative US) ως επί το πλείστον, σε συνδυασμό με ηπατεκτομή, με λαπαροσκοπική ή ανοικτή προσέγγιση. Η παρακολούθηση της νέκρωσης της βλάβης και της πιθανής υποτροπής γίνεται με AT κυρίως, ή MRI⁹¹.

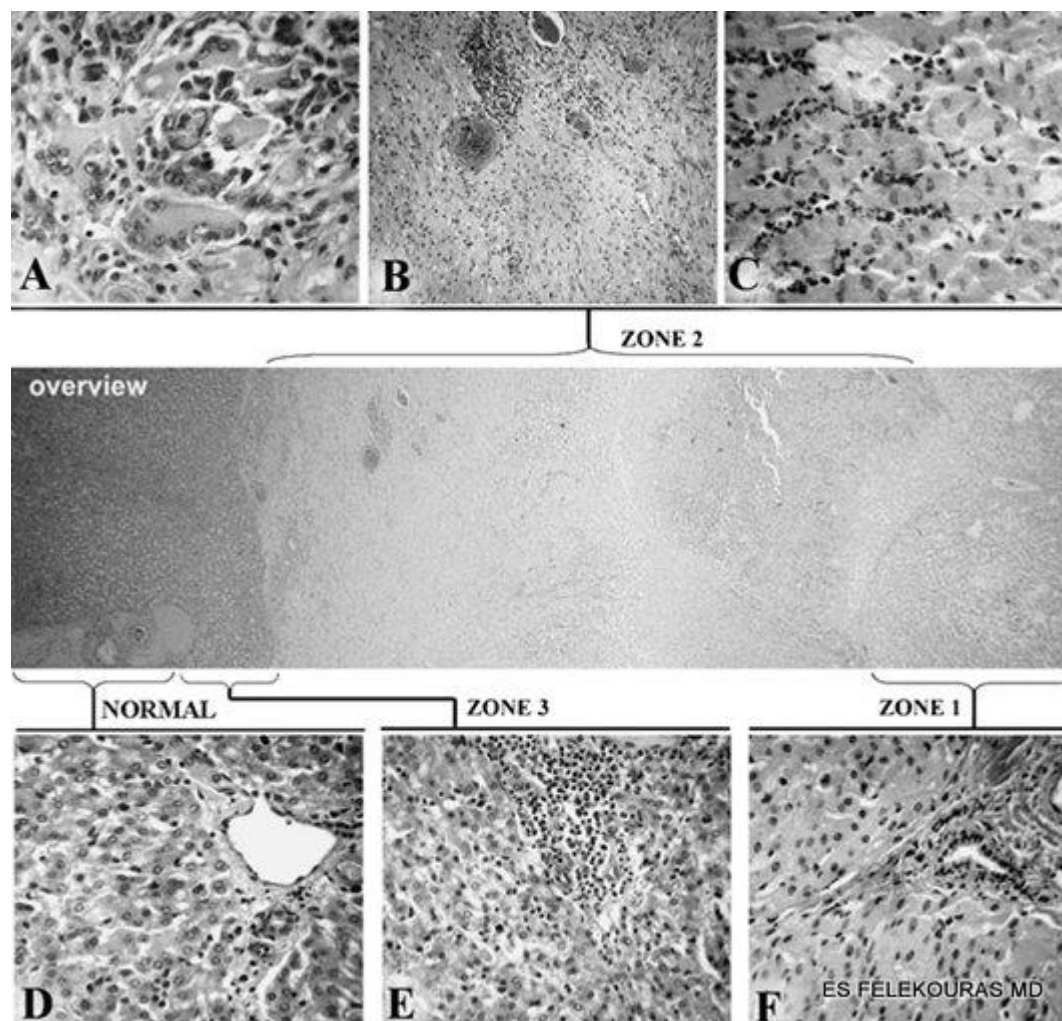
Πρακτικά, ενδείξεις δεν υπάρχουν, όπως π.χ. αριθμός βλαβών και μέγεθος μια και πολλές τεχνικές μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην ίδια συνεδρία για μεγάλες βλάβες όπως προκύπτει από την μακρά εμπειρία μας (Εικ. 139, 140), αλλά γενικά βλάβες μεγαλύτερες από 5 cm δεν μπορεί να καταστραφούν με RFA¹³⁵⁻¹³⁷, όμως σχετικές αντενδείξεις υπάρχουν όπως η στενή σχέση μιας βλάβης με αγγεία ή χοληφόρα ή άλλα ενδοκοιλιακά σπλάχνα¹³⁸.

Η νοσηρότητα και θνητότητα είναι πολύ καλές μετά RFA στην MNH από NETs (< 5-6% και 0% αντίστοιχα)¹³⁹. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 1,3 έτη και 6 έτη αντίστοιχα, και το μέγεθος του όγκου, τα συμπτώματα και η ύπαρξη έξω-ηπατικής νόσου είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες¹³⁷. Γενικά η επιβίωση είναι σχεδόν ίδια με την ηπατεκτομή^{136, 137}, μόνο που δεν μπορούν να συγκριθούν γιατί το profile των ασθενών είναι διαφορετικό. Η υποτροπή της νόσου γενικά είναι ένα σημαντικό πρόβλημα (μέχρι και 63%)¹³⁷, αλλά η τοπική υποτροπή είναι μόνο 3,3-7,9% ανά βλάβη¹³⁷ και ίσως να είναι πολύ μικρότερη όπως φαίνεται μέσα από ορισμένες μεταanalύσεις¹⁴⁰. Αυτό μπορεί να οφείλεται στα χαρακτηριστικά των μεταστάσεων από NETs, όπως η ομαλή περιφέρεια ή στη φυσική ιστορία αυτών των όγκων. Γενικά, όπως σε μεταστάσεις ήπατος από άλλους όγκους, παράγοντες υποτροπής του όγκου είναι, το μέγεθος αυτού, τα όρια του RFA στον υγιή ιστό και φυσικά η εγγύτητα σε αιμοφόρα αγγεία ή χοληφόρα^{141, 142}.

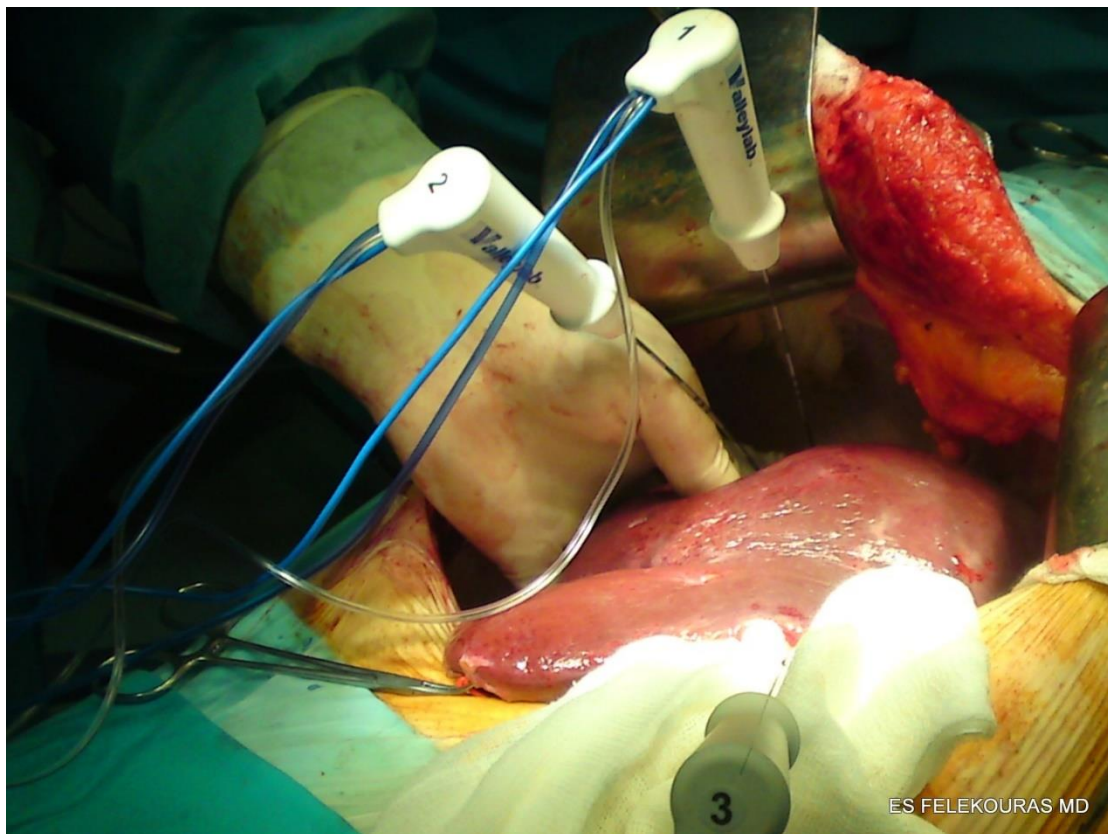
Οι επιπλοκές που παρατηρούνται μετά από RFA δεν σχετίζονται με τον τύπο των όγκων και περιλαμβάνουν: άλγος, χολόρροια, αποστήματα ήπατος, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, διάτρηση του εντέρου και πνευμονικές επιπλοκές^{135, 137, 140, 142}. Πρέπει να μην ξεχνάμε ότι σε ασθενείς με Whipple λόγω της ύπαρξης χολοπεπτικής αναστόμωσης, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αποστημάτων ήπατος, συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν χολοπεπτική αναστόμωση (40 έναντι 0,4%)¹³⁸.

Συνοψίζοντας, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η θεραπεία με RFA στην MNH από NETs διαφέρει από άλλες κατηγορίες μεταστάσεων κυρίως λόγω του μεγάλου αριθμού των βλαβών ανά ασθενή. Ακόμη στη MNH από NETs, το RFA, είναι κυρίως παρηγορική θεραπεία και όχι θεραπευτική, με στόχους την κυτταρομείωση και τον έλεγχο των ορμονικών

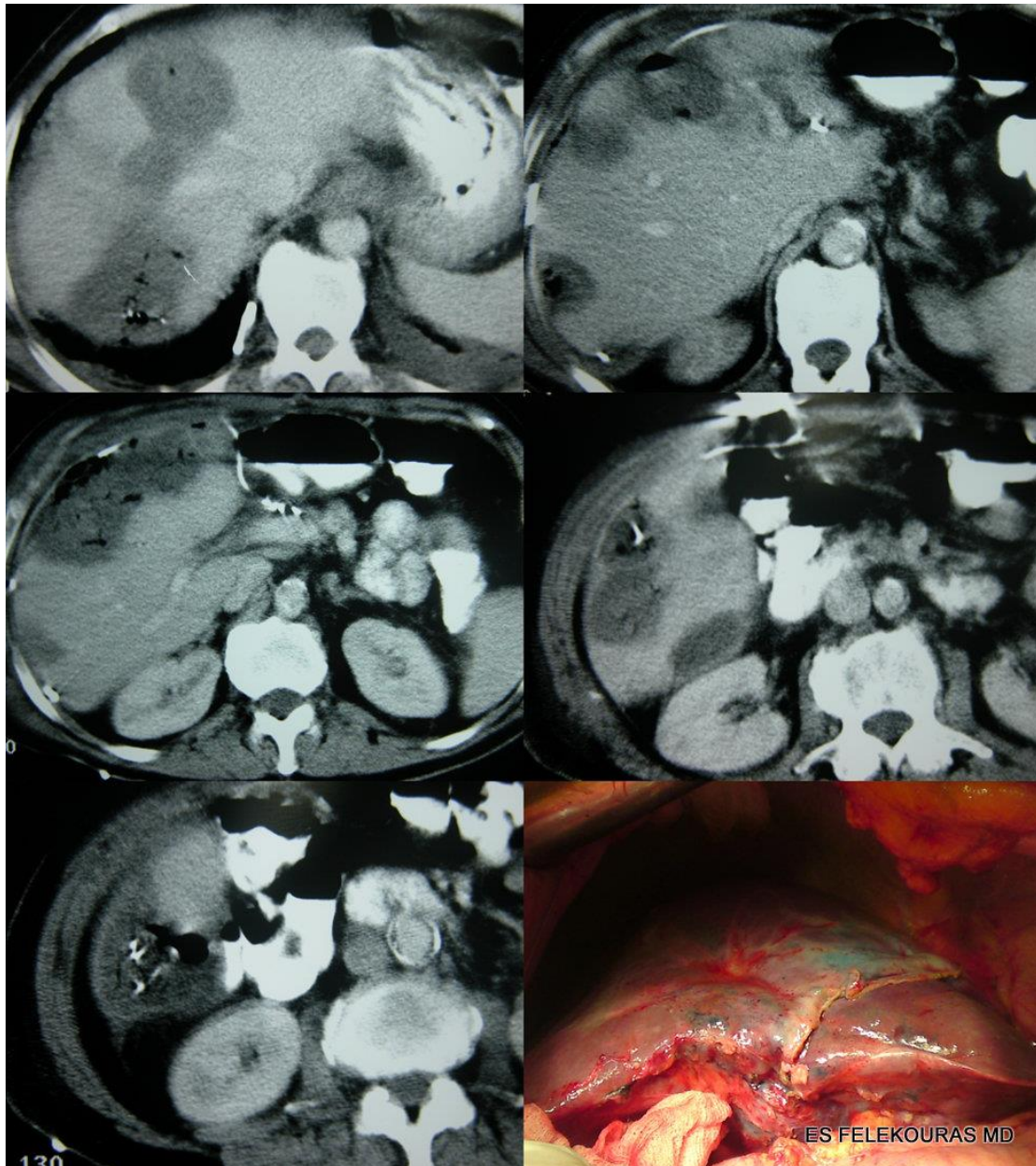
συμπτωμάτων. Αυτό εξηγεί γιατί προτιμάται η διεγχειρητική προσέγγιση με ή χωρίς συνδυασμό εκτομής ηπατικών μεταστάσεων αντί για την διαδερμική προσέγγιση⁹¹.



Εικόνα 138: Το βιώσιμο ηπατικό παρέγχυμα (zone 3 and normal) στην αριστερή πλευρά της εικόνας χωρίζεται από τον νεκρωτικό ηπατικό ιστό (zone 1) στα δεξιά, από μια ευρεία ζώνη (zone 2) στη μέση. Σημαντικό είναι να δούμε τις ιστολογικές αλλαγές ιδιαίτερα στις ζώνες E και F. E: Η ζώνη 3 είναι στενή και δεν είναι δυνατό να διαχωριστεί από την normal στις φυσιολογικές μεγεθύνσεις, όπως φαίνεται στην εικόνα. Στις μεγαλύτερες όμως μεγεθύνσεις, μερικές πυλαίες τριάδες εμφανίζουν μια περιορισμένη, ήπια έως μέτρια φλεγμονή, χωρίς ίνωση. Οι αλλαγές αυτές είναι πλήρως αναστρέψιμες. F: Ο νεκρωτικός ιστός της ζώνης 1 διατηρεί την ιστολογική αρχιτεκτονική του βιώσιμου ιστού, ωστόσο, τα νεκρωτικά κύτταρα φαίνονται να είναι οιδηματώδη και εωσινοφιλικά και η αιματική κυκλοφορία έχει εξαφανιστεί εντελώς, έτσι ώστε ο ιστός έχει εμφάνιση φαντάσματος (ghost-like). (Eosin and hematoxylin stain. Original magnifications: overview: 25; A: 600; B: 100; C, D, E, F: 400. Από¹⁴³.



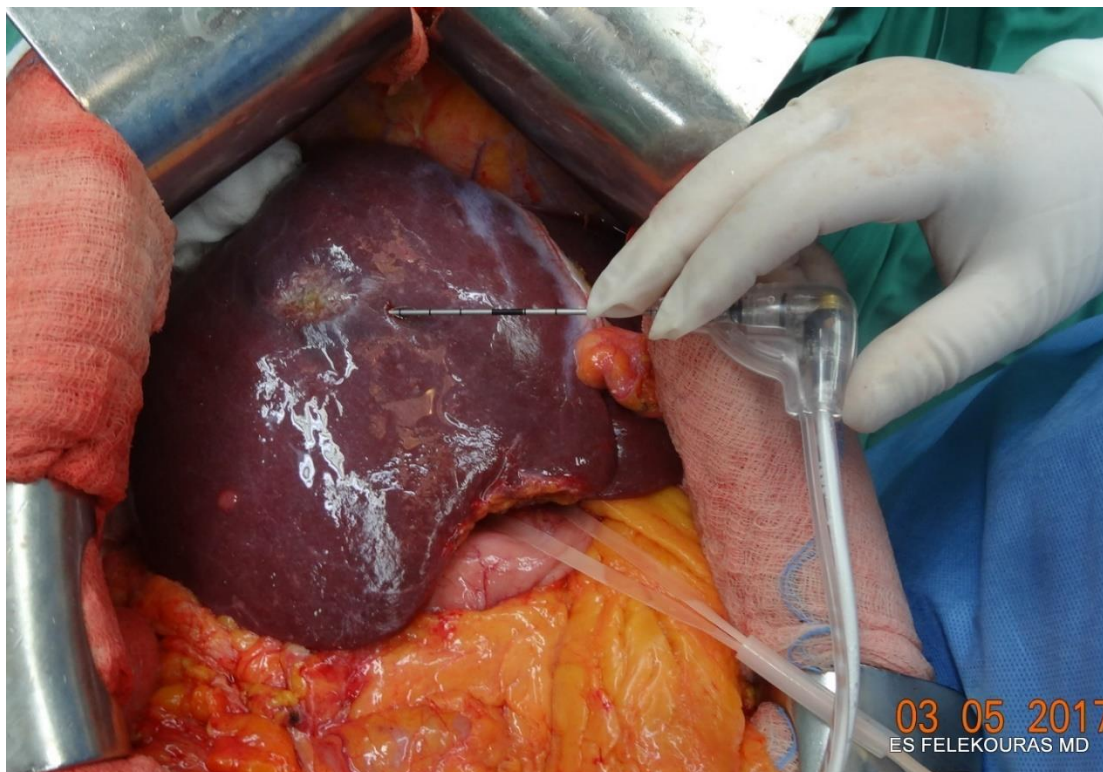
Εικόνα 139: Διεγχειρητικά πολλαπλά RFA.



Εικόνα 140: ΑΤ με τις μετά RFA βλάβες σε ασθενή με MNH από NETs.

Καταστροφή με μικροκύματα (Microwave Ablation)

Το MWA χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικές συσκευές παραγωγής ενέργειας με την μορφή μικροκυμάτων, με συχνότητες ≥ 900 MHz (Εικ. 141). Η αρχή της τεχνικής είναι παρόμοια με το RFA αλλά έχει αρκετά θεωρητικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, οι θερμοκρασίες εντός του όγκου είναι σταθερά υψηλότερες από ό, τι μπορεί να επιτευχθεί με RFA και δεύτερον, το MWA ξεπερνά καλύτερα το φαινόμενο "heat sink", που παρατηρείται στο RFA, λόγω της ψύξης του όγκου από την ροής του αίματος στα μεγάλα αγγεία κοντά στον όγκο, με αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο του όγκου. Το MWA δεν έχει αξιολογηθεί διεξοδικά σε MNH από NETs, αλλά φαίνεται ότι τα αποτελέσματά του είναι ίδια ή και καλύτερα του RFA^{127, 144, 145}.



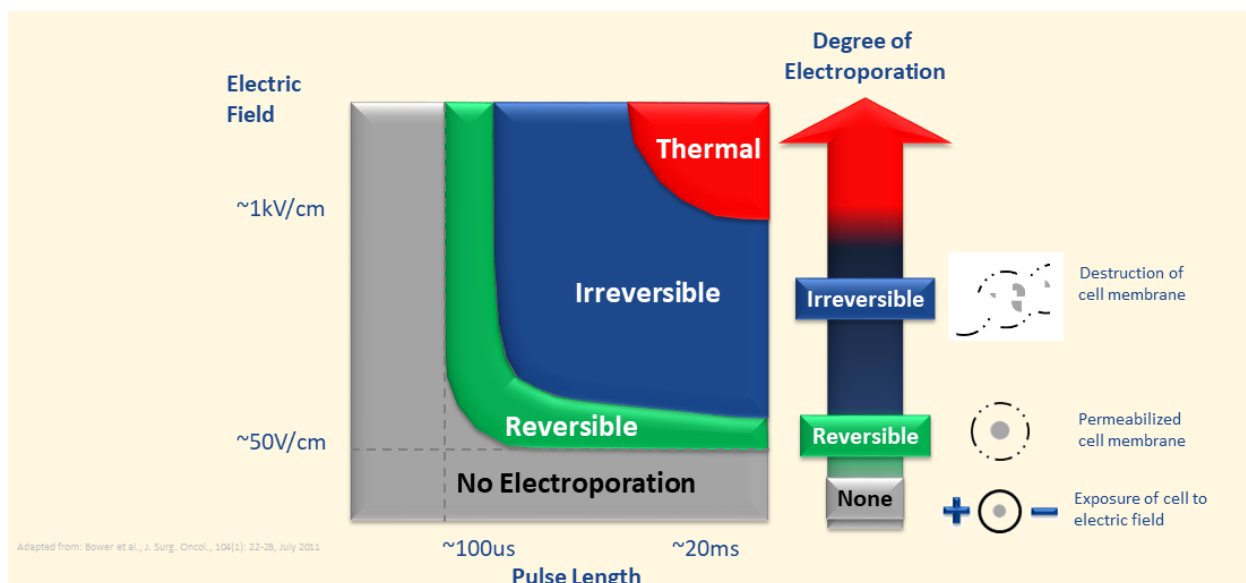
Εικόνα 141: Διεγχειρητικό MWA σε ασθενή με MNH από si-NET.

IRE

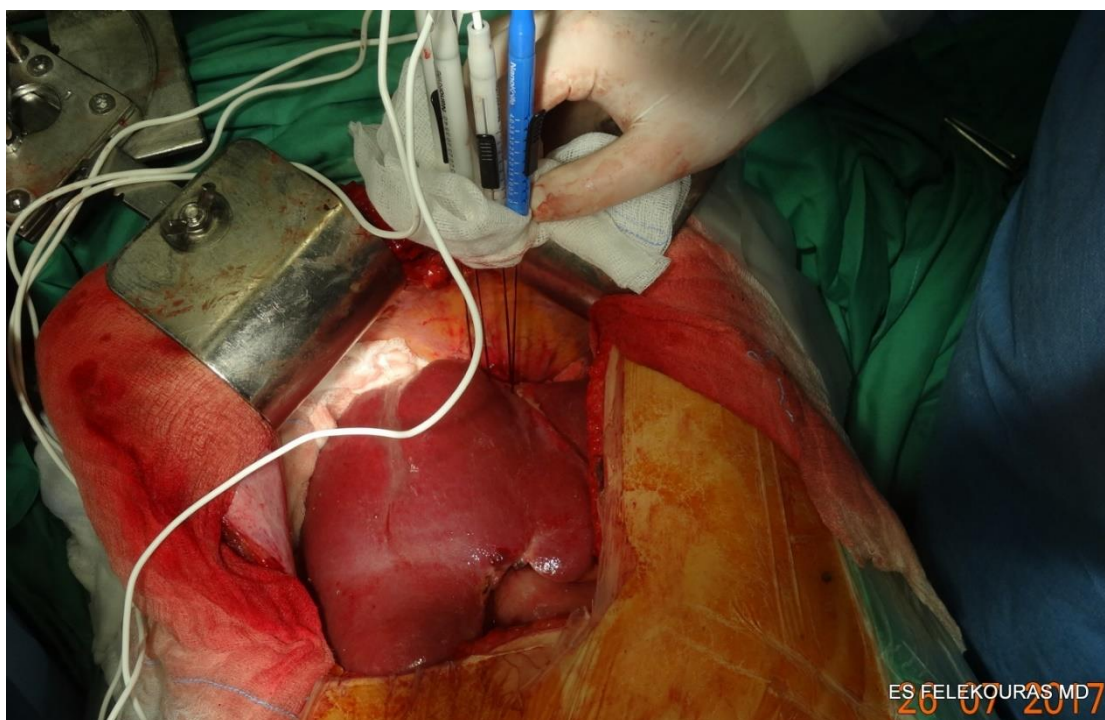
Η μη αναστρέψιμη ηλεκτρική διάτρηση (Irreversible electroporation, IRE) είναι η εξέλιξη της ηλεκτρικής διάτρησης (electroporation, or electroporabilization), ^{146, 147} (Εικ. 142). Με το IRE οι μεμβράνες των κυττάρων καταστρέφονται με την διάνοιξη μονίμων πόρων σε αυτές, και έτσι το κύτταρο υγιή και καρκινικά καταστρέφονται μέσω εν μέρει της διαδικασίας της απόπτωσης, χωρίς να μεταπέσουν σε κατάσταση θερμικής νέκρωσης, σε αντίθεση με όλα τα άλλα συστήματα θερμικής καταστροφής (RFA, MWA Cryoablation κλπ.) που προκαλούν νέκρωση, είτε από τη θερμότητα ή την ακτινοβολία (μικροκύματα).

Η μέθοδος (IRE) που είναι μια **μη** θερμική μέθοδος καταστροφής των όγκων, με το σύντομο αλλά δυνατό ηλεκτρικό πεδίο μεγαλύτερο από 0,5 V/nm ¹⁴⁸ (1.500-3.000 volts) που δημιουργείται, κατά το IRE, στερείται υψηλής θερμότητας και επομένως οδηγεί σε μη θερμική νέκρωση. Η ενέργεια που διοχετεύεται από 2 τουλάχιστον καθετήρες-ηλεκτρόδια παράγει μια θερμοκρασία ιστού < 50 °C ¹⁴⁹.

Το κυρίαρχο και μοναδικό χαρακτηριστικό της καταστροφής των όγκων με τη μέθοδο IRE, το οποίο την διαφοροποιεί από άλλες μεθόδους κατάλυσης (καταστροφής) των όγκων, είναι η δυνατότητα διαφύλαξης των ζωτικών δομών εντός της ζώνης καταστροφής. Το IRE επηρεάζει μόνο τη κυτταρική μεμβράνη και πολύ λιγότερο άλλες ιστικές δομές, όπως νεύρα, αγγεία χοληφόρα μια και το τοίχωμα των δομών αυτών αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο που δεν καταστρέφεται με την κατάλυση με IRE μια και δεν φθάνει το IRE σε θερμοκρασίες μετουσίωσης των πρωτεϊνών που συμβαίνει με τις μεθόδους θερμικής καταστροφής ¹⁵⁰. Η μέθοδος IRE ενδείκνυται για την αντιμετώπιση όγκων του παγκρέατος, του ήπατος και του προστάτη κ.α. και ήδη έχει αρχίσει και σε νευροενδοκρινικούς όγκους και μεταστάσεις αυτών διαδερμικά ή διεγχειρητικά ^{149, 151-154} (Εικ. 117).



Εικόνα 142: IRE. Η θεωρία της ηλεκτροδιάτρησης τροποποιημένη σχηματικά. Τροποποιημένο από ¹⁵¹.



Εικόνα 143: Διεγχειρητικό IRE ήπατος.

Κρυοθεραπεία (Cryotherapy)

Η Κρυοθεραπεία βασίζεται στη μειωμένη κυτταρική βιωσιμότητα σε χαμηλές θερμοκρασίες. Η θερμοκρασία που πρέπει να επιτευχθεί εντός του όγκου πρέπει να είναι -50 °C έως την επίτευξη της νέκρωσης αυτού. Μάλλον όμως, η κρυοθεραπεία είναι πλέον ιστορία μια και έχει αντικατασταθεί από τα RFA/MWA, κυρίως για λόγους ασφαλείας ^{91, 155}.

PAI

Η διαδερμική έγχυση αλκοόλης (PAI), παρόλο που είναι χημική καταστροφή του όγκου και όχι θερμική, μπορεί να ενταχτεί εδώ μια και έχει περιγραφεί σε μερικές μεικτές

με άλλους όγκους σειρές ^{156, 157}. Γενικά, η PAI, αν ποτέ κάποιος σήμερα είναι να την χρησιμοποιήσει, καλύτερα είναι να γίνεται ως συμπλήρωμα σε νεότερες τεχνικές όταν βλέπουμε σύγχρονες μικροσκοπικές μεταστατικές εστίες ⁹⁰.

Μέθοδοι αρτηριακού εμβολισμού

Όλες οι μέθοδοι αρτηριακού εμβολισμού, βασίζονται στο γεγονός ότι οι περισσότερες μεταστάσεις ήπατος, είναι αγγειοβριθείς και αντλούν την παροχή αίματος του από κάποιο κλάδο της ηπατικής αρτηρίας σχεδόν εξ ολοκλήρου (ειδικά στα NETs), σε αντίθεση με το φυσιολογικό ήπαρ, το οποίο εξαρτάται κυρίως από την πυλαία φλέβα.

Οι θεραπείες αυτές ενδείκνυνται όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή για τη μείωση του όγκου της MNH σε λειτουργικά και μη, NETs. Αυτές οι τεχνικές μπορούν να εκτελεστούν επανειλημμένα, έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου ³.

Οι κύριες αντενδείξεις του αρτηριακού εμβολισμού είναι: η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, η ηπατική ανεπάρκεια ή/και η σοβαρή συν-νοσηρότητα ¹⁵⁸. Η θρόμβωση, είναι σχετικό κριτήριο μια και μπορεί ανά περίπτωση να γίνει υπερεκλεκτικός εμβολισμός ⁸⁶. Άλλες σχετικές αντενδείξεις είναι η επέμβαση Whipple και το σοβαρό ηπατοπνευμονικό shunt ³.

Οι επιπλοκές του εμβολισμού είναι πολλές και διάφορες, ευτυχώς όμως δεν είναι σοβαρές και η πιο συνήθης είναι το σύνδρομο μετά-εμβολισμό που παρατηρείται στο 80-90% των ασθενών και περιλαμβάνει πυρετό, κοιλιακό άλγος, ναυτία, λευκοκυττάρωση, και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ¹⁵⁹⁻¹⁶². Σημαντικές παρενέργειες είναι η οξεία χολοκυστίτιδα και η νέκρωση της χοληδόχου κύστεως, το ήπατο-νεφρικό σύνδρομο, η οξεία παγκρεατίτιδα, τα αποστήματα του ήπατος και ο σχηματισμός ψευδών ανευρυσμάτων κυρίως της ηπατικής αρτηρίας, ενδοηπατικά. Άλλες σοβαρότερες επιπλοκές όπως η ηπατική ανεπάρκεια, τα γαστρικά έλκη και η αιμορραγία όπως και η καρκινοειδής κρίση είναι ευτυχώς πολύ πιο σπάνιες ¹³⁵. Δεν πρέπει να ξεχνάμε τα αποστήματα ήπατος σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί Whipple λόγω της ύπαρξης της χολοπεπτικής αναστόμωσης ^{3, 138, 163, 164}. Σε ένα έμπειρο κέντρο ένα ποσοστό θνησιμότητας (0-3,3%) ⁹⁰, είναι αποδεκτό.

Εμβολισμός (TAE) και Χημειοεμβολισμός (TACE)

Ο στόχος του TAE είναι να προκαλέσει ισχαιμία και νέκρωση των καρκινικών κυττάρων, μειώνοντας έτσι την παραγωγή ορμονών και τελικά την νέκρωση του όγκου αν είναι δυνατόν ⁹¹. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα εμβολικά σωματίδια συμπεριλαμβανομένων των gelfoams, σωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης, και πιο πρόσφατα, μικροσφαιρίδια.

Ο χημειοεμβολισμός (TACE), αναπτύχθηκε στην δεκαετία του 1990, βάσει της αρχής ότι η ισχαιμία των κυττάρων του όγκου αυξάνει την ευαισθησία σε χημικοθεραπευτικές ουσίες ^{90, 165-167}. Πολλά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί στην μέθοδο όπως η δοξορουβικίνη και η στρεπτοζοτοκίνη που είναι και τα πιο συχνά, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μιτομυκίνη C, σισπλατίνη και γεμισιταβίνη.

Μέχρι σήμερα δεν γνωρίζουμε ποιο είναι το καλύτερο χημειοθεραπευτικό φάρμακο για TACE, όμως οι περισσότερες ομάδες προτείνουν δοξορουβικίνη σε MNH από si-NENs και στρεπτοζοτοκίνη σε MNH από pNETs ^{96, 168}, μια πρακτική που μπορεί να διασώσει την δοξορουβικίνη για μεταγενέστερη χρήση και χημειοθεραπεία στην MNH από pNETs.

Στον TACE, ο εμβολισμός πραγματοποιείται αμέσως μετά την ενδοαρτηριακή έγχυση κυτταροτοξικών παραγόντων, αλλά η έγχυση στρεπτοζοτοκίνης έχει αναφερθεί να

είναι επώδυνη, και καμιά φορά η μέθοδος απαιτεί χορήγηση γενικής αναισθησίας¹⁶⁹ (Εικ. 144).

Πιο πρόσφατα, μερικές μελέτες μελέτησαν τον TACE με **drug-eluting beads** με δοξορουβικίνη αντί για απλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Τα drug-eluting beads είναι σωματίδια που αποδεσμεύουν σταδιακά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η ιδέα είναι να δοθεί στον όγκο, υψηλή δόση και πιο παρατεταμένη σταδιακή απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου σε σύγκριση με την συστηματική χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό ή όχι με TAE.¹⁷⁰⁻¹⁷³

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν ασθενείς με MNH από NETs και θεραπεία με TACE vs. drug-eluting beads (DEB-TACE)⁹¹. Γενικά υπάρχουν πολλές μελέτες για TAE ή TACE σε τέτοιους ασθενείς και μας δίνουν επιβιώσεις από 15-80 μήνες για MNH από NETs^{161, 168, 174, 175} και φαίνεται ότι ο TACE δεν είναι καλύτερος του TAE σε MNH από si-NENs αλλά ίσως είναι καλύτερος σε MNH από pNETs^{91, 161}.

Οι TAE και TACE μπορεί να επαναληφθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με MNH από NETs και ιδιαίτερα σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου¹⁷⁶. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των συνεδριών εξαρτώνται από την ανταπόκριση του όγκου, με τις επιπλοκές να είναι μικρότερες μετά την πρώτη συνεδρία¹⁷⁶.

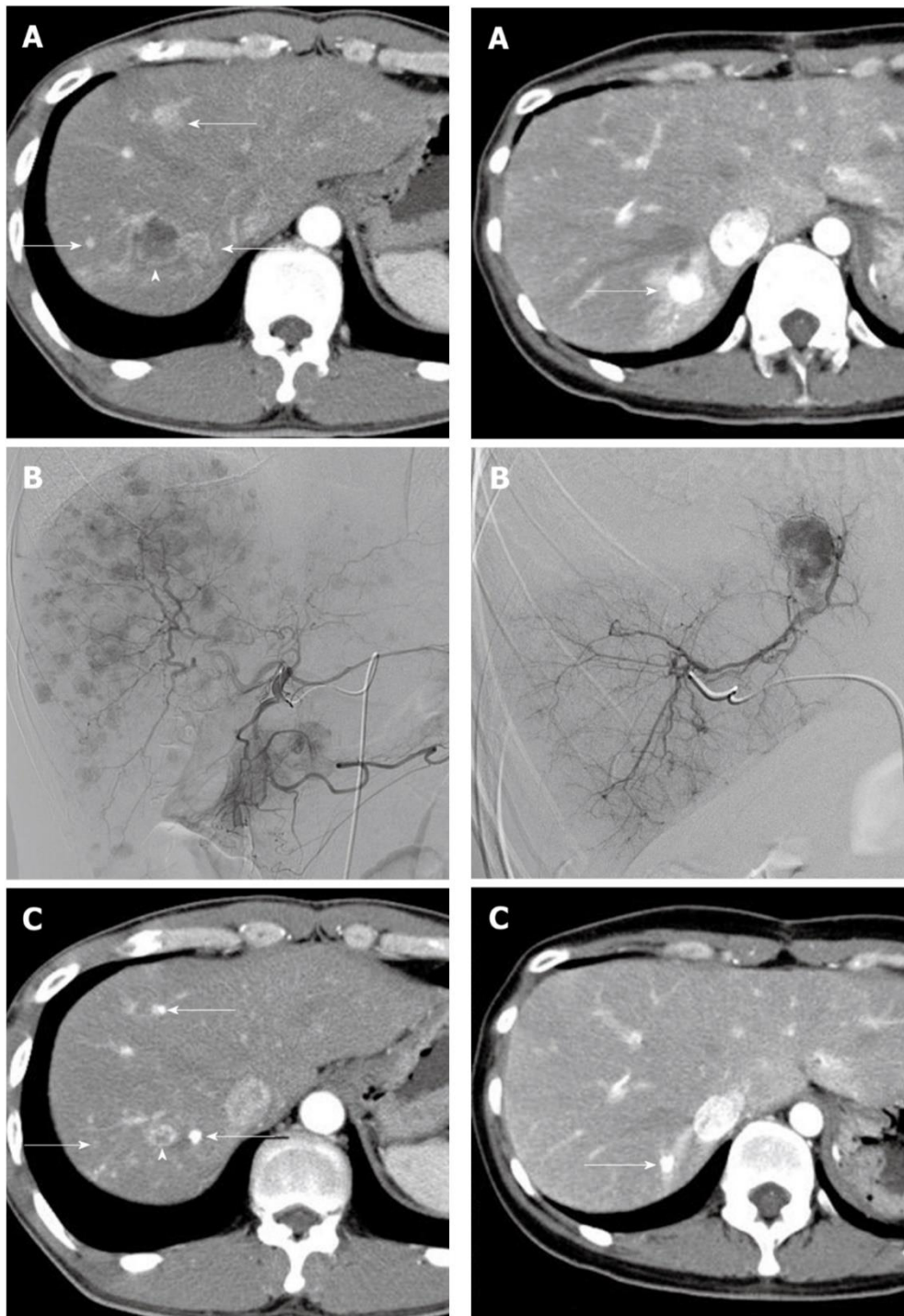
Οι επιπλοκές από τα το ήπαρ και τα χοληφόρα φαίνεται ότι είναι πιο πολλές σε DEB-TACE από ότι σε TACE και ειδικά αυτές είναι πιο σοβαρές σε DEB-TACE και MNH από NETs^{171, 177}. Η απουσία των επιπλοκών αυτών, σε TACE σε ασθενείς με HCC, μπορεί να εξηγηθεί από το υπερτροφικό πλέγμα των περιχολικών τριχοειδών που παρατηρούνται στην κίρρωση, το οποίο ίσως προστατεύει από την ισχαιμική/χημική προσβολή των χοληφόρων. Συνεπώς η χρήση του DEB-TACE σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς όπως οι ασθενείς με MNH από NETs πρέπει να γίνεται με προσοχή¹⁷⁷.

Το φορτίο του όγκου στο ήπαρ είναι ένα σημαντικό ζήτημα για την αποτελεσματικότητα και τοξικότητα του TACE. Γενικά επιτυγχάνονται καλύτερα μορφολογικά αποτελέσματα σε ασθενείς με περιορισμένη ηπατική συμμετοχή < 30 ή < 50%^{178, 179}. Από την άλλη πλευρά, η τοξικότητα είναι αυξημένη σε σημαντική ηπατική συμμετοχή > 70 ή 75%^{158, 161, 178, 180}. Το όριο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί αρχικά ως κριτήριο αποκλεισμού από πολλές ερευνητικές ομάδες, όμως αν ο TACE γίνει με σταδιακές και επαναλαμβανόμενες συνεδρίες με μικρούς όγκους ήπατος σε κάθε συνεδρία εμβολισμού, τότε μπορεί να γίνουν και θεραπείες πάνω από αυτό το όριο του 75%¹⁶¹.

Καλοί προγνωστικοί παράγοντες της ανταπόκρισης του όγκου μετά από TAE ή TACE είναι το φορτίο της νόσου στο ήπαρ να είναι < 30% ή 50% κατά άλλους, η ενίσχυση του όγκου στην αρτηριακή φάση στην AT και MNH από si-NENs vs. pNETs και το grade του όγκου^{96, 161, 179, 181-183}.

Η πλήρης ή η μερική ανταπόκριση (συμπωματικά και απεικονιστικά) συμβαίνει στο 73-100% και 33-50% των ασθενών αντίστοιχα^{184, 185}. Τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης (OS) μέσα από αρκετές μελέτες με TACE ήταν 50-83%, και παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και για TAE με 5-ετή OS μεταξύ 40% και 67%¹⁸⁵.

Είναι γνωστό ότι ο εμβολισμός διεγείρει την απελευθέρωση του VEGF στην κυκλοφορία. Μερικοί συγγραφείς εικάζουν ότι η sunitinib, ένας από του στόματος αναστολέας του VEGFR, μπορεί να χορηγηθεί μετά από εμβολισμό μια και έχει παρατηρηθεί υψηλή PFS (15,2 μήνες) και OS (95 και 59% στα 1 και 4 έτη, αντίστοιχα)¹⁸⁶.



Εικόνα 144: Εικόνες ΑΤ και αγγειογραφίας ασθενούς με ΜΝΗ από ΝΕΤs προ (Α), κατά (Β), και μετά 3 μήνες (C) από τον TACE. Από ¹⁸⁷

Ραδιοεμβολισμός (Radioembolization, Selective Internal Radiation Therapy, SIRT, TARE)

Ως SIRT, ορίζεται, η ενδοαρτηριακή έγχυση σωματιδίων μικρού μεγέθους φορτωμένα με ένα ραδιοϊσότοπο. Ο ραδιοεμβολισμός με μικροσφαιρίδια Ύτριο-90, (⁹⁰Y) περιλαμβάνει την έγχυση εμβολικών μικροσωματιδίων από γυαλί ή ρητίνη εμποτισμένα με το ισότοπο Ύτριο-90 μέσω ενός καθετήρα απευθείας στην ηπατική αρτηρία ή κλάδων της (εκλεκτικός). Το Ύτριο-90 είναι καθαρός β εκπομπός (b emitter) και διασπάται στο σταθερό Zr-90 (Zirconium) με φυσικό χρόνο ημισείας ζωής 64,1 h. Η μέση ενέργεια των β

σωματιδίων είναι 0,9367 MeV, και έχει μια μέση διείσδυση ιστού στα 2,5 mm και μια μέγιστη στα 10 mm.

Τα μικροσφαιρίδια εγχέονται επιλεκτικά στην ΗΑ ή σε κάποιο κύριο κλάδο που τροφοδοτεί την όγκο στη συνέχεια συγκρατούνται στην μικροαγγείωση του όγκου (στο προ-τριχοειδικό επίπεδο την ηπατικών μεταστάσεων), που σε όλους του όγκους είναι ανώμαλη, δαιδαλώδης και νεόπλαστη (χαρακτηριστικό της ογκογένεσης). Με αυτό το τρόπο πολύ υψηλές δόσεις ακτινοβολίας παραδίδονται στους όγκους, ενώ σε μεγάλο βαθμό δεν επηρεάζεται το λοιπό ηπατικό παρέγχυμα (θεωρητικά) ¹³².

Αφού επιλέξουμε τον ασθενή σύμφωνα με τις ενδείξεις και τον τύπο της MNH αρχίζει η διαδικασία του SIRT. Η τεχνική περιλαμβάνει δύο στάδια:

1. ο ασθενής υποβάλλεται σε εκλεκτική αγγειογραφία αλληρείου τρίποδα και AMA, κυρίως για να τεκμηριωθεί η ανατομία, και γίνεται και προφυλακτικός αποφρακτικός εμβολισμός άλλων αρτηριών όπως η δεξιά γαστρική αρτηρία, η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία κλπ. για να απομονωθεί η αρτηριακή κυκλοφορία του ήπατος από την άλλη σπλαχνική κυκλοφορία. Σε αυτή την αγγειογραφία που είναι προκαταρτική, αξιολογείται η παροχή αίματος στον όγκο, καθώς και μετράτε το ποσοστό των shunts από το ήπαρ στους πνεύμονες, με την χορήγηση μιας μικρής ποσότητας ραδιενεργών σφαιριδίων (MAA), παρόμοια σε μέγεθος με τις SIR-Spheres για να μετρήσουμε το κλάσμα της ποσότητας του αίματος που ρέει από το ήπαρ στους πνεύμονες (shunts). Αυτή η φάση, είναι επίσης δοκιμαστική για να δούμε πώς το SIR-Spheres θα συμπεριφερθούν όταν εγχέονται στον ασθενή. Ο ασθενής μένει για παρακολούθηση μερικές ώρες όπου γίνονται και εξετάσεις για τον υπολογισμό του shunt (συνήθως ^{99m}Tc macro aggregated albumin scan) και μετά από 7-10 ημέρες επανέρχεται για το δεύτερο στάδιο της θεραπείας. (Εικ. 145).
2. Στο δεύτερο στάδιο ξαναγίνεται αγγειογραφία και χορηγούνται ενδοαρτηριακά τα SIR-Spheres, με ρυθμό ροής παρόμοιο με εκείνο της ηπατικής αρτηρίας του ασθενούς (Εικ. 146). Η θεραπεία για τον άλλο λοβό, εάν είναι απαραίτητο, εκτελείται συνήθως σε 30-60 ημέρες και η πρώτη εξέταση ελέγχου των αποτελεσμάτων γίνεται σε 3 μήνες με ΑΤ μια και στην αρχή οι βλάβες μεγαλώνουν (απεικονιστικά λόγω οιδήματος) και μετά συρρικνώνονται (Εικ. 147).

Η μεγαλύτερη σειρά SIRT σε MNH από NETs είναι μια αναδρομική ανασκόπηση με 148 ασθενείς από 10 διεθνή κέντρα. Τα αποτελέσματα, στους 3 μήνες, ήταν πλήρης νέκρωση του όγκου στο 2,7%, και μερική στο 60,5% των ασθενών, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, στο 22,7% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε σταθερή νόσος και πρόοδος νόσου παρουσιάστηκε μόνο στο 4,9% των περιπτώσεων ¹⁸⁸. Συμπωματική ανταπόκριση είχαμε στο 55-100% ¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Η 5-ετής διάμεση επιβίωση των ασθενών ήταν 70 μήνες και παρόμοια αποτελέσματα έχουν και άλλες σειρές με διάμεσες επιβιώσεις 22-70 μήνες ^{188, 189, 192-200}.

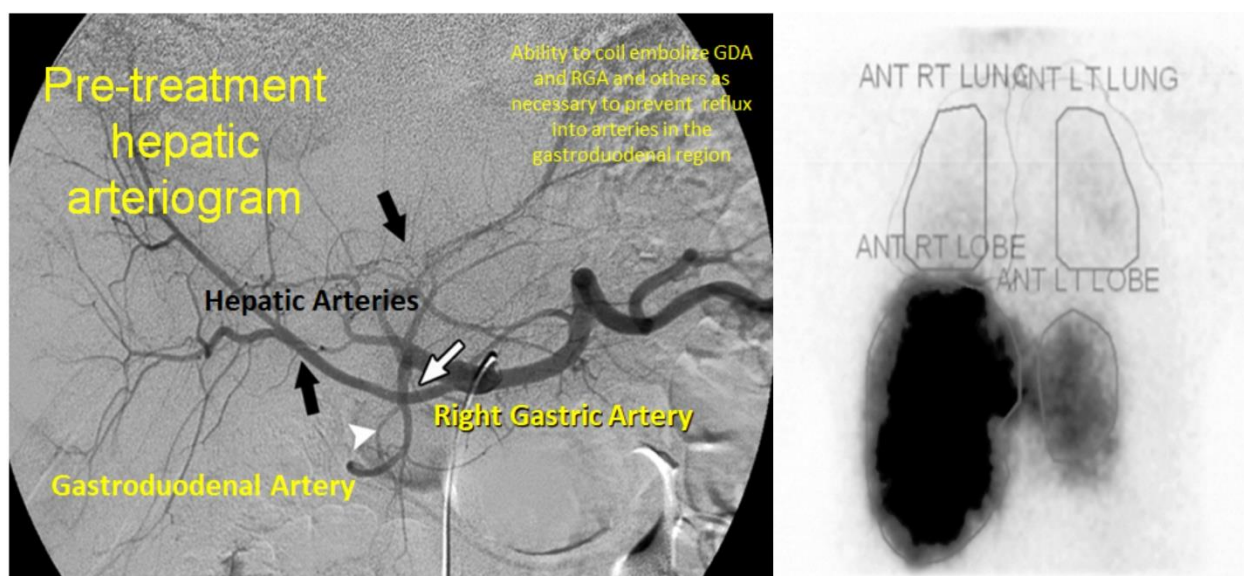
Η χαμηλή τοξικότητα είναι ένα άλλο πλεονέκτημα του ραδιοεμβολισμού και οι παρενέργειες είναι κυρίως κόπωση, ναυτία ή έμετος και κοιλιακό άλγος. Ελάχιστες είναι οι τοξικότητες βαθμού 4, και επιπλέον, δεν υπάρχει αναφορά σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας λόγω ακτινοβολίας σε αυτούς τους ασθενείς ^{188, 190, 192, 200}.

Ένδειξη για SIRT έχουν οι ασθενείς με Ki-67 $\geq$ 3%, που έχουν καλύτερα αποτελέσματα με SIRT ενώ ασθενείς με Ki-67 < 3% πάνε καλύτερα αποτέλεσμα με TACE ¹⁹⁷.

Με τον SIRT μπορεί να θεραπευθούν επίσης, και οι ασθενείς με προηγούμενη αποτυχημένη θεραπεία με PRRT¹⁹⁹. Αντενδείξεις είναι ένα Lung Shunt Fraction (LSF) $\geq 10\%$, αυξημένη χολερυθρίνη και έλλειψη προηγούμενης θεραπείας με οκτρεοσίδη μια και βρέθηκε να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για φτωχότερη επιβίωσης σε τέτοιους ασθενείς¹⁹⁸.

Αν θέλουμε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα των TAE και TACE με τον SIRT για ασθενείς με MNH σε NETs θα πρέπει να πούμε ότι παρόλη την έλλειψη μελετών σύγκρισης (RCTs), μάλλον τα αποτελέσματα είναι παρόμοια^{130, 201-203}. Ο SIRT φαίνεται να έχει κάποιο πλεονέκτημα συγκριτικά με τους TAE και TACE, λόγω ότι έχει λιγότερες παρενέργειες και απαιτεί λιγότερες θεραπείες, όμως είναι και πολύ πιο ακριβός. Με βάση τις τρέχουσες οδηγίες της ENETS, ο SIRT μπορεί να υποκαταστήσει τον TAE ή τον TACE σε ασθενείς με νόσο μόνο του ήπατος ή που έχουν μόνο περιορισμένες εξωηπατικές μεταστάσεις^{3, 130}.

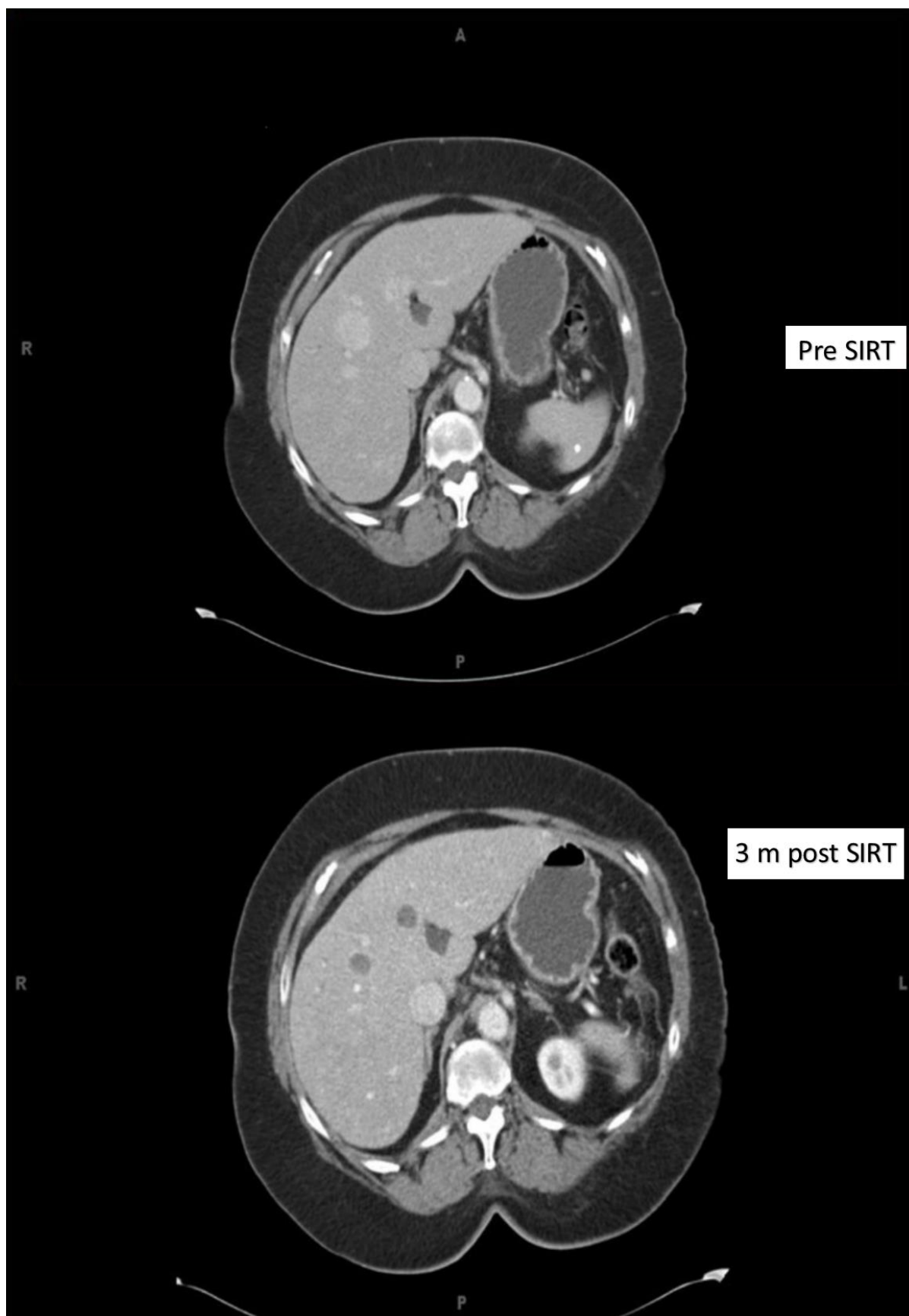
Και από την δική μας εμπειρία φαίνεται ότι οι TAE/TACE είναι πιο κατάλληλοι σε ασθενείς με μεγάλες μεταστάσεις που απαιτούν μια σταδιακή στοχευμένη προσέγγιση, ενώ ο SIRT θα μπορούσε να είναι πιο δόκιμος σε ασθενείς με μικρές μεταστάσεις που έχουν μια αμφωτερόπλευρη κεχροειδή διασπορά^{91, 130}.



Εικόνα 145: Φάση 1 SIRT. Προκαταρτική αγγειογραφία αλληρείου τρίποδα (Ar) και σπινθηρογράφημα μετά έγχυση 5-6 mCi Tc-99m labeled MAA ως υποκατάστατο μικροσφαιριδίων στην ηπατική αρτηρία για την εκτίμηση του ηπατοπνευμονικού shunt (δεξ). Τροποποιημένη από²⁰⁴.



Εικόνα 146: Φάση 2 SIRT. Τροποποιημένη από ²⁰⁵.



Εικόνα 147: AT ασθενούς με για MNH από NETs, πριν και μετά 3 μήνες από SIRT. Διακρίνεται εμφανώς η κυστική νέκρωση των μεταστατικών βλαβών. Από ²⁰⁵.

Σύνοψη τοπικοπεριοχικών θεραπειών

Τα τελευταία χρόνια, παράλληλα με την χειρουργική επέμβαση και τα SSAs, διαφορετικές τοπικοπεριοχικές και συστηματικές θεραπείες έχουν αναπτυχθεί για τα προχωρημένα GEP-NENs (Εικ. 146). Ωστόσο, με δεδομένη την καινοτομία αυτή, μόνο λίγες συγκριτικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα και καμία RCT δεν είναι ακόμα διαθέσιμη. Έτσι, η κατάλληλη επιλογή και αλληλουχία στις θεραπευτικές προσεγγίσεις εξαρτάται κυρίως από την κλινική κρίση και τα κλινικά κριτήρια.

Για ασθενείς με μεταστατικά NENs, η καλύτερη προσέγγιση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως τα χαρακτηριστικά του όγκου (grade και σταδιοποίηση), το μεταστατικό μοτίβο της νόσου, την παρουσία της εξωηπατικής νόσου, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (φυσική κατάσταση, ηλικία και συν-νοσηρότητες), καθώς και τις επιθυμίες του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές, η θεραπευτική επιλογή μας πρέπει να έχει μια μακροπρόθεσμη κατεύθυνση όπως π.χ. την θεραπευτική πρόθεση ή τον έλεγχο της νόσου ανάλογα με το στάδιο, την ηλικία και άλλους παράγοντες όπως είπαμε.

Μέχρι σήμερα, αρκετές θεραπείες (π.χ. η χειρουργική επέμβαση, το RFA, η PRRT και η χημειοθεραπεία) έχουν αποδειχθεί να επιτυγχάνουν σημαντική ακτινολογική και αντικειμενική απάντηση στα GEP-NENs, έτσι αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να προτιμώνται όταν έχουμε θεραπευτική πρόθεση (curative intent).

Σε αντίθεση, τα SSAs⁸, η IFN-α και οι στοχευμένες θεραπείες είναι θεραπείες κυρίως σταθεροποιητικές της νόσου και ίσως να βελτιώνουν την PFS¹ σε κλινικές μελέτες φάσης III⁹⁰. Σε αυτό το εξελισσόμενο περιβάλλον, ο ρόλος και το χρονοδιάγραμμα των τοπικοπεριοχικών θεραπειών είναι ακόμη υπό συζήτηση για πολλούς^{90, 206}.

Έτσι, σε περίπτωση σταθερής νόσου και MNH Type I και II, η χειρουργική εκτομή με ριζική πρόθεση (R0) και όχι μόνον, θα πρέπει να είναι η πρώτη μας επιλογή μας με 5-ετή OS και PFS 70,5% και 29% αντίστοιχα σε αναδρομικές όμως μελέτες^{1, 30, 89, 92, 98, 207-210}. Ωστόσο, η MNH στα GEP-NENs έχει υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά από ηπατεκτομή, έως και 70-94% στα 5 έτη^{1, 101, 107, 118}. Η επίδραση της ηπατεκτομής στην συνολική επιβίωση (OS) παραμένει δύσκολο να εκτιμηθεί εξαιτίας της μεροληψίας επιλογής (selection bias), μια και οι ασθενείς με μια πιο εκτεταμένη νόσο, σε χειρότερη φυσική κατάσταση, προχωρημένης ηλικίας και με σοβαρές συν-νοσηρότητες τείνουν να ακολουθούν συντηρητικές θεραπείες⁶⁶. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση, τα δεδομένα ως επί το πλείστον είναι αναδρομικές μελέτες και έτσι το κλινικό επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων είναι χαμηλό, αλλά δυστυχώς είναι «the best available».

Έτσι το σύνηθες είναι, όλοι οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο, να λαμβάνουν SSAs και σύμφωνα με όλους τους συγχρόνους θεραπευτικούς αλγορίθμους (Εικ. 134-137) η χειρουργική θεραπεία όπου ενδείκνυται, είναι η καλύτερη επιλογή, ενώ η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να διαφυλάσσεται για ασθενείς με εξωηπατική νόσο, η γενικά εξέλιξη της νόσου.

Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί ότι οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης είναι πολύ αποτελεσματικές στον έλεγχο των συμπτωμάτων, ενώ αντίθετα, οι συστηματικές θεραπείες δεύτερης γραμμής έχουν έναν περιορισμένο ρόλο στην συμπτωματική ανακούφιση^{89, 90}.

¹ Progression free survival (επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου)

Ειδικά κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση (R2) έχει ιδιαίτερο ρόλο σε περίπτωση G1/G2 NETs με περιορισμένη επιβάρυνση της νόσου, όταν > 70-90% του όγκου μπορεί να εκταμεί^{3, 89}. Οι συμπτωματικοί ασθενείς ωφελούνται περισσότερο, ενώ ο ρόλος της σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι ακόμα υπό συζήτηση^{101, 107, 118}. Η κλινική βελτίωση αυτών των ασθενών (συμπτωματικών) μετά από τέτοια επέμβαση έχει διάμεση διάρκεια 19,3-45,5 μήνες⁹⁰. Επιπλέον, φαίνεται ότι η παρηγορική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι καλύτερη από τον εμβολισμό όταν το φορτίο του όγκου του ήπατος είναι < 25% και ο εμβολισμός είναι προτιμότερος σε αυτούς με μεγάλο φορτίο όγκου > 25%, έτσι η χειρουργική αντιμετώπιση της MNH σε NETs θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς με νόσο χαμηλού φορτίο όγκο ή για εκείνους τους ασθενείς με συμπτωματική νόσο υψηλού όγκου²¹¹.

Εναλλακτικά, οι τοπικοπεριοχικές τεχνικές επεμβατικής ακτινολογίας (RFA και MWA) ενδείκνυται για ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση²⁰⁶ και κυρίως σε συμπτωματικούς ασθενείς¹³⁹ με καλό έλεγχο των συμπτωμάτων στο 92% με διάμεση διάρκεια 14-27 μήνες¹³¹. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και οι TACE and TAE με έλεγχο των συμπτωμάτων στο 73-100% των ασθενών και με διάρκεια 14-22 μήνες²¹², αν και έχουν μεγαλύτερη νοσηρότητα³.

Ενώ έχει αποδειχθεί ο ρόλος των επεμβατικών τεχνικών στον έλεγχο των συμπτωμάτων, η επίδρασή τους στην συνολική επιβίωση (OS) είναι ακόμα ένα θέμα συζήτησης^{3, 89, 185, 206}. Οι Mayo et al.²¹¹ δεν έδειξαν διαφορές στην επιβίωση μεταξύ χειρουργικής και TAE/TACE για ασυμπτωματικούς ασθενείς με μεγάλο φορτίο όγκου ήπατος (> 25%), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ενδαρτηριακές θεραπείες μπορεί να είναι η καταλληλότερη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ TAE και TACE για ασθενείς με MNH από NETs^{90, 177}, και ομοίως μεταξύ TAE/TACE και TARE σε μια μόνο μελέτη που υπάρχει²⁰³, με μόνο πλεονέκτημα του TARE να είναι η συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο.

Μια επιπλέον εφαρμογή των τοπικοπεριοχικών θεραπειών είναι η συρρίκνωση του όγκου που ίσως τους καθιστά πιο δεκτικούς στις συστηματικές θεραπείες προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η επίδραση της θεραπείας για το υπόλοιπο του νεοπλασματικού ιστού.

Έτσι συνολικά, οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες είναι εφικτές και ασφαλείς για τον έλεγχο της νόσου σε ασθενείς με περιορισμένη ηπατική συμμετοχή και αποτελεσματικές στον έλεγχο των συμπτωμάτων, σε ασθενείς με διάχυτη MNH. Επιπλέον, οι θεραπείες αυτές έχουν θεραπευτικό χαρακτήρα, σε αντίθεση με τις συστηματικές θεραπείες, οι οποίες είναι παρηγορικές.

Γενικά, οι ενδείξεις όλων των τοπικοπεριοχικών θεραπειών σε MNH από NETs είναι εμφανής στην εικόνα 148. Τονίζουμε ξανά ότι λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών σύγκρισης (RCTs) μεταξύ τους, θεωρούμε ότι η κλινική κρίση μέσα από ειδικά ογκολογικά συμβούλια, παραμένει το κλειδί για την ανάδειξη της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης σε κάθε ασθενή.

Treatment	Indication	Safety	Survival ¹
Surgery	Simple pattern of liver metastases, G1/G2 neoplasms, no or minimal extrahepatic disease, preserved liver function, absence of right heart insufficiency, PS 0-1. Curative Intent: Unilobar metastases or limited to two adjacent segments. Cytoreductive: Bilobar metastatic pattern < 25% (90% of disease resectable, symptomatic patients).	Mortality rate 0%-5%, morbidity close to 30% ^[7]	5-yr survival of 60%-80% ^[36,37]
Ablative treatments	Patients not eligible for major surgery, preserved liver function, simple pattern of liver metastases, lesions between 1 and 5 cm, limited number of metastases < 5-6 lesions.	Morbidity 5%, no 30-d mortality ^[47]	5-yr survival up to 53% ^[44]
Transarterial techniques: transarterial embolization, transarterial chemoembolization transarterial radioembolization	Patients not eligible for major surgery, preserved liver function, diffuse pattern of liver metastases > 25%, symptoms.	Mortality rate of 0%-3.3% ^[53]	5-yr survival 40%-83% ^[55]

¹Data based on retrospective studies.

Εικόνα 148: Κύριες ενδείξεις για τοπικοπεριοχικές θεραπείες με δεδομένα για την ασφάλεια και την επιβίωση σε ασθενείς με NETs. 7³, 36¹⁰⁹, 37²¹³, 44²¹², 47¹³⁹, 55¹⁸⁵. Από⁹⁰.

Συντηρητική θεραπεία των GEP-NENs (συστηματικές θεραπείες)

Η συστηματική θεραπεία είναι η κυρίαρχη θεραπευτική μέθοδος σε ασθενείς με NETs και προχωρημένη νόσο, και συστήνεται από τις περισσότερες οδηγίες, αν και η επιτήρηση (παρακολούθηση) είναι μια επιλογή στους ασθενείς με το χαμηλό φορτίο όγκου ή αργή αύξηση αυτού^{214, 215}. Σε προχωρημένη νόσο, ο στόχος της συστηματικής θεραπείας είναι ο έλεγχος της εξέλιξης της νόσου και των ασθενειών και των ορμονικών συμπτωμάτων²¹⁶.

Η χαμηλή επίπτωση και ετερογένεια των NENs έχουν αποτελέσει εμπόδιο για την ανάπτυξη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η αύξηση της γνώσης ειδικά για τις στοχευμένες θεραπείες οδήγησε στην έγκριση νέων θεραπειών και βελτιωμένων αποτελεσμάτων για τα προχωρημένα NENs, αν και δεν έχει ακόμα επιτευχθεί συναίνεση όσον αφορά τη βέλτιστη αλληλουχία ή τον συνδυασμό στοχευμένων φαρμάκων ή/και χημειοθεραπείας.

Επί του παρόντος εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές για τοπικά προχωρημένα ή μεταστατικά NENs περιλαμβάνουν SSAs, alpha INF, τον αναστολέα της mTOR everolimus, και αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (TKI), sunitinib. Οι αναδυόμενες θεραπείες που ερευνώνται σε προηγμένες κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν συνδυασμούς SSAs με μοριακούς στοχευμένους παράγοντες, αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors), και χημειοθεραπεία, συνδυασμούς και ακολουθίες χημειοθεραπειών και συνδυασμούς με στοχευμένες θεραπείες, μεταξύ άλλων²¹⁵ (Εικ. 37).

Ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs)

Η σωματοστατίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που μεταξύ άλλων, αναστέλλει την εξωκρινή έκκριση του γαστρικού οξέος, του εντερικού χυμού και των παγκρεατικών ενζύμων, και της ενδοκρινική έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της γαστρίνης, της χολοκυστοκινίνης, του αγγειοενεργού εντερικού πεπτιδίου (VIP), και της σεκρετίνης, και γενικά όλα τα πεπτίδια που προκαλούν συμπτώματα που σχετίζονται με το NENs²¹⁷.

Η σωματοστατίνη δρα μέσω πέντε διαφορετικών υποδοχέων σωματοστατίνης συζευγμένους με G πρωτεΐνη (SSTR-1 έως SSTR-5). Η SSTR έκφραση ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική προέλευση του όγκου, τον τύπο και τον βαθμό ιστολογικής διαβάθμισης (βαθμονόμησης ή grade)^{218, 219}. Οι υποδοχείς SSRT-2 και SSRT-5 μεσολαβούν στην έκκριση ορμονών, οι SSRT-1, 2, 4, και 5 ρυθμίζουν την διακοπή του κυτταρικού κύκλου, και οι SSRT-3 εμπλέκονται στην απόπτωση. Το υψηλό ποσοστό έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTRs) σε GEP-NENs (80-90% των περιπτώσεων), παρέχει το σκεπτικό χρήσης των SSAs θεραπειών²²⁰ και οι SSTR-2 είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς που εκφράζονται σε GEP-NENs²²¹.

Η σωματοστατίνη έχει πολύ μικρή διάρκεια ημισείας ζωής (< 3 min), ενώ τα συνθετικά ανάλογα αυτής (SSAs) είναι μικρά και πιο σταθερά και έχουν μακρά δράση και μεγαλύτερη συγγένεια για τους SSTR-2 και SSTR-5^{219, 222, 223}. Αυτά τα χαρακτηριστικά επιτρέπουν τη θεραπεία της GEP-NENs με SSAs, επιτυγχάνοντας όχι μόνο μια μείωση της έκκρισης των ενεργών πεπτιδίων και ως εκ τούτου, βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών, που σχετίζονται με ορμόνες, αλλά και την αναστολή της αύξησης του όγκου τόσο σε λειτουργικά όσο και σε μη λειτουργικά NENs^{222, 224}.

Η οκτρεοτίδη (octreotide acetate) εισήχθη αρχικά, το 1985-86^{225, 226}, στην θεραπεία των NETs, και ήταν το πρώτο SSA που πήρε FDA άδεια το 1987 για τον έλεγχο συμπτωμάτων στην θεραπεία των λειτουργικών NENs. Ως μακράς δράσης SSA (LAR) εισήχθη το 1999²²⁷, για τη διαχείριση του καρκινοειδούς συνδρόμου, λαμβάνοντας υπόψη την ικανότητα των SSAs να αναστέλλουν την ορμονική έκκριση των NETs²²⁸. Μετά ήρθαν όλα τα υπόλοιπα SSAs όπως η λανρεοτίδη και η πασιρεοτίδη.

Η οκτρεοτίδη χορηγείται υποδορίως, είναι μικρής δράσης SSA με διάρκεια ημισείας ζωής περίπου 2 hrs. Η οκτρεοτίδη έχει υψηλότερη δραστικότητα και μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής σε σύγκριση με την σωματοστατίνη στο αίμα μας. Η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη συνδέονται ισχυρά με τους SSTR-2 και με μέτρια συγγένεια με τους SSTR-5, και έτσι ασκούν ανασταλτική επίδραση στην ορμονική έκκριση και την κυτταρική κινητικότητα²²⁹, έχουν δε εγκριθεί για αντiekκριτική θεραπεία στα NETs. Η οκτρεοτίδη μακράς δράσεως (long-acting release, LAR) είναι ένα μακράς δράσεως SSA που χορηγείται μηνιαία ως ενδομυϊκό ένεση (im) και η λανρεοτίδη (Lanreotide) είναι ένα SSA με παρόμοια δεσμευτική συγγένεια για τους SSTRs με την οκτρεοτίδη και διατίθενται σήμερα σε δυο μορφές, Lanreotide διαρκούς απελευθέρωση (sustained release formulation), im κάθε 10-14 ημέρες, και Lanreotide παρατενόμενης απελευθέρωσης (extended release formulation, LAR), sc κάθε 4 εβδομάδες²³⁰.

Γενικά τα φάρμακα αυτά δίδονται συνήθως σε δόσεις όπως: octreotide 2-3 x 50-500 µg, sc/d, octreotide LAR, 20-30 mg im κάθε 4 εβδομάδες ή lanreotide 120 mg βαθιά sc κάθε 4 εβδομάδες)²³¹.

Στην Ευρώπη, η οκτρεοτίδη LAR έχει εγκριθεί για midgut NENs και NENs άγνωστης πρωτοπαθούς προέλευσης (CUP), και η λανρεοτίδη LAR (autogel) έχει εγκριθεί για si-NENs και pNENs και NENs άγνωστης πρωτοπαθούς προέλευσης (CUP). Η οκτρεοτίδη LAR χορηγείται κάθε 28 ημέρες και η βραχείας δράσης οκτρεοτίδη χρησιμοποιείται ως θεραπεία διάσωσης για τα έντονα συμπτώματα⁸⁹. Το όφελος της θεραπείας με SSAs στα συμπτώματα και τον έλεγχο της νόσου υποστηρίζεται από διάφορες κλινικές μελέτες φάσης III.

SSAs για έλεγχο συμπτωμάτων ορμονικής υπερέκκριση

Για ασθενείς με λειτουργικούς όγκους, τα SSAs, αποτελούν το στυλοβάτη της θεραπείας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της περίσσειας των ορμονών. Το 1/10 των προχωρημένων NENs είναι λειτουργικοί όγκοι, οι οποίοι παράγουν ενεργά πεπτίδια που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και έχουν ως αποτέλεσμα χαρακτηριστικά σύνδρομα, με το πιο σύνηθες, το καρκινοειδές σύνδρομο²³².

Η λανρεοτίδη έχει παρόμοια συγγένεια με τους SSTRs με την οκτρεοτίδη και είναι διαθέσιμη σε δύο σκευάσματα, λανρεοτίδη-PD (παρατεταμένης αποδέσμευσης) και δίνεται ως μια im ένεση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες και λανρεοτίδη-Autogel (LAR) δίνεται ως μια βαθιά sc ένεση μια φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η βραχείας δράσης οκτρεοτίδη και παρατεταμένης αποδέσμευσης λανρεοτίδη είχαν δείξει να είναι εξίσου αποτελεσματικές στην έλεγχο του καρκινοειδούς συνδρόμου²³³. Η λανρεοτίδη έχει εγκριθεί στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ για τη θεραπεία της μεγαλακρία.

Η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη που είναι οι εμπορικά διαθέσιμοι παράγοντες θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικά SSAs για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Γενικά, τα μακράς δράσης σκευάσματα (οκτρεοτίδη LAR 10-30 mg im ανά μήνα, λανρεοτίδη autogel 60-120 mg βαθιά sc ανά μήνα) χρησιμοποιούνται για μεγάλες περιόδους. Η έναρξη της θεραπείας με μια χαμηλότερη δόση από τα μακράς δράσης σκευάσματα ή με οκτρεοτίδη 50-100 µg sc για 7-10 ημέρες bid/tid συνιστάται²³⁴⁻²³⁶, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα.

Υπάρχουν και νεότερα SSAs όπως η πασιρεοτίδη (Pasireotide) ένα SSA που είναι καθολικός συνδέτης σωματοστατίνης (ενώνεται με 4 από τους 5, SSTRs) εγκεκριμένο για τη θεραπεία για την θεραπεία των όγκων της υπόφυσης που σχετίζονται με νόσο Cushing ή μεγαλακρία. Όμως πιθανόν να μπει και στην θεραπεία και των GEP-NENs σύντομα²³⁷. Η πασιρεοτίδη έχει μια υψηλή συγγένεια για τους υποτύπους SSTR-1, 2, 3 και 5 και έχει 30-40 φορές μεγαλύτερη συγγένεια για τους SSTR-1 και SSTR-5 από ότι η οκτρεοτίδη ή η λανρεοτίδη²³⁸. Λαμβάνοντας υπόψη την ευρύτερη

αυτή συγγένεια, υποτίθεται ότι θα είχε μεγαλύτερη ανασταλτική επίδραση από ότι η οκτρεοτίδη²³⁹, αλλά από κλινικές μελέτες φάσης III, φαίνεται ότι έχει την ίδια αποτελεσματικότητα στην LAR μορφή της με τα άλλα SSAs στον έλεγχο των συμπτωμάτων της έκκρισης²⁴⁰.

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία των NENs, μια και αναστέλλουν την απελευθέρωση των νευροενδοκρινικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης. Έως και το 80% των ασθενών έχουν συμπτωματική βελτίωση^{241, 242}.

Συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν την θεραπεία τους με την οκτρεοτίδη βραχείας δράσεως για περίπου 2-3 εβδομάδες έως ότου επιτευχθούν σταθερά επίπεδα της οκτρεοτίδη-LAR που συγχρόνως έχει αρχίσει. Οι δόσεις και η συχνότητα τους (LAR και short acting) μπορεί να αυξηθούν περαιτέρω για τον έλεγχο των συμπτωμάτων ανάλογα των αναγκών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ελέγχεται, παρατηρώντας συμπτωματική βελτίωση και μετά από μέτρηση επιπέδων 5-HIAA ούρων, σεροτονίνης πλάσματος και ουσία P πλάσματος²⁴³ ανάλογα με το GEP-NEN για το οποίο χορηγείται.

Οι συνηθέστερες παρενέργειες των SSAs περιλαμβάνουν ναυτία, κολικοειδή κοιλιακά άλγη, διάρροια, μετεωρισμό, υπεργλυκαιμία, δυσσαπορόφηση, στεατόρροια, χολολιθίαση ή χολική λάσπη και άλγος στη θέση της ένεσης. Η πασιρεοτίδη, σε σύγκριση με τα άλλα SSAs, έχει υψηλότερα ποσοστά υπεργλυκαιμίας. Τέλος, τα SSAs πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ισουλινώματα, επειδή έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν την υπογλυκαιμία καταστέλλοντας την έκκριση του γλυκογόνου.

Ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο ενδέχεται να αντιμετωπίσουν κρίση καρκινοειδούς όταν υποβάλλονται σε επεμβάσεις ή επεμβατικές πράξεις ή με οποιαδήποτε σημαντικό stress. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική οκτρεοτίδη, υποδορίως ή ενδοφλεβίως, πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε επεμβατική πράξη για να εμποδίσουμε την ανάπτυξη της κρίσης του καρκινοειδούς. Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα κρίσης καρκινοειδούς πρέπει να αντιμετωπίζονται με bolus iv οκτρεοτίδη έως ότου τα συμπτώματα ελεγχθούν²²⁵.

SSAs για έλεγχο του όγκου

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) (Εικ. 149) έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό για τον έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με NETs, αλλά μόνο σχετικά πρόσφατα εκτιμήθηκε η αντιπολλαπλασιαστική δράση τους σε καλά διαφοροποιημένα NETs με μεταστατική νόσο και φαίνεται ότι ίσως είναι ικανά να αναστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων²⁴⁴.

Τα αποτελέσματα της αντιπολλαπλασιαστικής τους δράσης μεσολαβείτε μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης επί των υποδοχέων σωματοστατίνης που οδηγεί σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου²⁴⁵, καθώς και μέσα από την άμεση αναστολή αυξητικών παραγόντων όπως του insulin-like growth factor-1, του vascular endothelial growth factor (VEGF) της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης, της γαστρίνης και του epidermal growth factor^{231, 246} (Εικ. 149). Σε μία μελέτη, βρέθηκε, ότι ήταν αποτελεσματικά, σταθεροποιώντας την ανάπτυξη του όγκου στο 50% των ασθενών που είχαν προηγούμενα αποδεικτικά στοιχεία επιδείνωσης του όγκου²⁴⁷ (Εικ. 150).

Η πρώτη placebo controlled, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2009 (PROMID study) έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (PFS) μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (placebo) (6 μήνες) και της ομάδας που έλαβε μακράς δράσεως οκτρεοτίδη (14,5 μήνες)⁸ (14,3 vs. 6 μήνες, HR 0,34, 95% CI 0,20-0,59, $p < 0,001$). Στην ίδια μελέτη ανευρέθησαν υποομάδες με ακόμη πιο ευνοϊκά αποτελέσματα όπως οι ασθενείς με προηγούμενη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και χαμηλότερη ηπατική επιβάρυνση, με παρόμοιες ανταποκρίσεις σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους⁸. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στη σύσταση για θεραπεία με οκτρεοτίδη LAR στα ανεγχείρητα μεταστατικά midgut

NENs και σε αυτά μετά από υποτροπή της νόσου. Μια αναδρομική ανάλυση ²⁴⁸, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με si-NENs, pNENs, NENs πνεύμονος, ορθού, και NENs αγνώστου πρωτοπαθούς (CUP) με μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη LAR, έδειξε ότι οι όγκοι του παγκρέατος (pNENs) ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Στην μελέτη αυτή, ασθενείς με G1/G2 όγκους, απουσία συμπτωμάτων και σταθερή νόσο στην αρχή της θεραπείας συνδέθηκαν με το μακρύτερο χρόνο μέχρι την ακτινολογική πρόοδο της νόσου (Εικ. 151). Στους ασθενείς της μελέτης αυτής όμως δεν υπήρξε καμία διαφορά στη διάμεση OS. Αν και αυτή η μελέτη δεν είχε επίσημο αντίκτυπο στην απόφαση του FDA για την οκτρεοτίδη LAR, η οκτρεοτίδη υιοθετήθηκε ευρέως για τον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου σε ασθενείς με μεταστατικά midgut NETs.

Η πρώτη placebo controlled, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2009 (PROMID study) έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (PFS) μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (placebo) (6 μήνες) και της ομάδας που έλαβε μακράς δράσεως οκτρεοτίδη (14,5 μήνες) ⁸ (14,3 vs. 6 μήνες, HR 0,34, 95% CI 0,20-0,59, $p < 0,001$). Στην ίδια μελέτη ανευρέθησαν υποομάδες με ακόμη πιο ευνοϊκά αποτελέσματα όπως οι ασθενείς με προηγούμενη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και χαμηλότερη ηπατική επιβάρυνση, με παρόμοιες ανταποκρίσεις σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους ⁸. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στη σύσταση για θεραπεία με οκτρεοτίδη LAR στα ανεγχείρητα μεταστατικά midgut NENs και σε αυτά μετά από υποτροπή της νόσου. Μια αναδρομική ανάλυση ²⁴⁸, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με si-NENs, pNENs, NENs πνεύμονος, ορθού, και NENs αγνώστου πρωτοπαθούς (CUP) με μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη LAR, έδειξε ότι οι όγκοι του παγκρέατος (pNENs) ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Στην μελέτη αυτή, ασθενείς με G1/G2 όγκους, απουσία συμπτωμάτων και σταθερή νόσο στην αρχή της θεραπείας συνδέθηκαν με το μακρύτερο χρόνο μέχρι την ακτινολογική πρόοδο της νόσου (Εικ. 152). Στους ασθενείς της μελέτης αυτής όμως δεν υπήρξε καμία διαφορά στη διάμεση OS. Αν και αυτή η μελέτη δεν είχε επίσημο αντίκτυπο στην απόφαση του FDA για την οκτρεοτίδη LAR, η οκτρεοτίδη υιοθετήθηκε ευρέως για τον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου σε ασθενείς με μεταστατικά midgut NETs.

Η πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη (CLARINET study) επέκτεινε περαιτέρω τις ενδείξεις για SSAs θεραπεία σε ασθενείς με NEN ⁹ μια και έδειξε βελτίωση της PFS για ασθενείς με προχωρημένα, καλά ή μέτρια διαφοροποιημένα (G1/G2) μη λειτουργικά NENs, θετικά για SSTR, μετά θεραπεία με λανρεοτίδη, συγκριτικά με ασθενείς που έπαιρναν placebo (24 vs. 18 μήνες). Όμως και στους ασθενείς της μελέτης αυτής δεν υπήρξε καμία διαφορά στη διάμεση OS. Σε αντίθεση με την PROMID, η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε ασθενείς με NETs G1/G2 (Ki-67 < 10%), μεγαλύτερο φορτίο όγκου στο ήπαρ και σταθερή νόσο κατά την έναρξη της θεραπείας. Η λανρεοτίδη πήρε έγκριση από το FDA τον Δεκέμβριο του 2014 για προχωρημένα GEP-NENs. Παρόλο που PROMID αξιολογεί την οκτρεοτίδη LAR στα midgut NETs και η CLARINET την λανρεοτίδη στα pNETs, στα midgut και hindgut, και τα άγνωστου πρωτοπαθούς NETs, το όφελος στην PFS των μελετών αυτών αποδόθηκε σε όλα τα SSAs.

Νέα φάρμακα (SSAs), έχουν διερευνηθεί για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ανθεκτικό καρκινοειδές σύνδρομο σε τυποποιημένες δόσεις SSA, όπως η πασιρεοτίδη, η οποία είναι ένα νέο SSA που συνδέεται με υψηλότερη συγγένεια στους SSTR-1, -3 και -5 σε σύγκριση με την οκτρεοτίδη και την λανρεοτίδη ^{237, 249}.

Αν και πρώιμες μελέτες έδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα σχετικά με την ανεκτικότητα, την ανταπόκριση, και τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ανθεκτικά λειτουργικά NENs ²⁵⁰⁻²⁵², μια κλινική μελέτη φάσης III με παρόμοιο πληθυσμό που συνέκρινε πασιρεοτίδη με οκτρεοτίδη

LAR δεν έδειξε βελτίωση σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο και θεραπεία με πασιρεοτίδη ενώ είχε επίσης υψηλότερα ποσοστά υπεργλυκαιμίας²⁵¹.

Έτσι τα SSAs είναι πλέον μια καθιερωμένη θεραπεία για τα GEP-NENs λόγω των αντιπολλαπλασιαστικών τους δράσεων, με βάση 2 μελέτες (placebo-controlled trials), την PROMID⁸ (Εικ. 151, 152) και την CLARINET⁹ (Εικ. 153). Έτσι τα SSAs συνιστώνται για την πρόληψη ή αναστολή της ανάπτυξης των GEP-NENs, αλλά για όγκους με Ki-67 < 10% σύμφωνα με τους Martin RM et al.²⁵³ ή για όγκους με Ki-67 < 5% για άλλους⁸⁹. Έτσι δεν υπάρχει κανένα καθορισμένο ανώτατο όριο Ki-67 για τη χρήση των SSAs, αλλά κατά προτίμηση τα SSAs πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν το Ki-67 είναι ≤ 10%.

Συνεπώς τα Long-acting SSAs συγκριτικά με το placebo, σημαντικά επιμηκύνουν τον TTP (time-to-tumor progression) σε ασθενείς με μεταστατικά καλά διαφοροποιημένα, ως επί το πλείστον G1, GE NENs (midgut NENs) με οκτρεοτίδη LAR (μελέτη PROMID)⁸. Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) βελτιώθηκε επίσης σε ασθενείς με προχωρημένα, μη λειτουργικά GEP-NENs, G1/G2 με λανρεοτίδη autogel (μελέτη CLARINET)⁹. Το αν η ευεργετική επίδραση στον TTP και την PFS που αποδεικνύεται και στις δύο μελέτες αυτές επηρεάζει θετικά την συνολική επιβίωση δεν είχε ερευνηθεί μέχρι πρόσφατα εκτενώς εκτός από μια πρόσφατη μικρή μελέτη. Σύμφωνα με αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη (δυστυχώς crossover) από το PROMID Study Group²⁵⁴, η έκταση του φορτίου του όγκου είναι προγνωστικός παράγων για μικρότερη απώτερη επιβίωση, αλλά δυστυχώς η απώτερη OS είναι παρόμοια σε ασθενείς που λαμβάνουν οκτρεοτίδη LAR ή placebo, δυστυχώς με πολλούς ασθενείς να περνούν από την ομάδα του placebo (crossover) στην ομάδα των ασθενών με την οκτρεοτίδη (Εικ. 153).

Σήμερα πρακτικά χρησιμοποιούμε τα φάρμακα αυτά και για ασθενείς με μεγάλο φορτίο μεταστατικής ηπατικής νόσου (> 25% του ήπατος)^{9, 255} αν και υπάρχουν ορισμένες αντιρρήσεις για αυτό μια και υπάρχουν μελέτες που υπονοούν την πρώιμη έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με μικρό μεταστατικό φορτίο (π.χ. < 10%)^{89, 254}. Οι περισσότεροι ειδικοί αρχίζουν τα φάρμακα αυτά νωρίς στην πορεία της μεταστατικής νόσου, ειδικά αν η νόσος είναι αρκετή (φορτίο και έκταση νόσου), μια και τα δύο είναι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες. Δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα που να υποστηρίζουν την συνέχιση της χρήσης των SSAs, όταν οι ασθενείς έχουν πρόοδο νόσου υπό SSAs (μπορεί να χρειαστούν ωστόσο, για τη συνεχιζόμενη καταστολή των συμπτωμάτων από την ορμονική δραστηριότητα του όγκου).

Τα SSAs μπορεί όμως να χορηγηθούν και σε NENs με αρνητικούς SSTR, εάν υπάρχει μικρό φορτίο όγκου και αναμένεται ότι η λειτουργική απεικόνιση των SSTR (SRS) μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική και εδώ η ανοσοϊστοχημία με αντισώματα έναντι του SSTR-2 μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη^{256, 257} (Εικ. 155).

Οι οδηγίες της ENETS προτείνουν τη χρήση των SSAs ως πρώτης γραμμής συντηρητική θεραπεία για ασθενείς με λειτουργικά και μη λειτουργικά G1/G2 NENs σε προχωρημένη νόσο χωρίς αυτό να καταργεί την πιθανή χειρουργική θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση^{3, 89} (Εικ. 134, 136). Εναλλακτικά, σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου υπό SSAs, θεραπείες δεύτερης γραμμής, όπως η IFN-α, η PRRT, οι αναστολείς της mTOR ή αντιαγγειογενετικοί παράγοντες σε συνδυασμό με SSAs, έχουν καθιερωθεί⁹⁰.

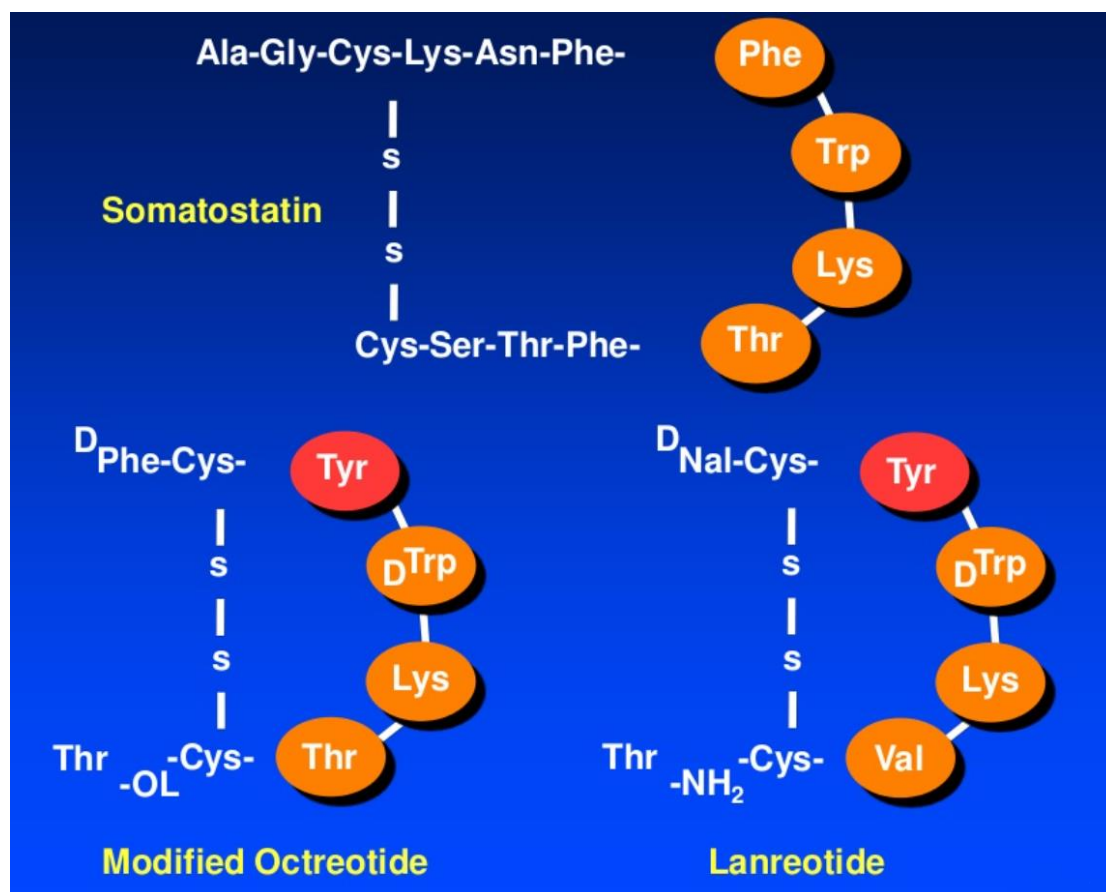
Οι συνιστώμενες δόσεις SSAs για τον έλεγχο του όγκου είναι οκτρεοτίδη LAR 20-30 mg im μία φορά το μήνα και λανρεοτίδη 120 mg βαθιά sc, μία φορά το μήνα. Σε αντίθεση με τη δοσολογία για τον έλεγχο των ορμονών, δεν απαιτείται επιπλέον αλληλοεπικάλυψη 2 εβδομάδων με οκτρεοτίδη βραχείας δράσης. Υπάρχουν λίγα υψηλού επιπέδου δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση ρουτίνας δόσεις SSAs πάνω από αυτές¹².

Τα SSAs έχουν χαμηλή τοξικότητα και είναι καλά ανεκτά και, επομένως, αντιπροσωπεύουν μια καλή πρώτη θεραπευτική επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς. Συνολικά, τα πρώτα αποτελέσματα και το προφίλ ασφαλείας των SSAs υποστηρίζουν σθεναρά την ένδειξη τους ως θεραπεία πρώτης γραμμής στα NENs για την θεραπεία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υπερέκκριση πεπτιδίων και την αναστολή αύξησης του όγκου. Η SSRT έκφραση πρέπει να αξιολογείται με SRS ή PET-CT χρησιμοποιώντας ραδιενεργό SSA, όπως $^{111}\text{Indium-pentetreotide}$ ή $^{68}\text{Gallium}$ οκτρεοτίδη αντίστοιχα, πριν από την έναρξη της θεραπείας με SSA ²⁵⁸⁻²⁶¹.

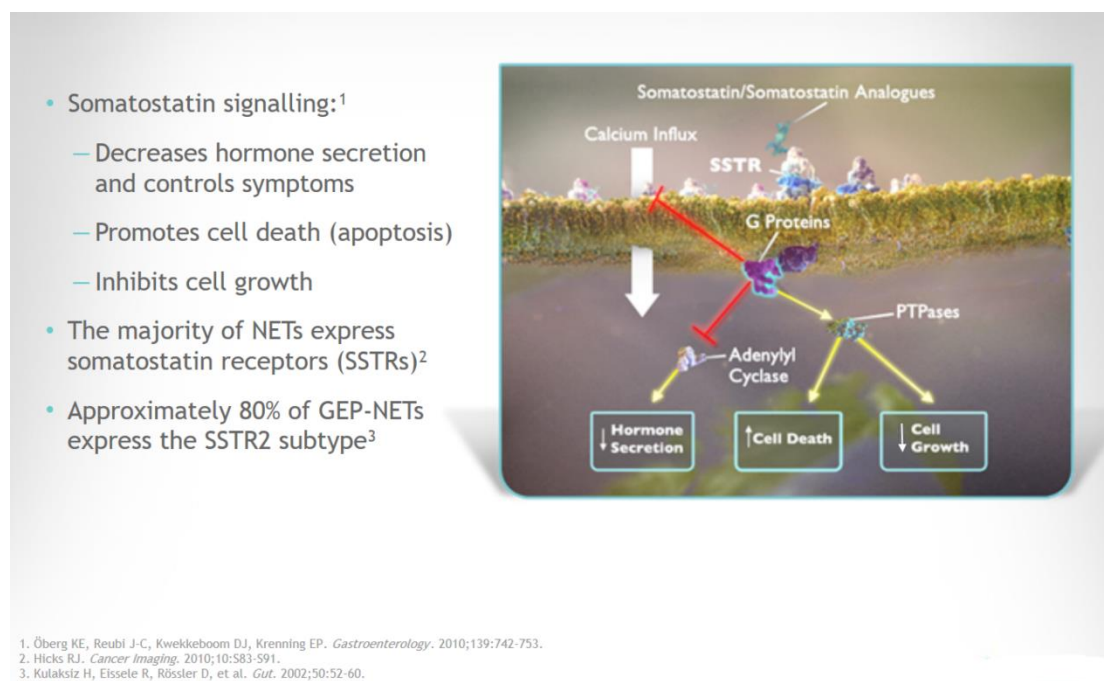
Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν απευθείας λανρεοτίδη vs. οκτρεοτίδη LAR στην θεραπεία των NENs, και οι διαφορές μεταξύ των μελετών PROMID και CLARINET δεν επιτρέπουν τέτοια αξιολόγηση. Εντούτοις, και οι δύο μελέτες αποδεικνύουν τις αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις των SSAs σε ασθενείς με NENs.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες της απάντησης στα SSAs για NENs, αν και όγκοι με χαμηλό Ki-67 (< 10%), μπορεί να έχουν καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα ²⁵¹. Η προοπτική κλινική μελέτη φάσης II (CLARINET Forte, NCT02651987) ²⁶² που διερευνά τις αντιπολλαπλασιαστικές επιπτώσεις 120 mg λανρεοτίδης prolonged release (Somatuline Autogel[®]) που χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα μεταστατικά ή τοπικά προχωρημένα ανεγχείρητα pNETs ή midgut NENs μετά από πρόοδο νόσου σε μηνιαία θεραπευτική αγωγή (Εικ. 37). Τα αποτελέσματα αναμένεται να ρίξουν κάποιο φως στην θεραπευτική στρατηγική σε όγκους με Ki-67% ≤ 20%.

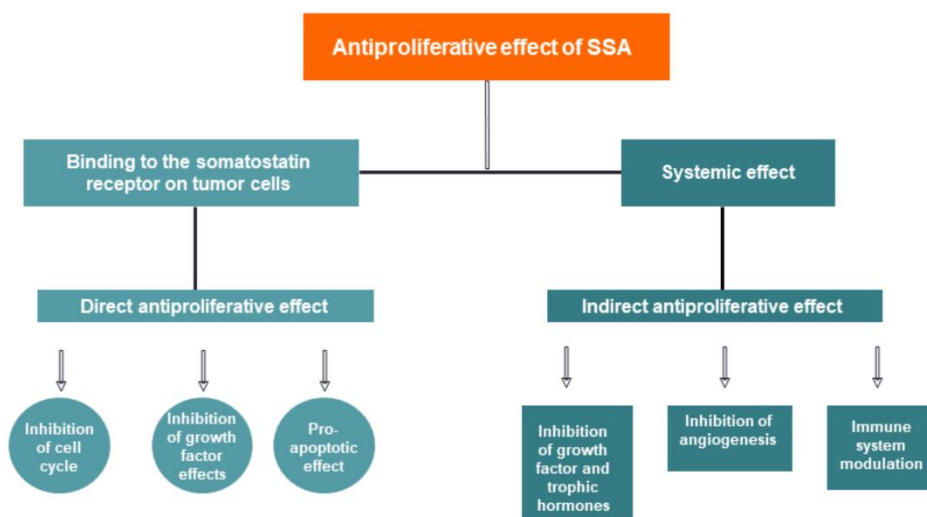
Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού SSAs με στοχευμένους παράγοντες όπως ramucirumab και axitinib, αναστολείς σημείων ελέγχου (pembrolizumab), και χημειοθεραπείας (temozolomide) είναι υπό διερεύνηση σε διάφορες άλλες μελέτες φάσης II (Εικ. 37).



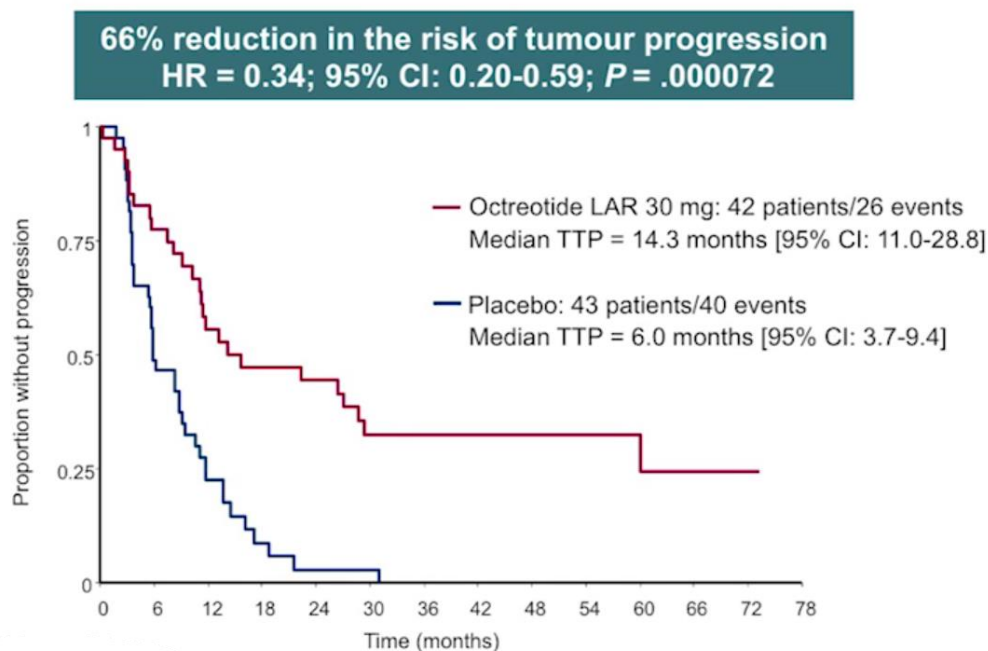
Εικόνα 149: Η χημική σύνθεση της οκτρεοτίδης (octreotide) και της λανρεοτίδης (lanreotide). Από ²⁴⁷.



Possible Mechanisms for Antiproliferative Activities of SSAs

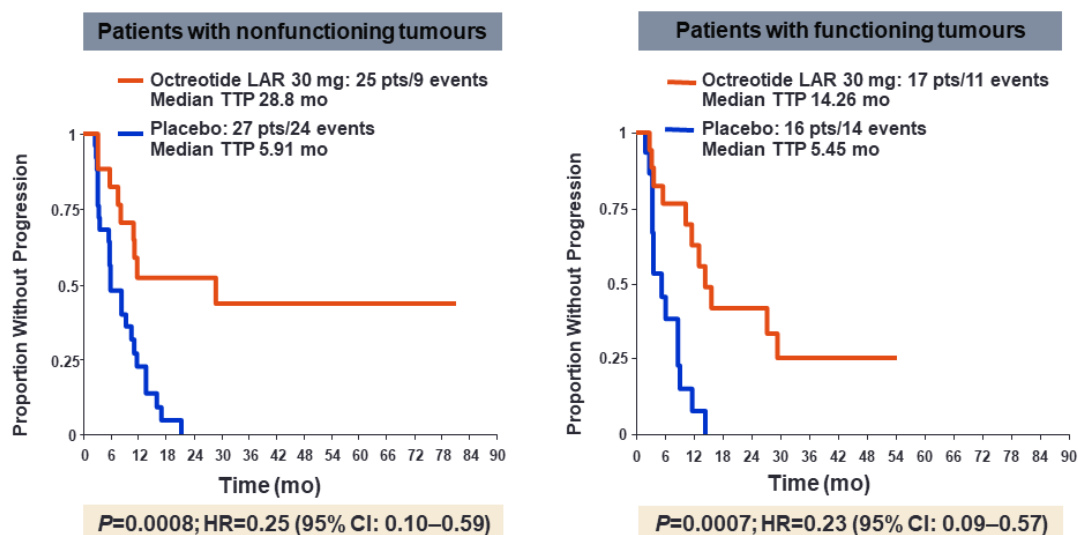


Εικόνα 150: Ο μηχανισμός δράσης των SSAs στα NENs (άνω) και οι άμεσες και έμμεσες αντιπολλαπλασιαστικές επιπτώσεις της σηματοδότησης της σωματοστατίνης (κάτω). Τροποποιημένο από ²³¹.



Εικόνα 151: Καμπύλη Kaplan Meier που αναδεικνύει την αντιπολλαπλασιαστική δράση των SSAs (οκτρεοτίδη μακράς δράσης, LAR) έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα μεταστατικά midgut NETs (PROMID study). Conservative intent-to-treat analysis of time to progression or tumor related death. Log-rank test stratified by functional activity: P = 0,000072, HR = 0,34 (95% CI: 0,20-0,59). Τροποποιημένη από ^{8,247}.

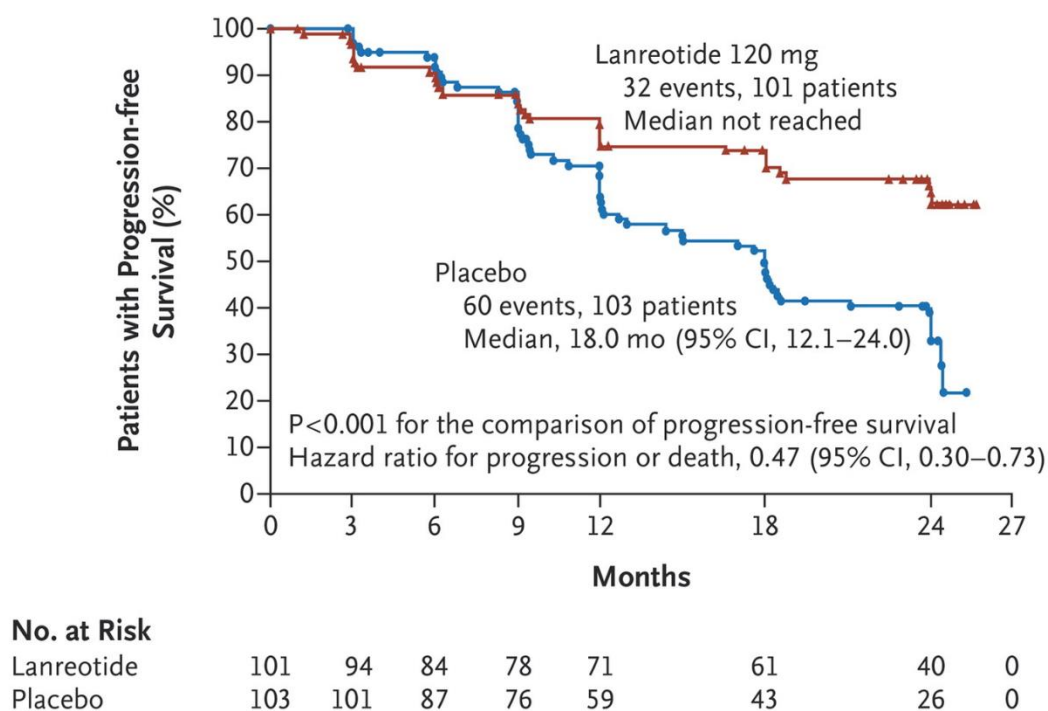
Octreotide LAR 30 mg Extends TTP in Patients With Functioning and Nonfunctioning Tumours:



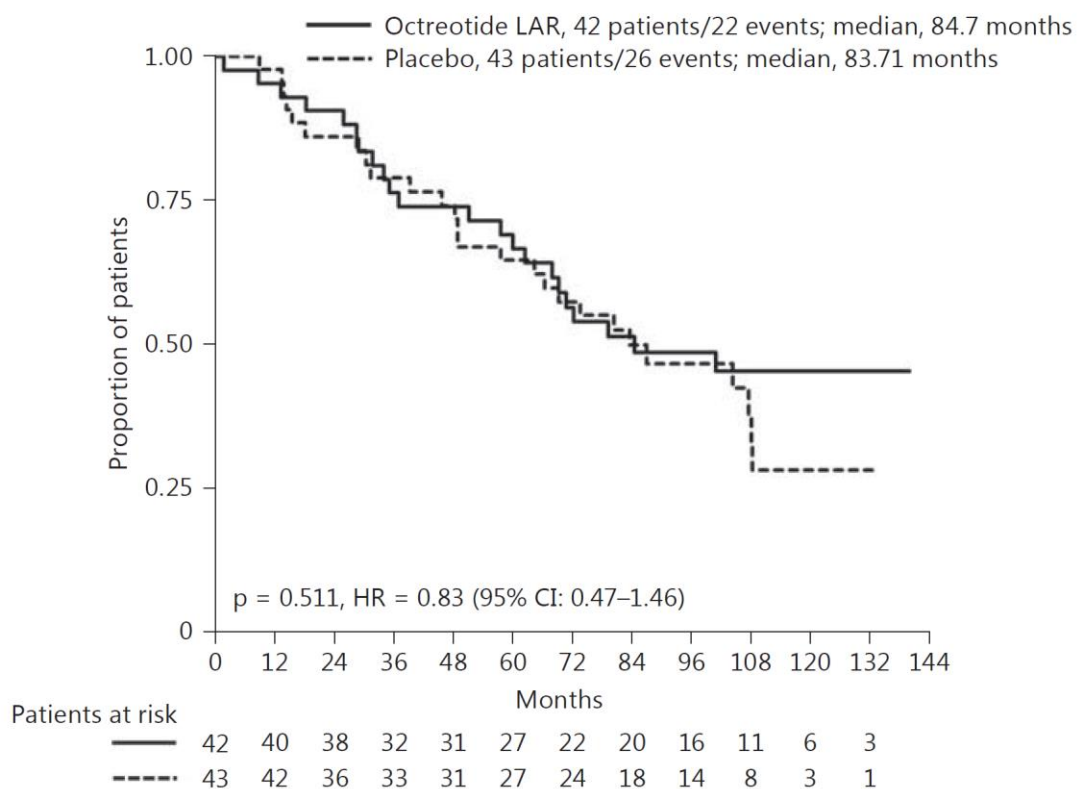
Based on the per-protocol analysis

1. Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(suppl):15s. Abstr 4508.
2. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.

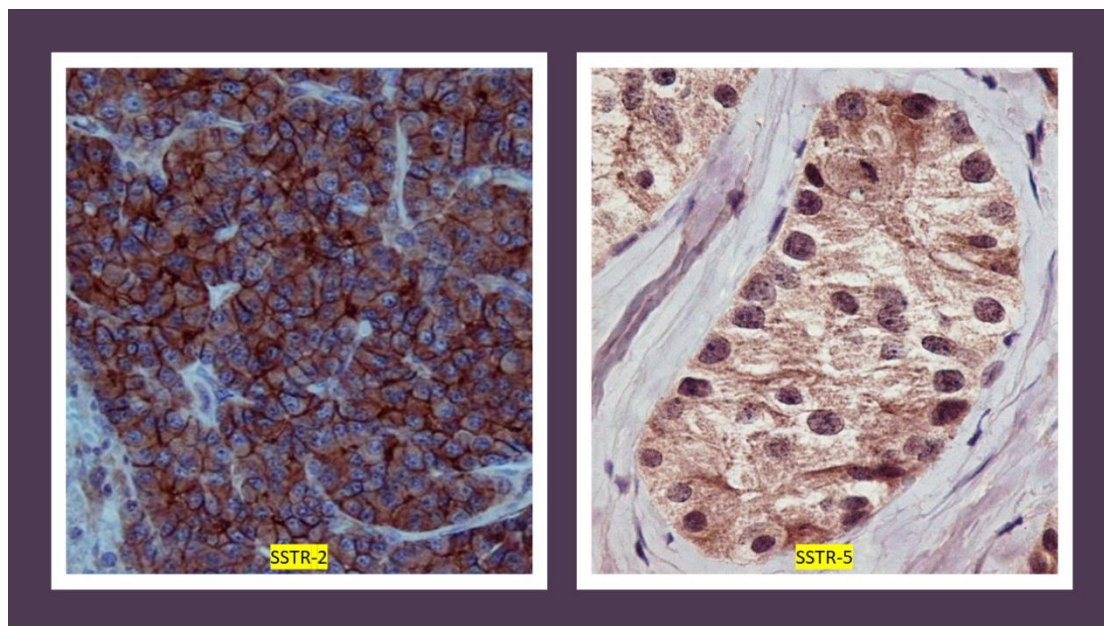
Εικόνα 152: Η δράση της οκτρεοτίδης μακράς δράσεως (LAR) σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους. TTP= time to progression. Τροποποιημένη από ^{8,263}.



Εικόνα 153: Η μελέτη CLARINET που δείχνει την επίδραση της λανρεοτίδης σε ασθενείς με προχωρημένα, καλά διαφοροποιημένα ή μετρίως διαφοροποιημένα G1/G2, μη λειτουργικά, SSTR θετικά, με Ki-67 < 10% και τεκμηριωμένη πρόοδο νόσου GEP-NENs, σε σύγκριση με placebo. Από ⁹.



Εικόνα 154: Συνολική επιβίωση των ασθενών (85 ασθενείς) στην μελέτη απώτερης συνολικής επιβίωσης της PROMID study. Από ²⁵⁴.



Εικόνα 155: Ανοσοϊστοχημεία με ανάδειξη του SSTR-2 και SSTR-5.

Ιντερφερόνη άλφα (IFN alpha, IFN-a)

Η Ιντερφερόνη-άλφα 2b, είναι μια θεραπεία δεύτερης γραμμής που διατίθεται για τη θεραπεία των μεταστατικών midgut NENs που είναι λειτουργικά ενεργά, σε ασθενείς που ήδη παίρνουν SSAs.

Οι ιντερφερόνες λειτουργούν με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης των κυττάρων T, την αναστολή της αγγειογένεσης και την επαγωγή της απόπτωσης και της διακοπής του κυτταρικού κύκλου ²⁶⁴. Επιπλέον, έχουν βρεθεί να επάγουν την έκφραση της σωματοστατίνης στα NENs ²⁶⁵.

Η Ιντερφερόνη-άλφα ελέγχει τα συμπτώματα, μειώνει τους βιοχημικούς δείκτες στο 50% των ασθενών, αλλά μειώσεις όγκου έχουμε δει μόνο σε περίπου 10% των ασθενών. Η επίδραση της θεραπείας δεν είναι τόσο γρήγορη και οι παρενέργειες είναι πιο έντονες από εκείνη των SSAs ²⁶⁶.

Η δόση που συνίσταται είναι, 3 × 3 έως 3 × 5 MU/week, sc ^{235, 267}. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται την συμβατική θεραπευτική αγωγή, εναλλακτικά μπορεί να δοθεί πεγκυλιωμένη IFN alpha (50–180 µg/week, sc) ²⁶⁸.

Η IFN-άλφα έχει διερευνηθεί σε σύγκριση με bevacizumab σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη 400 ασθενών με προχωρημένα καρκινοειδή που έπαιρναν συγχρόνως οκτρεοτίδη LAR (μελέτη SWOG) χωρίς διαφορές στην διάμεση PFS (progression-free survival) ²⁶⁹. Αυτή η μελέτη, ωστόσο, επιβεβαιώνει την αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα της IFN alpha 2b σε προχωρημένα G1/G2 NENs με πρόοδο νόσου ή με άλλα φτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά με μια διάμεση PFS 15,4 μήνες στο σκέλος της IFN-άλφα.

Οι Faiss et al. ²⁷⁰ ανέδειξαν ότι η IFN-a έχει αντί-πολλαπλασιαστική επίδραση συγκρίσιμη με την λανρεοτίδη σε προχωρημένα, λειτουργικά και μη, GEP-NENs. Επιπλέον, ο συνδυασμός των λανρεοτίδη και IFN-a βελτιώνει σημαντικά τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Ωστόσο, ο συνδυασμός των SSAs και IFN-a, για αντί-πολλαπλασιαστικούς σκοπούς δεν συστήνεται σε πρώιμη φάση στην θεραπεία των GEP-NENs δεδομένης της τοξικότητας της IFN-a.

Ως εκ τούτου, η ιντερφερόνη-άλφα είναι μια θεραπεία δεύτερης γραμμής (add-on) που συνιστάται μόνο σε ανθεκτικούς στην θεραπεία λειτουργικούς όγκους (έλεγχος του συνδρόμου) G1/G2 si-NENs ή pNENs και κυρίως ως δεύτερη γραμμή θεραπείας για ασθενείς με όγκους (NENs) SRS (-)^{3, 270}. Η IFN-α είναι μια επιλογή και για την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών στα si-NENs πολύ λιγότερο όμως στα pNENs⁸⁹.

PRRT (Peptide receptor radionuclide therapy)

Τα SSAs εισέρχονται στα καρκινικά κύτταρα μετά τη σύνδεση με SSTRs. Η υψηλή έκφραση των SSTRs στα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, μας βάζει επίσης στην σκέψη για χρήση του PRRT σε GEP-NENs.

Η θεραπεία με ραδιενεργά πεπτίδια στηρίζεται στην ιδέα ότι αφού αναδείξουμε τα γονιδιακά προϊόντα ενός όγκου με ένα αντίσωμα, όπως στην περίπτωση μας για τα NENs, όπου προϊόντα είναι τα SSTR-2, Ki-67, NSE, εν συνεχεία μπορούμε να τα στοχεύσουμε με ένα ραδιενεργό υλικό με chelators (dopamine, VMAT, OXTR), για διάγνωση και θεραπεία (Theranostics)². Η στόχευση των υποδοχέων σωματοστατίνης με ραδιενεργά ανάλογα σωματοστατίνης είναι η βάση της peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT), μια νέας πολλά υποσχόμενης μοριακής θεραπευτικής επιλογής κυρίως για τη θεραπεία των NETs.

Έτσι, η θεραπεία με ραδιενεργά SSAs ή PRRT, βασίζεται στην χρήση SSAs δεσμευμένα σε ένα ραδιοϊσότοπο, όπως το ¹⁷⁷Lutetium (177Lu) ή ⁹⁰Yttrium (90Y)⁹ έχει δείξει ενθαρρυντικά ποσοστά ανταπόκρισης και καθυστερεί το TTP (time to progression) σε ανεγχείρητα GEP-NETs, NENs του πνεύμονα, ή του θύμου αδένος^{271, 272}.

Στην [PRRT](#), η οκτρεοτίδη συνδυάζεται με μια μικρή ποσότητα ραδιενεργού υλικού (ραδιοϊσότοπο), ή ραδιονουκλίδιο, δημιουργώντας ένα ιδιαίτερο είδος ραδιοφαρμάκου που ονομάζεται ραδιοπεπτίδιο (radiopeptide, σύμπλεγμα οκτρεοτίδης ραδιοφαρμάκου). Όταν ενίεται στο αίμα του ασθενούς, αυτό το ραδιοπεπτίδιο ταξιδεύει και συνδέεται με τα κύτταρα των νευροενδοκρινικών όγκων, που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR), παρέχοντας μια υψηλή δόση ακτινοβολίας τοπικά (beta radiation) στο εσωτερικό των κυττάρων του όγκου, λόγω της εσωτερίκευσης των υποδοχέων σωματοστατίνης και του συμπλέγματος του ραδιοφαρμάκου²⁷³.

Τα κύτταρα των νευροενδοκρινικών όγκων εκφράζουν συνήθως με αφθονία (υπερέκφραση) ένα συγκεκριμένο τύπο επιφανειακών υποδοχέων (SSTR), (Εικ. 155). Περίπου το 80% των καλά διαφοροποιημένων NENs (G1/G2) εκφράζουν υψηλά επίπεδα υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR-positive), που αποτελεί προϋπόθεση προκειμένου να λάβει κάποιος PRRT²⁷⁴. Πρόκειται για μια ενθαρρυντική θεραπεία για επιδεινούμενα μεταστατικά GEP-NENs, SSTR-positive, με ομοιογενή SSTR έκφραση (όλες οι αλλοιώσεις είναι θετικές) και φυσικά θα ακολουθήσουν και άλλες ενδείξεις²⁷⁵.

Η PRRT έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από το 1999, στην θεραπεία των NENs²⁷⁶ και άρχισε το 1994²⁷⁷ στην Ευρώπη και τον Νοέμβριο του 2017 πήρε και άδεια FDA στις ΗΠΑ, αν και ακόμα είναι ανοικτή η μελέτη NCT02705313 (EAP 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate for Inoperable, SSR+, NETs, Progressive Under SSA Tx) που άρχισε το 2016 (εξέλιξη της μελέτης NETTER-1²⁷⁵).

Στην μέθοδο αυτή (PRRT) πρώτα χρησιμοποιήθηκε το ¹¹¹Indium-pentetreotide, που έδειξε συμπτωματική βελτίωση αλλά πολύ πτωχή ανταπόκριση του όγκου. Το επόμενο ραδιοφαρμάκο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ⁹⁰Y-DOTATOC, ένας εκπομπός υψηλής ενέργειας σωματιδίων βήτα, με αντικειμενική ανταπόκριση 9-33%, και μια διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 30 μήνες, με

² Ένα ωραίο επεξηγηματικό video για την PRRT μπορείτε να δείτε [εδώ](#).

ένα υψηλό επίπεδο ελέγχου συμπτωμάτων, και με περίπου το 70% των ασθενών να έχει σταθερότητα της νόσου ²⁷¹ (Εικ. 156).

Οι τελευταίες εξελίξεις στην PRRT εκτός του ⁹⁰Y-dotatoc είναι το ¹⁷⁷Lu-dotatate με καλά αποτελέσματα ^{271, 275, 278}. Το ¹⁷⁷Lu-octreotate είναι μια ένωση που εκπέμπει βήτα και γάμμα σωματίδια με μια αυξημένη συγγένεια για υποδοχείς σωματοστατίνης τύπου 2 (SSTR-2). Η PRRT με ¹⁷⁷Lu-octreotate έχει δείξει ότι μπορεί να επιτύχει μια αντικειμενική απάντηση στο 29% των ασθενών, σταθερότητα της νόσου στο 35% των ασθενών και μια διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 40 μήνες με αποτέλεσμα παρατεταμένη επιβίωση αρκετών ετών ²⁷⁹⁻²⁸¹ (Εικ. 157-160).

Τα πιο συχνά ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται είναι τα δυο τελευταία (⁹⁰Y και/ή ¹⁷⁷Lu-labeled SSA) αλλά το τελευταίο χρησιμοποιείτε πιο συχνά λόγω μικρότερης νεφρικής τοξικότητας. Το ⁹⁰Y έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα ποσοστών απόκρισης ²⁷¹, ενώ το ¹⁷⁷Lu βελτιώνει σημαντικά την PFS και το ποσοστό απόκρισης σε σύγκριση με οκτρεοτίδη LAR στην τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, NETTER-1 (διάμεση PFS, δεν έφθασε vs. 8,4 μήνες, HR 0,21, 95% CI 0,13-0,34, $p < 0,0001$). Αν και τα στοιχεία για την συνολική επιβίωση (OS) δεν ήταν αρκετά ώριμα για την οριστική ανάλυση, ο αριθμός θανάτων στην ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μια βελτίωση στην OS στον βραχίονα του ¹⁷⁷Lu-dotatate ^{275, 278}. Αυτή η μελέτη πρόσφατα οδήγησε στην αδειοδότηση της μεθόδου (¹⁷⁷Lu-dotatate PRRT) από το FDA, για την θεραπεία ανεγχείρητων midgut NENs. Η PRRT συνιστάται στην Ευρώπη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε midgut NENs ως εναλλακτική λύση μετά το everolimus ⁸⁹.

Η PRRT ενδείκνυται, σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση με μεταστατικά ή τοπικά προχωρημένα G1/G2) GEP-NENs, με θετική έκφραση του SSTR-2, όπως αποδεικνύεται με τις τεχνικές απεικόνισης με ¹¹¹In-octreotide (OctreoScan) ή ⁶⁸Ga-PETCT-labeled peptides ^{282, 283}.

Γενικά, η χρήση PRRT ακολουθεί εκεί που απέτυχε η θεραπεία πρώτης γραμμής και σύμφωνα με τι λίγες μελέτες που υπάρχουν, η PRRT μπορεί να χορηγηθεί σε midgut NENs ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία των SSAs, αν πληρούνται οι γενικές απαιτήσεις για την εφαρμογή του PRRT ή ως θεραπεία τρίτης γραμμής μετά από την αποτυχία του everolimus ^{271, 272, 284-287}.

Όμως υπάρχουν αναφορές και ειδικά για τα si-NENs, που η θεραπεία είναι αποτελεσματική και ίσως θα πρέπει να αρχίζει σχετικά πρώιμα ²⁸⁷ και καμιά φορά μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός με τα δύο αυτά ραδιοϊσότοπα ²⁸⁸.

Σε μια κλινική μελέτη φάσης II με 1.109 ασθενείς, η μορφολογική ανταπόκριση ήταν εμφανής στο 34,1%, η βιοχημική ανταπόκριση ήταν 15,5%, και η κλινική ανταπόκριση στο 29,7% των περιπτώσεων ²⁸⁵. Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη (NETTER-1) ²⁷⁵, η θεραπεία με ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera®), οδήγησε σε αισθητά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης συγκριτικά με την υψηλής δόσης οκτρεοτίδη LAR, μεταξύ των ασθενών με προχωρημένα midgut NENs. Οι πρώτες αναλύσεις από την μελέτη αυτή δεικνύουν ένα συνολικό όφελος επιβίωσης με μια νοσηρότητα κλινικά σημαντική (μυελοκαταστολή) σε $< 10\%$ των ασθενών στην ομάδα του ¹⁷⁷Lu-Dotatate. Η νοσηρότητα της θεραπείας ήταν αποδεκτή με σοβαρές παρενέργειες (βαθμού 3 ή 4) όπως η ουδετεροπενία, θρομβοπενία και λεμφοπενία να συμβαίνουν στο 1%, 2% και 9%, αντίστοιχα. Ίσως αυτή η μελέτη όταν τελειώσει, να φέρει την PRRT ως πρώτη γραμμή θεραπείας για τα προχωρημένα GEP-NENs ⁹⁷.

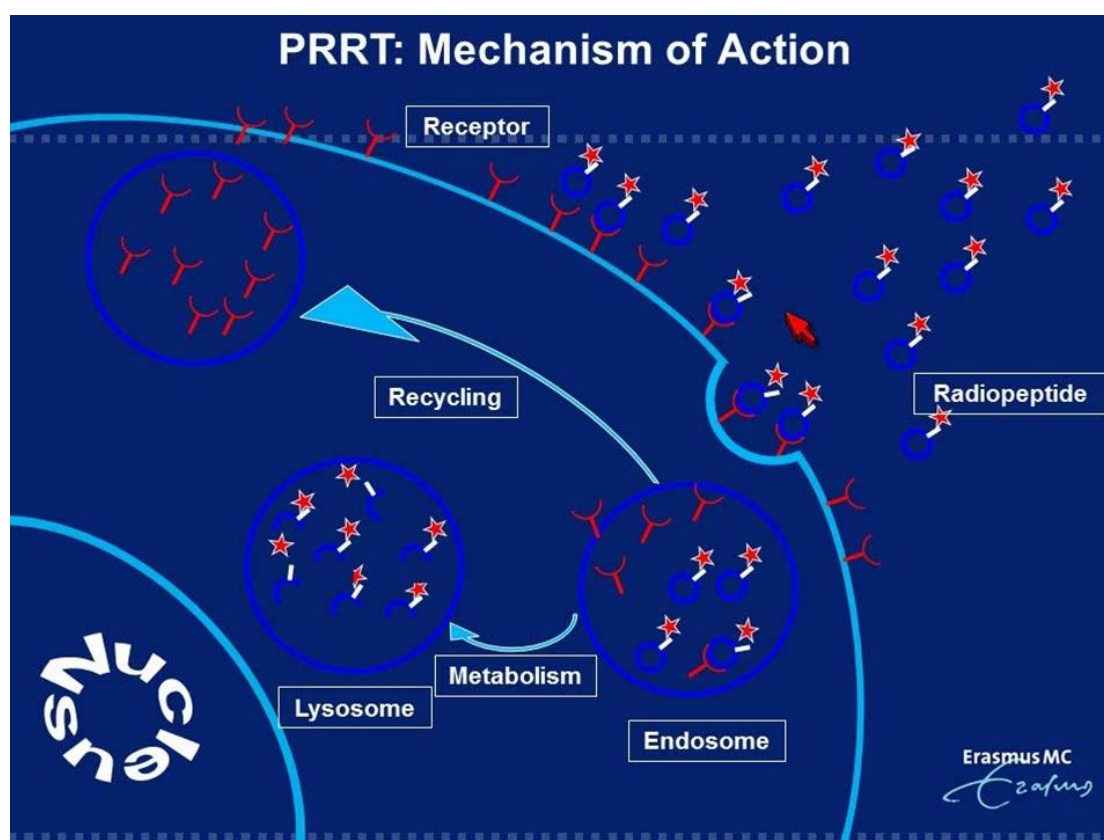
Σε αυτό το πλαίσιο, οι Brabander et al. ²⁸⁹ πρόσφατα παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρατήρησης, η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 1.200 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ¹⁷⁷Lu-dotatate με βρογχικά, GEP-NETs και NENs άγνωστης προέλευσης. Το ποσοστό

ανταπόκρισης ήταν 39% και σταθερή νόσος παρατηρήθηκε στο 43% των ασθενών. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή pNETs είχαν την μεγαλύτερη OS (median 71 μήνες), και η OS με επιδεινούμενα midgut NETs ήταν 46 μήνες (95% CI 32-60 μήνες) (Εικ. 161). Η διάμεση PFS μετά ^{177}Lu -dotatate ήταν 29 μήνες στη συνολική ομάδα των ασθενών με πρωτοπαθή NENs στον πνεύμονα και G1/G2 GEP-NENs, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν είναι μόνο οι ασθενείς με si-NETs που ωφελούνται από την θεραπεία (PRRT) αλλά και σχεδόν όλοι οι ασθενείς με NETs. Επιπλέον, η PFS ήταν καλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με τις τρέχουσες στοχευμένες θεραπείες που έχουν εγκριθεί για τα προχωρημένα NETs ²⁹⁰. Παρόλα αυτά όμως RCTs απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτές τις παρατηρήσεις.

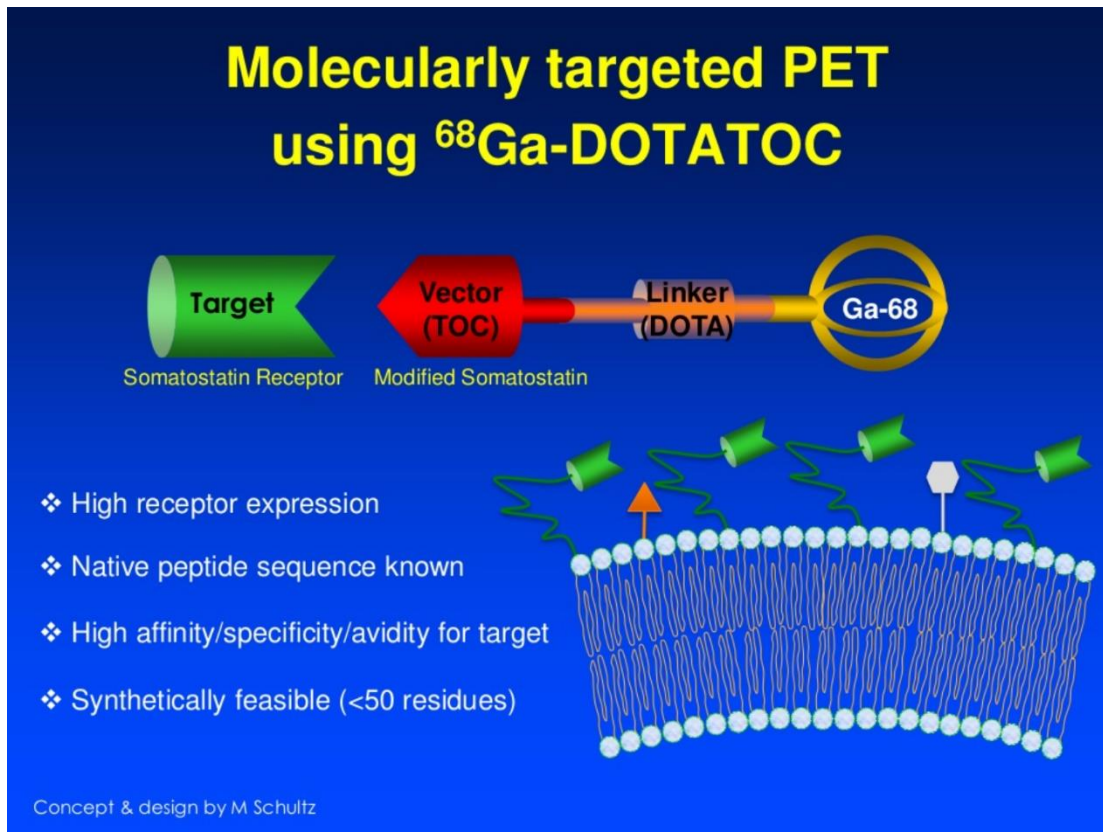
Η σύγκριση της PRRT με ^{177}Lu -edotreotide vs. everolimus σε SSTR + προχωρημένα GEP-NETs (NCT03049189) είναι υπό αξιολόγηση (Εικ. 37) καθώς παραμένει ασαφές εάν η PRRT συνδυασμένη με άλλες θεραπείες θα ενισχύσει τις ανταποκρίσεις ή θα βελτιώσει την κλινική έκβαση σε ασθενείς με προχωρημένα NENs ^{291, 292}.

Γενικά, η ανταπόκριση στην θεραπεία με PRRT είναι της τάξεως του 68-94%, ενώ μερική ή ολική αντικειμενική ανταπόκριση παρατηρείται μέχρι και στο 30% των ασθενών ²⁹³. Εκτός από την υποκειμενική και βιοχημική συμπτωματική βελτίωση, η PRRT μας δίνει και πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην PFS και OS, και καμιά φορά πλήρη ύφεση της νόσου στο 2-6% ^{275, 282, 294}. Το μεγάλο φορτίο όγκου στο ήπαρ είναι ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την PFS ή την συνολική επιβίωση ²⁷².

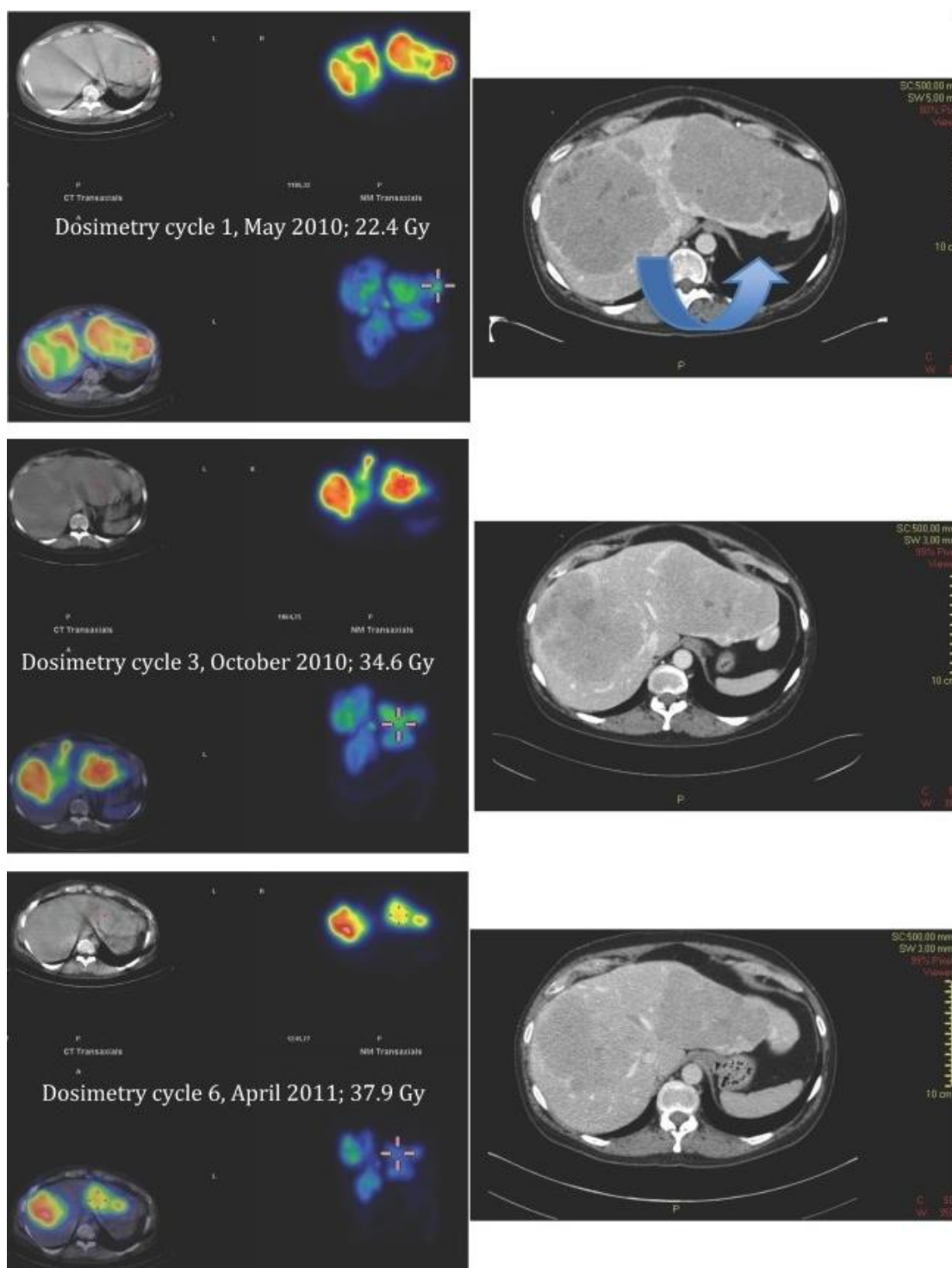
Οι εξελίξεις στο τομέα του PRRT είναι πολλές και σημαντικές μια και νέοι συνδυασμοί φαρμάκων και ραδιοϊσοτόπων, έρχονται συνεχώς στην βιβλιογραφία (Εικ. 162).



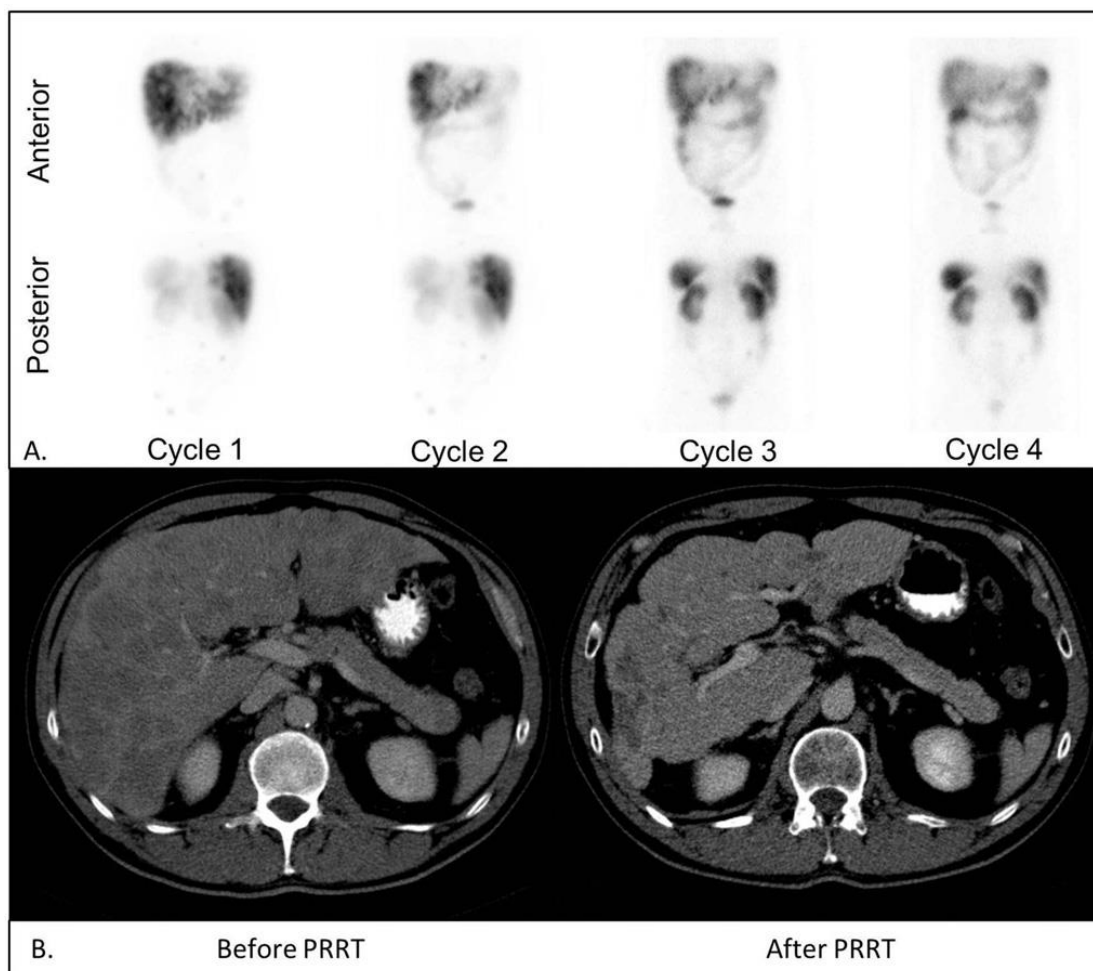
Εικόνα 156: Ο μηχανισμός δράσης της PRRT μέσω υποδοχών σωματοστατίνης (SSRT).



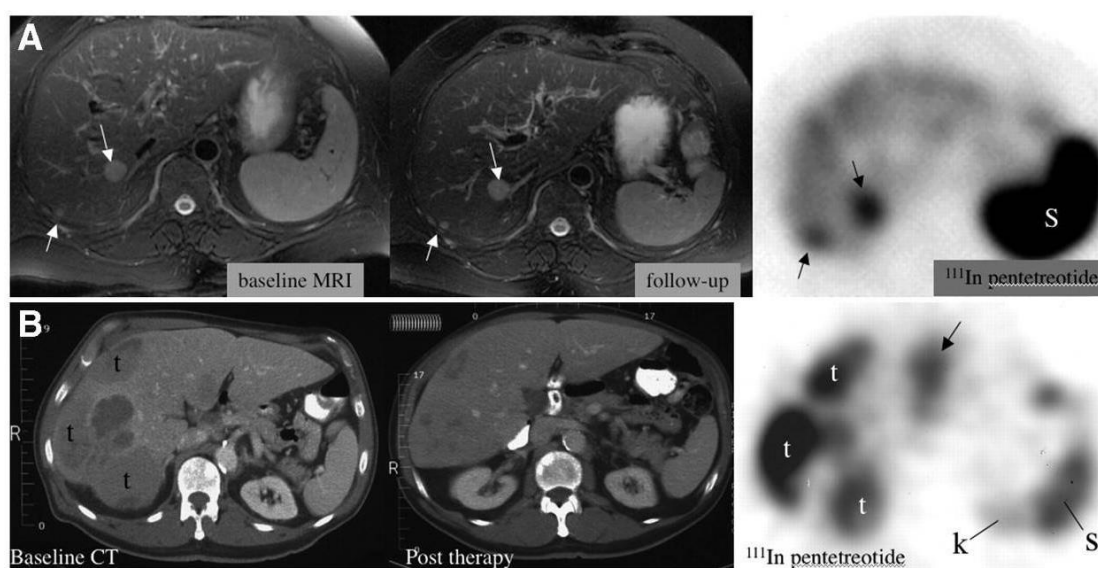
Εικόνα 157: Ο μηχανισμός δράσης του ^{68}Ga -DOTATOC.



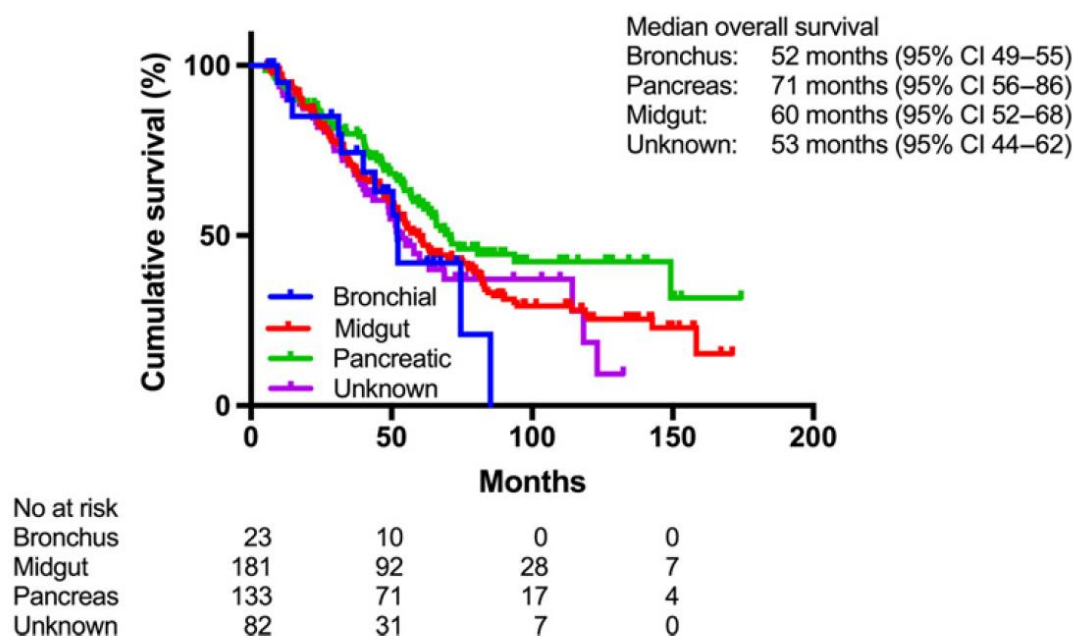
Εικόνα 158: Θεραπεία ενός μεταστατικού NET με PRRT (^{177}Lu -Dota-octreotate radionuclide therapy). Είναι φανερή η ομόκεντρη συρρίκνωση του όγκου και η αυξανόμενη ομοιογένεια της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. Από ²⁸¹.



Εικόνα 159: Α. Εικόνες SRS μετά από κάθε κύκλο PRRT με $7400 \text{ MBq } ^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE σε ασθενή με μεταστατική νόσο ήπατος από GEP-NEN με εμφανή την ελάττωση του φορτίου της ηπατικής νόσου Β. ΑΤ κοιλίας του ασθενούς πριν αρχίσει την θεραπεία με PRRT (αριστερά) και δυο μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (δεξιά). Από ²⁹⁵.

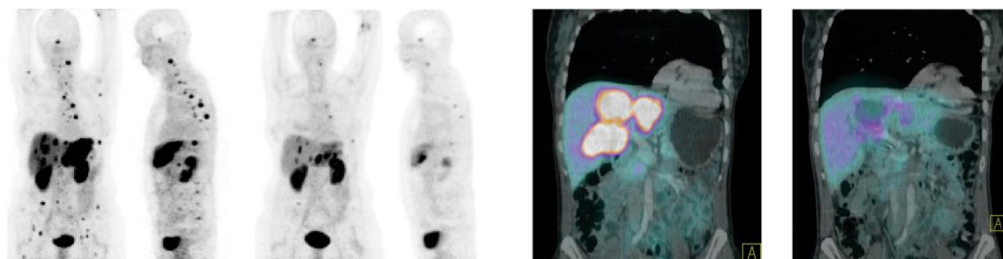


Εικόνα 160: Απεικονίσεις σε ασθενείς με μεταστατικό NET ήπατος πριν και μετά θεραπεία με ^{90}Y -DOTATOC (PRRT) και απεικονίσεις με ^{111}In -pentetreotide scanning. (A) πριν την θεραπεία (baseline) και στο follow-up από ένα ασθενή που είναι ζωντανός 5 έτη μετά την θεραπεία. Αυτές οι εικόνες απεικονίζουν τις δύο από τις 11 ηπατικές μεταστάσεις που ο ασθενής είχε στις πλήρεις εξετάσεις απεικόνισης με (MRI). Το PET-CT με ^{111}In -pentetreotide δεξιά επιδεικνύει σημαντική συγκέντρωση του ραδιενεργού octreotide για τις δύο βλάβες που φαίνεται στην MRI (βέλη). (B) Ανάλογες εικόνες με AT με σημαντική βελτίωση των μεταστάσεων (t). Τα μαύρα βέλη υποδεικνύουν πρόσληψη σε ηπατική μετάσταση που δεν έχει αναδείξει η AT (αξονική Τομογραφία) (S = spleen και K = δηλώνει τον άνω πόλου του αριστερού νεφρού στην εικόνα με το ^{111}In -pentetreotide). Και αυτός ο ασθενής εμφάνισε δραματική κλινική βελτίωση. Από ²⁷¹.



Εικόνα 161: Η διάμεση OS 419 ασθενείς με NETs που έλαβαν ^{177}Lu -DOTATATE ανάλογα με την ανατομική θέση του πρωτοπαθούς όγκου. Εξαιρούνται ασθενείς με hindgut (n <12) και άλλα foregut (n < 12) λόγω μικρού αριθμού. Τροποποιημένη από ²⁸⁹.

Remarkable responses to Bi-213-DOTATOC observed in tumors resistant to previous therapy with Y-90/Lu-177-DOTATOC



Case I: Shrinkage of liver lesions and bone metastases after i.v. therapy with 11 GBq Bi-213-DOTATOC

Case II: Response of multiple liver lesions after i.v. therapy with 14 GBq Bi-213-DOTATOC

Εικόνα 162: Οι εξελίξεις στο τομέα του PRRT είναι πολλές και σημαντικές μια και νέοι συνδυασμοί φαρμάκων και ραδιοϊσοτόπων, εδώ Bi-213-DOTATOC, έρχονται συνεχώς στην βιβλιογραφία. Από 296

Στοχευμένες θεραπείες

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες με φάρμακα όπως το everolimus που στοχεύει την mTOR (mammalian target of rapamycin), και το sunitinib (ένας από το στόματος VEGF αναστολέας της τυροσινικής κινάσης) έχουν περάσει από την φάση των μελετών και είναι σε χρήση στην θεραπεία των ασθενών με προχωρημένη νόσο^{297, 298} αλλά η πλήρης κάλυψη αυτού του θέματος είναι έξω από τις προθέσεις μας και αναπτύσσεται στην προσέγγιση του ενδοκρινολόγου (βλέπε <http://surgery.gr/>).

Αναστολείς της mTOR

Η mTOR είναι μια βασική πρωτεΐνη στην καρκινική ανάπτυξη, στην αγγειογένεση, και τον πολλαπλασιασμό των NETs, και όπως περιγράφεται προηγουμένως, το μονοπάτι της mTOR είναι βασικό στην ανάπτυξη των περισσότερων NETs²⁹⁹. Η mTOR είναι μια κινάση της σερίνης/θρεονίνης, που παίζει ένα κρίσιμο ρόλο στη μεσολάβηση της κυτταρικής ανάπτυξης, στον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και την αγγειογένεση. Το μονοπάτι της mTOR έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι συχνά είναι μεταλλαγμένο σε ασθενείς με pNETs¹⁰. Το everolimus (ή RAD001), είναι ο βασικός ανασταλτικός παράγοντας του μονοπατιού της mTOR μέσω σύνδεσης στο FKBP-12³⁰⁰. Γενικά, το everolimus, είναι ένα από το στόματος ενεργός αναστολέας της rapamycin (mTOR).

Με βάση τη βελτίωση στην ανταπόκριση των NETs και ειδικά στην PFS όταν το everolimus συνδυάζεται με οκτρεοτίδη LAR σε pNETs και καρκινοειδών όγκους γενικά μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας σε μελέτες πρώιμης φάσης^{300, 301}, διάφορες κλινικές μελέτες φάσης III έχουν δείξει δραστηριότητα σε μια διάφορα προχωρημένα NENs.

Το everolimus εκτιμήθηκε αρχικά σε 30 ασθενείς με si-NENs και 30 ακόμα με pNENs που έλαβαν δόσεις των 5 mg ή 10 mg ημερησίως και octreotide LAR. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου ήταν 17% για τα si-NENs και 27% για τα pNENs³⁰⁰.

Εν συνέχεια, η μελέτη RADIANT-2³⁰² (Everolimus and Octreotide in Patients With Advanced Carcinoid Tumor), εκτιμήθηκε ως αρνητική μελέτη μια και είχε πολλά προβλήματα ειδικά στον ακτινολογικό έλεγχο της προόδου της νόσου, μια και φάνηκε από την μελέτη αυτή ότι η απεικόνιση και ερμηνεία ειδικά των αγγειοβριθίων NETs είναι δύσκολη και στερείται τυποποιημένων

κατευθυντήριων οδηγιών. Αυτό είναι ένα τεράστιο θέμα για τα NETs και το είχαμε και πιο πάνω (στην διάγνωση) αναγνωρίσει, και στο οποίο ίσως δώσει λύση μια άλλη μελέτη που είναι ακόμη σε εξέλιξη (pazopanib vs. placebo in nonpancreatic NETs, NCT01841736, A021202, Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Progressive Carcinoid Tumors), που στοχεύει και στην αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, με μια συσχέτική ανάλυση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών των NETs. Επιπλέον, η απεικόνιση των NETs έχει χαρακτηριστεί ως προτεραιότητα από το American College of Radiology Imaging Network και προσπάθειες για την δημιουργία τράπεζας εικόνων NETs από τις κλινικές μελέτες του NCI είναι σε εξέλιξη.

Εν συνεχεία, η τυχαιοποιημένη μελέτη RADIANT-3¹⁰ (Efficacy and Safety of Everolimus [RAD001] Compared to Placebo in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors), έδειξε ότι το everolimus βελτιώνει την διάμεση PFS από 4,6 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε 11 μήνες στο σκέλος της θεραπείας. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης στο βραχίονα του everolimus ήταν 5%, με το φάρμακο να δείχνει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Με βάση την εν λόγω μελέτη, το everolimus εγκρίθηκε από το FDA για τη θεραπεία των προχωρημένων pNETs το 2011.

Η μελέτη RADIANT-4 (Everolimus Plus Best Supportive Care vs. Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors [GI or Lung Origin]) και RADIANT-2^{302, 303}, επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του everolimus στα πρωτοπαθή NENs του πνεύμονα και τα GE-NENs. Στην μελέτη αυτή η PFS ήταν σημαντικά καλύτερη με everolimus σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (11,0 vs. 3,9 μήνες, HR 0,39, 95% CI 0,28-0,54, $p < 0,00001$) και ο αναστολέας της mTOR συσχετίστηκε με μείωση 52% του εκτιμώμενου κινδύνου εξέλιξης της νόσου (HR 0,48, 95% CI 0,35-0,67, $p < 0,00001$)³⁰³. Σε αντίθεση με άλλες δοκιμές, η μελέτη αυτή ήταν πολύ καλά σχεδιασμένη και τα αποτελέσματα της οδήγησαν σε έγκριση του everolimus για τη θεραπεία των προχωρημένων τοπικά ή μεταστατικών, ανεγχείρητων, καλά διαφοροποιημένων, μη λειτουργικών GI NENs και NENs του πνεύμονα.

Γενικά λοιπόν το everolimus μπορεί να συστηθεί σε προχωρημένα GEP-NENs παγκρεατικής και μη προέλευσης σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου (π.χ. si-NENs)⁸⁹. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε si-NENs ή γενικά σε midgut NENs ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης-γραμμής μετά από αποτυχία των SSAs ή/και IFN-α ή PRRT, όπως προτάθηκε από τις μελέτες RADIANT-4.

Η χρήση του everolimus ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης-γραμμής για προχωρημένα si-NENs εξαρτάται επίσης και από άλλα ζητήματα, συμπεριλαμβανομένης της πρόσβασης σε PRRT. Μια ισχυρή έκφραση SSTR είναι αναγκαία για να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα με PRRT, ενώ εκτεταμένη ηπατική ή οστική νόσος, καθώς και μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να περιορίσει τη χρήση της θεραπείας. Ανάλογα και η χρήση του everolimus μπορεί να περιορίζεται από συνοδά νοσήματα, όπως ανεξέλεγκτος διαβήτης ή πνευμονοπάθειες. Έτσι τα ογκολογικά συμβούλια με σωστή πληροφόρηση της κατάστασης του ασθενούς μπορεί να αποφασίζουν για την θεραπεία είτε με everolimus ή PRRT μετά από αποτυχία των SSAs. Λόγω της έλλειψης εγκεκριμένων φαρμάκων στη μεταστατική πνευμονική νόσο από NENs, το everolimus μπορεί να συσταθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε νόσο με εξέλιξη.

Έτσι σε si-NENs το everolimus μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από την αποτυχία των SSAs ή ως τρίτης-γραμμής θεραπεία μετά από αποτυχία της PRRT⁸⁹.

Έτσι, με βάση την αυξημένη PFS που παρατηρήθηκε στις προαναφερθείσες μελέτες, το everolimus είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη θεραπεία για τα προχωρημένα επιδεινούμενα pNETs και τα G1/G2 μη λειτουργικά NENs, γαστρεντερικής ή πνευμονικής προέλευσης³⁰⁴.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με το everolimus είναι: στοματίτιδα, διάρροια, κόπωση και εξάνθημα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες 3-4 βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η στοματίτιδα (7%), αναιμία (6%) και υπεργλυκαιμία (5%). Επιπλέον, το everolimus έχει συσχετιστεί με ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, έστω και σπάνια, όπως η πνευμονίτιδα¹⁰.

Με στόχο την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας του everolimus αυτό συνδυάστηκε με οκτρεοτίδη LAR σε G1/G2 GEP-NENs με τις μελέτες RADIANT-1 και RADIANT-2 κλινικές μελέτες φάσης II, χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία^{301, 302}. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός των everolimus με SSAs δεν συνιστάται σήμερα από την ENETS⁸⁹.

Η αναστολή του μονοπατιού της mTOR οδού έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση άλλων τυροσινικών κινασών, που πιστεύεται ότι είναι ένας μηχανισμός αντίστασης κατά των rapalogs όπως αποκαλούνται γενικά οι αναστολείς της mTOR³⁰⁵. Με στόχο την ενίσχυση των ανταποκρίσεων ή/και βελτίωση ή καθυστέρηση της αντίστασης στην θεραπεία με rapalogs, δοκιμάστηκε ο συνδυασμός αναστολέων της mTOR και bevacizumab σε NETs με αποτέλεσμα βελτιωμένες κλινικές αντιδράσεις και καλύτερη PFS, αλλά υψηλότερες παρενέργειες³⁰⁶⁻³⁰⁸. Ενθαρρυντικά επίσης αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε ασθενείς με pNETs που έλαβαν τους συνδυασμούς everolimus με sorafenib, και Temsirolimus³ με vinorelbine^{4 309, 310}.

Παρά τις ελπιδοφόρες αυτές παρατηρήσεις, τα αποτελέσματα και το προφίλ τοξικότητας εξακολουθούν να αξιολογούνται σε περαιτέρω μελέτες. Ο ρόλος του everolimus σε άλλες θεραπευτικές στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένων των επικουρικών θεραπειών και των θεραπειών συντήρησης στα NENs και ως θεραπεία δεύτερης γραμμή στα NECs, βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση (Εικ. 37).

Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI, Tyrosine Kinase Inhibitors)

Τα NENs συνήθως χαρακτηρίζονται από πλούσια αγγείωση και η υπερέκφραση του VEGF και των υποδοχέων του στα NENs αποτελούν βασικό οδηγό στην διασπορά της νόσου τοπικά και με απομακρυσμένες μεταστάσεις³¹¹, και ως εκ τούτου είναι ένας ελκυστικός στόχος για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Τα pNETs επίσης υπερεκκράζουν υποδοχείς PDGFR (α και β), καθώς επίσης και υποδοχείς Stem cell factor/c-Kit^{312, 313}.

Διάφοροι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, εναντίον του VEGFR, έχουν μελετηθεί σε GEP-NENs. Από αυτές η sunitinib (Sutent) έδειξε τα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα ειδικά στα pNENs^{11, 314, 315}.

Η Sunitinib, ένας από του στόματος TKI, έναντι πολλαπλών στόχων (VEGFR-1, 2, και 3, PDGFRβ, c-Kit, FLT-3 και RET³¹⁶) δοκιμάστηκε με επιτυχία σε μελέτες φάση I και II έναντι προχωρημένων pNETs χωρίς όμως να έχει σαφή επίδραση κατά καρκινοειδών όγκων^{317, 318}. Η sunitinib σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με προχωρημένα καλα διαφοροποιημένα pNENs βελτίωσε την PFS (διάμεση PFS 11,4 vs. 5,5 μήνες, HR 0,42, 95% CI 0,26-0,66, $p < 0,001$)¹¹. Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν στην έγκρισή του φαρμάκου στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη για τους ασθενείς με την επιδεινούμενα, ανεγχείρητα, τοπικά προχωρημένα ή μεταστατικά, καλά-διαφοροποιημένα pNETs³¹⁹. Παρά το γεγονός ότι η άμεση σύγκριση cross-trials θεωρείται ταμπού από στατιστική άποψη, είναι δύσκολο να αγνοήσει τα εντυπωσιακά παρόμοια αποτελέσματα της μελέτης του sunitinib¹¹ και της RADIANT-3 του everolimus¹⁰ στα pNETs. Παρά τους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, οι διάμεσες PFS για τα

³ Temsirolimus, ένας ενδοφλέβια χορηγούμενος αναστολέας της mTOR.

⁴ Vinorelbine (NVB) (Navelbine κλπ.), είναι χημειοθεραπευτικός παράγων κυρίως για τον καρκίνο του μαστού και το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

πειραματικά φάρμακα και το εικονικό φάρμακο (placebo), και στις δυο μελέτες ήταν σχεδόν ταυτόσημες, περίπου 11 και 5 μήνες, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι δύο μελέτες έδειξαν χαμηλό RRs (relative risks) και απέτυχαν να αποδείξει ένα όφελος συνολικής επιβίωσης (OS), που οφείλεται εν μέρει στη σχεδίαση της μελέτης (crossover). Οι λόγοι για αυτές τις ομοιότητες δεν είναι σαφείς, αλλά μπορεί να κανείς αν υποπτευθεί περισσότερο την βιολογία των NETs παρά την θεραπεία¹².

Άλλα TKI φάρμακα όπως η pazopanib, δεν είχαν καλύτερα αποτελέσματα από τα υπάρχοντα (everolimus and sunitinib) και δεν έχουν πάρει έγκριση στην θεραπεία των NENs³²⁰⁻³²².

Η αντίσταση στην sunitinib οδήγησε στην έρευνα και για άλλα TKIs στα NENs. Έτσι, η θεραπεία με axitinib και lenvatinib, δύο TKIs που είναι εγκεκριμένα για την θεραπεία του καρκίνου του νεφρού μετά από πρόοδο νόσου υπό sunitinib και προχωρημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, αντίστοιχα, είναι υπό αξιολόγηση στα προχωρημένα NENs (Εικ. 37).

Σήμερα οι εξελίξεις είναι πολλές και πολλά φάρμακα είναι σε μελέτες όπως:

1. Νέα ανάλογα της σωματοστατίνης: Πασιρεοτίδη (Pasireotide, SOM230) και χειμερικά μόρια όπως η Dorastatin.
2. Αναστολείς της αγγειογένεσης: VEGF-Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor PTK787/ZK, Auto-VEGF (Bevacizumab), Endostatin, Thalidomide.
3. Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, απλοί ή πολλαπλοί: Imatinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib.
4. Αναστολείς της mTOR: Temsirolimus.
5. Άλλα : Tryptophan hydroxylase Inhibitor (που είναι αναστολέας σύνθεσης της σεροτονίνης και έχει χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου και έναντι της διάρροιας, Telotristat Etiprate, LX1606)³²³⁻³²⁵, IGF-1 R antagonists/antibodies, HDAC inhibitors κ.α.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση άλλων στοχευμένων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των bevacizumab, sorafenib, pazopanib ή axitinib σε GEP-NENs. Αυτά τα φάρμακα, καθώς και ξανά η sunitinib (μελέτη SUNLAND) εξετάζονται επί του παρόντος σε τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες, αλλά τα αποτελέσματά τους δεν είναι ακόμα διαθέσιμα και χρήση τους πρέπει να περιοριστεί σε κλινικές μελέτες⁸⁹.

Χημειοθεραπεία

Η συστηματική χημειοθεραπεία για GEP-NENs είναι μια τελευταία επιλογή σε ασθενείς με GEP-NENs και ανεγχείρητες προοδευτικά αυξανόμενες ηπατικές μεταστάσεις και όχι μόνον.

Γενικά, η συστηματική χημειοθεραπεία, με την χρήση διαφόρων κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ., στρεπτοζοτοκίνης, δοξορουβικίνης, 5-φθοριοουρακίλης, σισπλατίνης, ετοποσίδης και δοξορουβικίνης) ενδείκνυται για τους ασθενείς με ανεγχείρητα pNENs, μεταστατικά G2 NENs από το foregut, και G3 NECs οποιασδήποτε τοποθεσίας^{326, 327}. Μέχρι πριν λίγα χρόνια ήταν θεραπεία επιλογής, αλλά ακόμα και σήμερα για λίγους όμως ασθενείς^{3, 328, 329}. Έτσι στα pNENs, σχήματα με βάση την streptozocin με doxorubicin ή/και fluorouracil κυριαρχούσαν με ανταποκρίσεις 30-40%³²⁷ μέσα από πρωτόκολλα που ξεκίνησαν την δεκαετία του 80³³⁰⁻³³⁵.

Μέχρι σήμερα, η συστηματική χημειοθεραπεία έδειξε φτωχά αποτελέσματα για ασθενείς με μεταστατικά G1/G2 GEP-NENs, συνεπώς σε αυτούς τους ασθενείς τα τρέχοντα κυτταροτοξικά σχήματα **δεν** χρησιμοποιούνται συνήθως³.

Ο τύπος της θεραπείας που χρησιμοποιείται εξαρτάται από το grade και την θέση του πρωτοπαθούς όγκου. Υψηλού grade βλάβες, κυρίως από το πάγκρεας (NECs και G3 NETs), είναι δεκτικές στη χημειοθεραπεία (φθοριοουρακίλη, δοξορουβικίνη, και κυρίως στρεπτοζοτοκίνη)³²⁷. Το φορτίο της MNH είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της έκβασης και άμεσα

συσχετίζεται με την επιβίωση³³⁶. Πιθανά προβλήματα περιλαμβάνουν αθροιστικούς κινδύνους νεφροτοξικότητας ή μυελοκαταστολής και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα οφέλη από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για μεταστατικά NENs λεπτού εντέρου είναι περιορισμένα, καθώς αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης έχουμε μόνον στο 35% των ασθενών⁴ και ενδείκνυται κυρίως για ασθενείς με προχωρημένα pNETs και G3 NENs^{5 89} και σε άλλα NENs (πνεύμονα, θύμου αδένα, στομάχου, παχέος εντέρου ή ορθού), και υπό ειδικές συνθήκες π.χ. όταν το Ki-67 είναι σε υψηλό επίπεδο (ανώτερο επίπεδο ενός G2), η νόσος είναι ταχέως εξελισσόμενη ή/και μετά την αποτυχία των άλλων θεραπειών, ή εάν η SSTR απεικόνιση είναι αρνητική³³⁷.

Συνεπώς η χημειοθεραπεία δεν είναι δραστική σε G1/G2 midgut NETs όπως τα si-NENs και **δεν** πρέπει να χρησιμοποιείται μια και η ανταπόκριση είναι πολύ μικρή (< 20%)^{338, 339}. Η χημειοθεραπεία ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεγάλα και ανεγχείρητα pNETs ή G3 NETs³⁴⁰. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε προχωρημένα καλά διαφοροποιημένα G2/G3 NENs που προέρχονται από άλλες αρχικές περιοχές με γρήγορη εξέλιξη (περίπου 6 μήνες) μετά από την αποτυχία άλλων προσεγγίσεων, και ακόμη και σε SSR- NENs και σε NENs με Ki-67 < 20%, αν και δεν υπάρχει ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία υπέρ της χημειοθεραπείας σε μη pNETs, κυρίως λόγω της ετερογένειας των ασθενών και της κακής ποιότητας των μελετών^{341, 342}. Η χρήση της δοξορουβικίνης περιορίζεται από την καρδιοτοξικότητας. Δεν υπάρχει χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής για NENs. Το ίδιο σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις όπου η πρόοδος έχει σημειωθεί μετά από έξι μήνες θεραπείας με φάρμακα πρώτης γραμμής όπως και άλλα σχήματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν³⁴².

Παρόλο που το σχήμα τεμοζολαμίδη/καπεσιταμίνη (temozolomide/capecitabine), που αντικαθιστά σιγά - σιγά το σχήμα STZ/5-FU, κερδίζει σε δημοφιλία^{343, 344}, η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί κατηγορηματικά να συσταθεί, δεδομένου ότι στοιχεία για την temozolomide είναι ακόμα περιορισμένα, όμως παρόλα αυτά το σχήμα είναι εξαιρετικά δημοφιλές μεταξύ των ογκολόγων.

Η χημειοθεραπεία με βάση την temozolomide, ένας από του στόματος παράγοντας αλκυλίωσης που είναι προφάρμακο της δακαρβαζίνης (dacarbazine), θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά προτίμηση σε GEP-NECs με Ki-67 <55%^{89, 345, 346} και τέτοιες μελέτες βρίσκονται ακόμα σε εξέλιξη. Σε αντίθεση με την στρεπτοζοτοκίνη και την δακαρβαζίνη, η temozolomide είναι καλύτερα ανεκτή και μέσα από μικρές μελέτες έχει δείξει ελπιδοφόρα δραστηριότητα στα pNETs ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό³⁴⁷⁻³⁵⁷.

Η χημειοθεραπεία με βάση την temozolomide είναι μια εναλλακτική θεραπευτική αγωγή για pNETs, καθώς έχει αποδεκτά ποσοστά απόκρισης σε αναδρομικές μελέτες (που κυμαίνονται από 15-70%), είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως καπεσιταμίνη, bevacizumab, ή θαλιδομίδα^{354, 357-359}. Η temozolomide έχει επίσης δοκιμαστεί σε συνδυασμό με everolimus δείχνει ένα αποδεκτό προφίλ τοξικότητας³⁴⁹.

Έτσι, σχετικά πρόσφατα η temozolomide σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες έδειξαν σχετικά καλά αποτελέσματα σε τοπικά προχωρημένα ή μεταστατικά pNETs³. Οι Strosberg et al.³⁴⁴ έδειξαν υψηλό ποσοστό μερικής ύφεσης (70%) για μεταστατικά pNENs σε θεραπεία με συνδυασμό τεμοζολαμίδης-καπεσιταμίνης (18-μήνες PFS και 92% OS σε 2 χρόνια) με ένα προφίλ ανεκτής τοξικότητας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS συνιστούν σχήματα βασισμένα στην temozolomide σε G3 pNETs ή σε GEP-NECs με Ki-67 < 55%³⁶⁰.

⁵ Ο όρος G3 NEN συμπεριλαμβάνει όγκους από: (Α) καλά ή μετρίως διαφοροποιημένους όγκους (G1/G2) με Ki-67 > 20% που δεν ταξινομούνται στην ταξινόμηση της WHO 2010 και (Β) μεγάλο- ή μικροκυτταρικούς όγκους με Ki-67 > 20% (βλέπε κατάταξη της WHO 2010).

Η ανεπάρκεια του ενζύμου επιδιόρθωσης του DNA, MGMT, (O6-methylguanine DNA methyltransferase) έχει συσχετιστεί με φτωχότερες αντιδράσεις στην θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες σε άλλες νεοπλασίες, και έχει προταθεί ότι η ελλιπής έκφραση του MGMT στα pNETs μπορεί να εξηγήσει τις ετερογενείς απαντήσεις στην temozolomide ³⁶¹. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ανταπόκριση στο σχήμα τεμοζολαμίδα με καπεσιταμπίνη δεν είχε σχέση με την έκφραση του MGMT και δεν φαίνεται να επηρεάζει την θεραπεία των NENs ³⁶². Ως εκ τούτου, η προβλέψιμη αξία των επιπέδων MGMT στα NENs για την χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση σε pNETs και οι συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι θα το απαντήσουν (Εικ. 37).

Ομοίως, όπως και σε άλλους συμπαγείς όγκους που αντιμετωπίζονται με αντιβολικούς παράγοντες, τα επίπεδα έκφρασης της θυμιδυλικής συνθετάσης (TS, thymidylate synthase) μπορούν να λειτουργήσουν ως αρνητικοί δείκτες πρόβλεψης στην ανταπόκριση στην 5-FU σε καλά διαφοροποιημένα NENs ³⁶³.

Οι οδηγίες της ENETS συστήνουν σχήματα με βάση την οξαλιπλατίνη με 5-FU vs. καπεσιταμπίνη ή temozolomide μόνη ή σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη μετά από την αποτυχία μιας θεραπευτικής αγωγής βασισμένη στην στρεπτοζοτοκίνη. Καμία θεραπευτική αγωγή δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη, αν και τα καλά ποσοστά απόκρισης και η χαμηλή τοξικότητα υποστηρίζουν τη χρήση του σχήματος temozolomide με καπεσιταμπίνη στα pNETs ^{345, 354, 364}.

Σχήματα με βάση την πλατίνη (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη με είτε ετοποσίδη ή ιρινοτεκάνη) είναι η τυπική θεραπεία πρώτης γραμμής για κακά διαφοροποιημένα G3 NECs, αν και η PFS περιορίζεται σε 4-6 μήνες και δεν υπάρχουν σημαντικές βελτιώσεις στην συνολική επιβίωση (OS) ^{360, 365}. Οι απαντήσεις έχουν σχέση με τον δείκτη Ki-67, δεδομένου ότι επίπεδα < 55% συνδέονται με καλύτερη επιβίωση ³⁶⁶.

Μια μελέτη φάσης II που συγκρίνει σισπλατίνη και ετοποσίδη vs. temozolomide και καπεσιταμπίνη ως θεραπείες πρώτης γραμμής σε ανεγχείρητα/μεταστατικά NECs (NCT02595424) και μια μελέτη φάσης III που τυχαιοποιεί ασθενείς για να λαμβάνουν σισπλατίνη και etoposide ή σισπλατίνη και ιρινοτεκάνη ³⁶⁷ θα παράσχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα αυτών των χημικοθεραπευτικών σχημάτων. Με βάση αναδρομική δοκιμές, τα σχήματα FOLFOX ή FOLFIRI, μπορεί να θεωρηθούν ως δεύτερης γραμμής θεραπεία για G3 NECs ^{368, 369}.

Μελέτες που αξιολογούν τα αποτελέσματα διαφόρων νέων μορφών και σειρών χημειοθεραπειών σε προχωρημένα pNETs βρίσκονται σε εξέλιξη (Εικ. 37). Επειδή η δραστηριότητα της temozolomide ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με capecitabine είναι ελπιδοφόρα, μια πολυκεντρική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη στις ΗΠΑ έκλεισε και περιμένουμε αποτελέσματα δυστυχώς όμως μετά το 2023 ([NCT01824875](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01824875), Temozolomide With or With out Capecitabine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors).

Έτσι λοιπόν η συστηματική χημειοθεραπεία **δεν** συνιστάται σε **μη παγκρεατικά NENs**, εκτός από ^{89, 343, 370-372}.

1. G2/G3 NENs (Ki-67 > 15%),
2. Όγκοι που εμφανίζουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά (RECIST πρόοδος νόσου σε 3-6 μήνες) ή
3. Όγκοι που είναι SSTR αρνητικοί.

4. Στα G2/G3 NENs ή στα SSTR αρνητικά, η μετρονομική χημειοθεραπεία ⁶ μπορεί να είναι μια επιλογή επί αποτυχίας άλλων θεραπειών (όπως τοπικοπεριοχική θεραπείες, IFN-α ή everolimus) χρησιμοποιώντας:

- a. temozolomide και/ή capecitabine +/- SSAs, ή
- b. capecitabine + bevacizumab

Στοχευμένα φάρμακα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι υπό αξιολόγηση σε κλινικές μελέτες για G3 NENs ^{128, 373}. Σε περιπτώσεις μεταστατικών NEC G3 ένας συνδυασμός χημειοθεραπείας με cisplatin/etoposide συνιστάται νωρίς, ανεξάρτητα από την τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου ³³². Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία δεύτερης γραμμής για φτωχά διαφοροποιημένο ενδοκρινικό καρκίνωμα (G3 NEC) ⁹⁰.

Σχετικά πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες από την ENETS ^{3, 89, 374-376}, την NANETS ^{79, 297, 298, 377, 378} και το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ^{116, 379-383} συνιστούν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για τους ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα pNETs με μεγάλο φορτίο όγκου, και ταχέως εξελισσόμενη και/ή συμπτωματική νόσο. Χημειοθεραπεία συνιστάται σε αυτό το πλαίσιο, αντί των μοριακών στοχευμένων θεραπειών και των SSAs, λόγω καλύτερων αντικειμενικών ποσοστών ανταπόκρισης και συνεπώς καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων από τη μείωση του φορτίου του όγκου. Χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε ασθενείς με επιδεινούμενα καλά διαφοροποιημένα NETs (G1/G2), μη παγκρεατικής προέλευσης στους οποίους δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν αντικειμενική ακτινολογική ανταπόκριση, ούτε βελτίωση της PFS και OS.

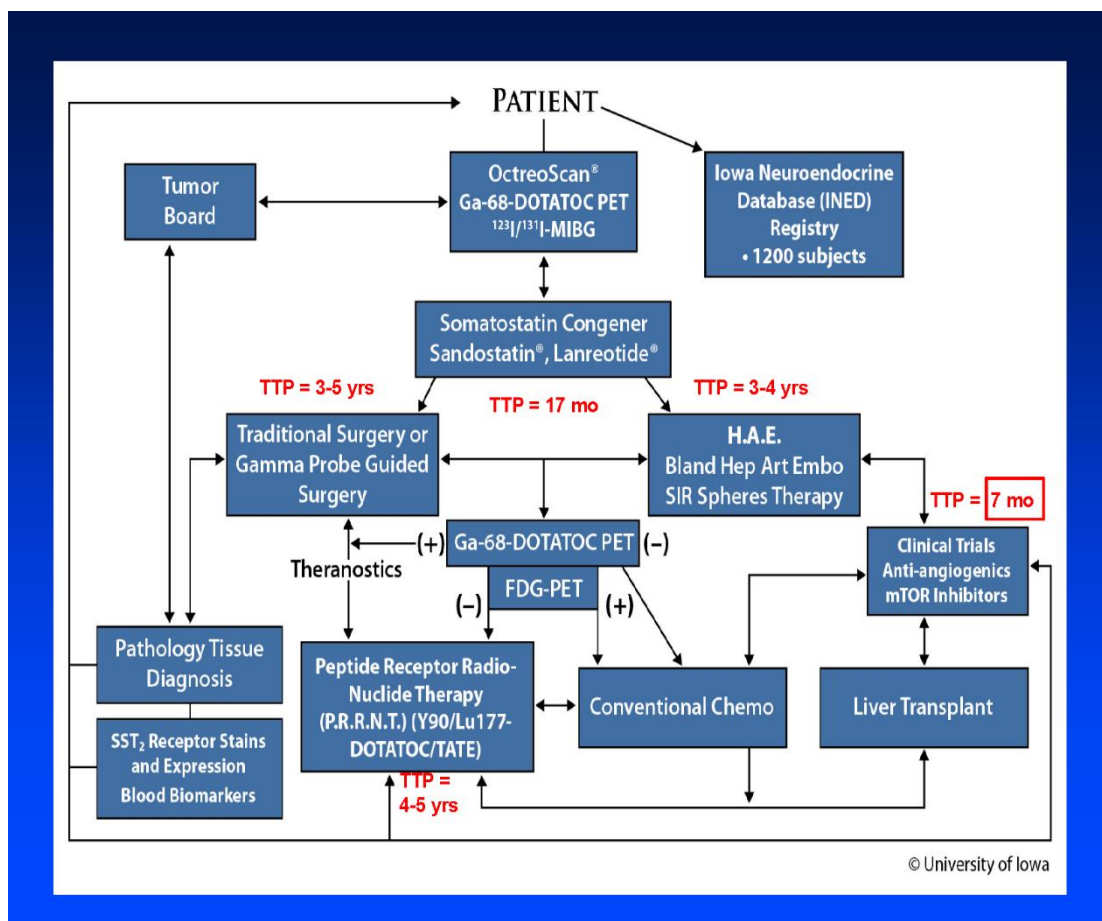
Συνοψίζοντας την θεραπεία των GEP-NENs, παραθέτουμε εάν ακόμη αλγόριθμο θεραπείας των NETs όπως αυτός από το University of Iowa. (Εικ. 163) και της Πολωνικής Εταιρείας Νευροενδοκρινών όγκων (Polish Network of Neuroendocrine Tumors) (Εικ. 164) και από το NCCN ³⁸³ (Εικ. 165).

Ανοσοθεραπεία

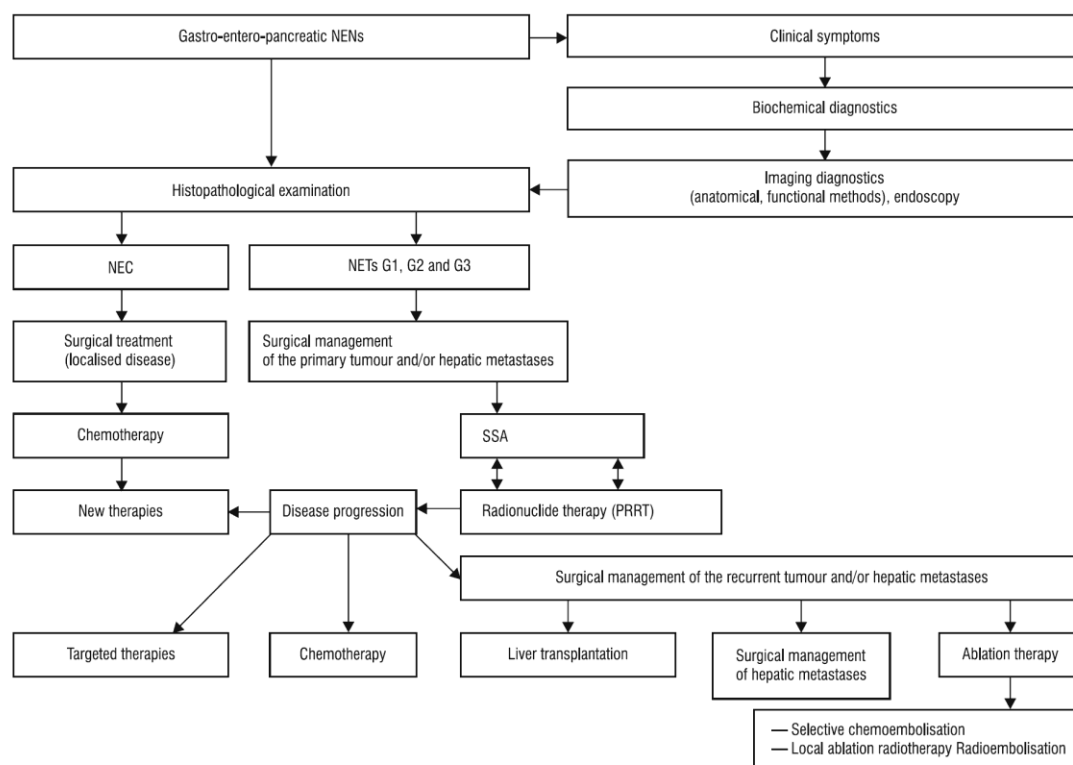
Anti-PD-L1 και Anti-CTLA4 παράγοντες έχουν δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα στο μελάνωμα, σε όγκους του πνεύμονα, και ουροθηλιακούς όγκους, καθώς και άλλους τύπους όγκων, και η ανοσοθεραπεία είναι πλέον ο ακρογωνιαίος λίθος στη στρατηγική θεραπείας για αυτές τις νεοπλασίες.

Αν και NENs δεν χαρακτηρίζονται ως όγκοι με ένα υψηλό φορτίο μεταλλάξεων, Τ λεμφοκύτταρα έναντι των όγκων (TILs, tumor-infiltrating lymphocytes) έχουν περιγραφεί σε αυτές τις νεοπλασίες ^{215, 384}. Από την άλλη πλευρά, ο μηχανισμός δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2B δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και έχει προταθεί ότι μια από τα αντικαρκινικές επιδράσεις της θα μπορούσε να ασκηθεί μέσω της διέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων ³⁸⁴. Προηγούμενα στοιχεία οδήγησαν στην υπόθεση ότι η ανοσοθεραπεία θα μπορούσε να δράσει στα ανθεκτικά NENs, και σε πιο επιθετικούς όγκους, όπου η πιθανότητα της διαφυγής του ανοσοποιητικού είναι υψηλότερη. Έτσι, ο συνδυασμός των tremelimumab και durvalumab σε G1/G2 GEP NENs καλά και μετρίως διαφοροποιημένα NENs των πνευμόνων και G3 NECs είναι επί του παρόντος υπό αξιολόγηση ([NCT03095274](#)) (Εικ. 37).

⁶ Η μετρονομική χημειοθεραπεία είναι ένας νέος τρόπος τακτικής (π.χ. κάθε ημέρα ή κάθε 3 ημέρες) χορήγησης χαμηλών δόσεων χημικοθεραπευτικών που στοχεύουν πρωτίστως την αγγείωση των όγκων.



Εικόνα 163: Αλγόριθμος θεραπείας των NETs Από το University of Iowa.



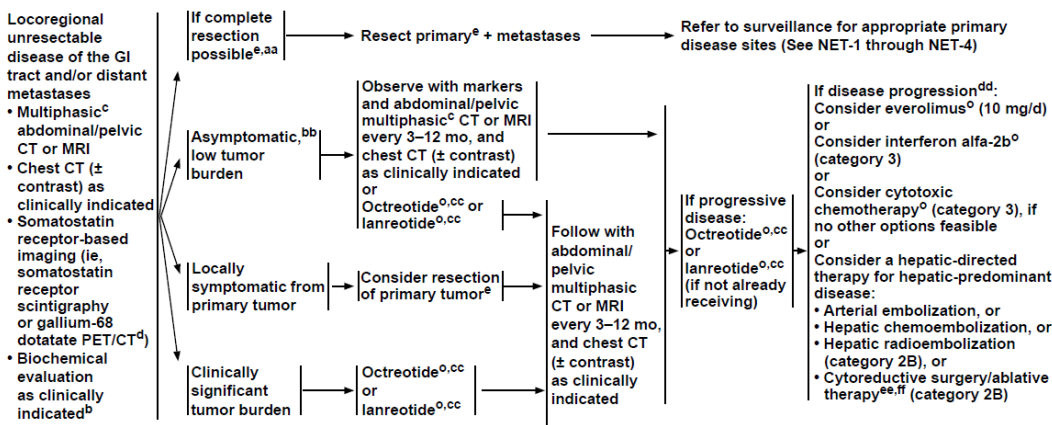
Εικόνα 164: Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης των GEP-NENs. Από ^{98, 385}.

MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL UNRESECTABLE DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES^c

GASTROINTESTINAL TRACT

EVALUATION^{b,c}

TREATMENT^c



^bSee Principles of Biochemical Testing (NE-B).

^cMultiphasic imaging studies are performed with contrast.

^dPET/CT of skull base to mid-thigh.

^eSee Surgical Principles for Management of Neuroendocrine Tumors (NE-C).

^{aa}See Principles of Systemic Anti-Tumor Therapy (NE-D).

^{bb}Noncurative debulking surgery might be considered in select cases.

^{cc}Resection of a small asymptomatic (relatively stable) primary in the presence of unresectable metastatic disease is not indicated.

^{cc}Treatment with octreotide or lanreotide will likely only benefit those patients who are somatostatin receptor positive.

^{dd}If disease progression, treatment with octreotide or lanreotide may be continued in combination with any of the subsequent options.

^{ee}Includes ablative techniques such as radiofrequency, microwave, and cryotherapy. There are no randomized clinical trials and prospective data for these interventions are limited. However, data on the use of these interventions are emerging.

^{ff}Only if near complete resection can be achieved.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2017, 06/13/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NET-9

Εικόνα 165: Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης των GEP-NENs σε μη εξαιρέσιμα NETs τοπικά ή/και με ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Από ³⁸³.

NETs από άγνωστη πρωτοπαθή εστία (NETs CUP)

Η ταυτοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου σε μεταστατικά NENs είναι πρόκληση, λόγω της μη ειδικής ιστολογικής εμφάνισης των μεταστάσεων και του ανοσοφαινότυπου των, παρόλες τις πιο σύγχρονες μεθόδους ανοσοϊστοχημείας ³⁴. Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας (CUP), αντιπροσωπεύουν το 10-20% όλων των NENs και παρουσιάζονται τις περισσότερες φορές ως ηπατικές μεταστάσεις ^{61, 386}. Οι συνήθεις πρωτοπαθείς εστίες σε CUP τελικά ανευρίσκονται να είναι στο λεπτό έντερο και το πάγκρεας και λιγότερο σε άλλες θέσεις στο πεπτικό όπως το ορθό, τον στόμαχο, τα εξωηπατικά χοληφόρα και αλλαχού. Τα πραγματικά CUP είναι μόνον 12% και διάφορες μελέτες συστήνουν πρώιμη χειρουργική διερεύνηση ^{3, 4, 34, 89, 210, 386-395}.

Η ταυτοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου έχει επιπτώσεις στην θεραπευτική διαχείριση των καλά διαφοροποιημένων NENs τόσο χειρουργικά όσο και σε σχέση με την στοχευμένη συντηρητική θεραπεία ^{10, 11, 24, 298, 317, 396}. Αντίθετα, όλα τα μεταστατικά κακά διαφοροποιημένα NECs (poorly differentiated neuroendocrine carcinomas, PDNECs) αντιμετωπίζονται με συστηματική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη και ετοποσίδη ή ιρινοτεκάνη), ανεξάρτητα από την ανατομική θέση προέλευσης μέσα στο πεπτικό σύστημα ³⁹⁷.

Όταν τελικά δεν είναι δυνατή η αναγνώριση της πρωτοπαθούς εστίας, οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι αντιμετωπίζονται γενικά σύμφωνα με την εικαζόμενη επιθετικότητα του όγκου όπως καθορίζεται από το στάδιο, το grade και άλλους κλινικούς παράγοντες, όπως οι ακτινολογικές (λειτουργικές) πληροφορίες για τον μεταβολισμό του όγκου ^{397, 398}.

Οι προσπάθειες ανίχνευσης γονιδίων με προηγμένη ανοσοϊστοχημεία και έτσι ταυτοποίησης της προέλευσης των όγκων αυτών (Εικ. 166) είναι σημαντικές τελευταία, με ανοσοϊστοχημικά panels όπως τα CDX-2 (caudal type homeobox 2), PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox 1), NESP-55 (neuroendocrine secretory protein 55), TTF-1 (thyroid transcription factor 1), PAX8 (paired box 8), islet 1 (insulin gene enhancer binding protein Isl-1), PR (progesterone receptor) και PrAP (prostatic acid phosphatase). Το πρόβλημα είναι ότι αυτές οι χρώσεις έχουν πολύ καλή λογική αλλά επικαλύπτονται στην ειδικότητα τους και έτσι συνδυασμοί χρώσεων μπορούν να μας βοηθήσουν όπως γίνεται στα pNETs με συνδυασμούς χρώσεων όπως οι PAX8, NESP55, islet 1 και PDX1 που όταν είναι θετικές υποδηλώνουν παγκρεατική προέλευση των μεταστάσεων (pNET). Η θετικότητα στις χρώσεις του TTF1 υποδηλοί προέλευση από τον πνεύμονα και η θετικότητα στην CDX2 προέλευση από το midgut³⁹⁹⁻⁴⁰³. Ανάλογες τεχνικές χρησιμοποιούμε και για άλλους νευροενδοκρινείς όγκους όπως τα small- και large-cell NECs και άλλα NENs και φυσικά οι μοριακές τεχνικές όπως η reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) (92-gene assay), η Fluorescence in-situ hybridization (FISH) για το ALT (alternative lengthening of telomeres) μας βοηθούν περαιτέρω για την ανίχνευση της πρωτοπαθούς εστίας των μεταστατικών αυτών NETs¹⁸.

Η διαφορά στο grade (κυρίως Ki-67) μεταξύ πρωτογενών και μεταστατικών αλλοιώσεων έχει αναφερθεί σε έως και στο 55% των περιπτώσεων⁴⁰⁴. Η αύξηση του grade της μεταστατικής ηπατικής νόσου συνδέεται με φτωχότερες επιβιώσεις και ως εκ τούτου, ο Ki-67 και ο μιτωτικός δείκτης (MC) θα πρέπει να αξιολογούνται στις μεταστάσεις για προγνωστικούς λόγους αλλά και για καθορισμό της θεραπείας²¹⁰. Οι Yang et al. αξιολόγησαν κατά πόσον η βιοψία που λαμβάνεται από ηπατικές μεταστάσεις στα GEP NENs επηρεάζει την τελική κατάταξη του grade και η μελέτη τους ανέδειξε ότι υπάρχει σημαντική ενδομεταστατική ετερογένεια στο Ki-67, επαρκής για την αλλαγή από G1 σε G2 στο περίπου 50% των περιπτώσεων⁴⁰⁵, όμως αυτό. Παρά τα ευρήματα αυτά, οι αλλαγές στο grade που βασίζονται στην ποσότητα του παρόντος για την αξιολόγηση ιστού (ένα πλακίδιο η περισσότερα κλπ.), δεν επηρέασε την πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών στις αρχικές ομάδες. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η Ki-67 χρώση του ήπατος σε βιοψίες πυρήνα είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση του Ki-67, και ως εκ τούτου για την βαθμολόγηση του grade στα μεταστατικά NENs.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι επί του παρόντος, συνιστάται τα μεταστατικά NENs να βαθμονομούνται (grading) σύμφωνα με το σύστημα της WHO 2010⁴⁰⁶ για τα GEP-NENs προέλευσης από το πεπτικό (GE) και το σύστημα της WHO του 2017⁴⁰⁷ για τους όγκους της παγκρεατική προέλευσης (pNENs), με τη συμπερίληψη της μορφολογίας τους, π.χ., καλά διαφοροποιημένα, και τη χρήση του όρου «νεοπλασία = neoplasm» ή «όγκος = tumor», και να δίνουμε τον όρο «νευροενδοκρινικό καρκίνωμα» για τα κακώς διαφοροποιημένα NEC του τύπου των μικρών ή μεγάλων κυττάρων (small ή large cell-type).

Εάν οι μεταστάσεις στο τέλος παραμένουν άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας παρά την εφαρμογή των κλινικών πληροφοριών, της ανοσοϊστοχημικής και μοριακής ανάλυσης, ο μιτωτικός δείκτης (MC), και ο Ki-67 δείκτης πολλαπλασιασμού είναι οι παράγοντες που θα καθορίσουν και την θεραπεία του ασθενούς, μεταξύ και άλλων όπως ο αριθμός και το μέγεθος των μεταστάσεων (μεγαλύτερη διάμετρος) φυσικά το ποσοστό του ήπατος που έχει προσβληθεί⁴⁰⁸.

Percentage of well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP NENs) showing expression of various immunohistochemical markers

Site	CDX2	PAX8	Islet 1	NESP55	PDX1	PR	PrAP	TTF1
Stomach	14–17%	8–20%	–	0%	70%	–	20%	0%
Duodenum	31–75%	79–100%	92%	0%	84–100%	0%	–	0%
Ileum/jejunum	90–100%	0% (ileum)	3% (ileum)	0% (ileum)	0%	0%	20%	0% (ileum)
Appendix	83–100%	8–21%	17%	0%	54%	–	20%	0%
Colon	–	–	–	–	–	0%	–	–
Rectum	0–33%	58–85%	86%	8%	17%	0%	82%	0%
Pancreas	16–30%	55–69%	70–82%	56–74%	54–100%	58%	–	0%
Lung	0–3%	0–17%	12%	5%	0–10%	29%	–	32–57%

CDX2, caudal type homeobox 2; PAX8, paired box 8; NESP55, neuroendocrine secretory protein 55; PDX1, pancreatic and duodenal homeobox 1; PR, progesterone receptor; PrAP, prostate acid phosphatase; TTF1, thyroid transcription factor 1.

Εικόνα 166: Διάφορες ανοσοϊστοχημικές χρώσεις ανάλογα με την ανατομική θέση της πρωτοπαθούς εστίας. Από ¹⁸.

Σύντομη σύνοψη θεραπειών

Για τους εντοπισμένους όγκους, η χειρουργική επέμβαση παραμένει η κύρια και σημαντικότερη θεραπευτική επιλογή, αν και υπάρχει κάποια συζήτηση σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση vs. επιτήρηση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ή εκείνους με MEN-1/ZES και pNETs < 2 cm σε διάμετρο, χωρίς στοιχεία τοπικοπεριοχικής ή μεταστατικής επέκτασης ¹⁸⁻²¹.

Η χειρουργική εξαίρεση ακόμη και για τις τοπικά προχωρημένες περιπτώσεις και εκείνες με MNH αυξάνει την επιβίωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα στα ενδοαυλικά NENs, που οδηγούν σε απόφραξη του εντέρου, ισχαιμία ή διάτρηση σε περίπου 30% των περιπτώσεων ^{18, 22}.

Η ενδοσκοπική θεραπεία για μικρούς (< 1 cm) όγκους με ευνοϊκά χαρακτηριστικά, π.χ. χωρίς διήθηση του μυϊκού χιτώνα, είναι κατάλληλη για κάποια NENs, όπως τα τύπου 1 γαστρικά ECL NENs (gNENs), τα δωδεκαδακτυλικά (dNENs) και αυτά του παχέος εντέρου και του ορθού (cNENs και rNENs) ^{23, 24}. Για ασθενείς με ανεγχείρητες μεταστάσεις, η συντηρητική θεραπεία με SSAs (οκτρεοτίδη, λανρεοτίδη) είναι μια αρχική επιλογή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ορμόνες και για τη μείωση του φορτίου του όγκου ⁹. Προχωρημένα καλά διαφοροποιημένα pNETs με ένα Ki-67 PI ≥ 5% συνδέονται με κακή απάντηση σε SSAs ⁴⁰⁹.

Η χειρουργική θεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων είναι η βασική προσέγγιση σε αυτούς τους ασθενείς. Όμως μια μεγάλη πλειοψηφία αυτών δεν είναι κατάλληλη για χειρουργική αντιμετώπιση. Έτσι Για ασθενείς με ανεγχείρητες μεταστάσεις, η παρηγορική θεραπεία με SSAs (οκτρεοτίδη, λανρεοτίδη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων και για τη μείωση της επιβάρυνσης του όγκου ⁹ προχωρημένα όμως καλά διαφοροποιημένα pNENs με ένα Ki-67 ≥ 5-10% σχετίζονται με κακή ανταπόκριση στα SSAs ⁴⁰⁹ παρόλο που αυτό δεν συμβαίνει γενικά στα καλά διαφοροποιημένα GI-NETs ⁴¹⁰.

Οι στοχευμένες θεραπείες με αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) όπως η sunitinib και το ειδικά το everolimus (αναστολέας του μονοπατιού της mTOR) και άλλα rapalogs, έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) σε ασθενείς με προχωρημένα pNENs αλλά όχι si-NENs και σε άλλα midgut NENs ^{10, 11, 302, 317, 396}, και γενικά θεωρούνται η κύρια θεραπεία των προχωρημένων καλά διαφοροποιημένων NETs ²¹⁵.

Το μονοπάτι της mTOR διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ογκογένεση των NETs. Αν και οι δείκτες CgA και NSE έχουν προταθεί ως προγνωστικοί βιοδείκτες για την απάντηση στο everolimus, μεταξύ πολλών άλλων, δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να συστηθεί η αξιολόγησή τους πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας²¹⁵. Εκτός από τις γνωστές μεταλλάξεις, μια πρόσφατη μελέτη από τους Scarpa et al., έχει διευρύνει τον κατάλογο των πιθανών παραγόντων (γονίδια κλπ.) στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της mTOR σε pNETs, όπως είναι τα DEPDC5, ESWR1 και ο συνδέτης του υποδοχέα RET, PSPN⁴¹¹.

Ο κεντρικός ρόλος των VEGF, VEGFR, PDGFR και c-Kit στην ογκογένεση των NETs οδήγησε στη δοκιμή και την έγκριση του TKI, sunitinib^{215, 317}. Άλλες μελέτες με SNPs σε ELK3 και άλλα γονίδια που εμπλέκονται στην αγγειογένεση (π.χ. PTGER2) σε si-NENs υποστηρίζουν τον ρόλο των αναστολέων της αγγειογένεσης στη θεραπεία αυτών των νεοπλασμάτων^{412, 413}. Η αποτελεσματικότητα άλλων TKIs όπως τα axitinib και lenvatinib στην θεραπευτική των NETs αναμένονται μέσα από διάφορες μελέτες εν εξελίξει²¹⁵.

Άλλοι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης με δραστηριότητα κατά του VEGFR, όπως η sorafenib και η pazopanib και το VEGF μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, έχουν αξιολογηθεί σε pNENs με αντικειμενική απόκριση και μερικό ποσοστό απόκρισης στο 11-29% και 9% των ασθενών, αντίστοιχα³⁹⁶.

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, αντιμεταβολίτες και παράγωγα πλατίνας χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Φαίνεται ότι τα παράγωγα πλατίνας είναι πιο αποτελεσματικά σε όγκους με ένα Ki-67 > 55%^{18, 366}. Ηπατικές μεταστάσεις ακατάλληλες για εκτομή μπορεί να αντιμετωπίζονται με επεμβατικές και τοπικές liver directed therapies όπως RFA, MWA, TACE, TAE, SIRT κλπ. και φυσικά με PRRT^{18, 22}.

Η θεραπεία με PRRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από αποτυχία της συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας σε προχωρημένα GEP-NETs, προσφέροντας σταθεροποίηση της νόσου στο 60% και μερική ανταπόκριση στο 20%^{18, 272, 278, 284, 414}.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης ήπατος είναι αμφιλεγόμενος, με μια αναφερόμενη συνολική 5-ετή επιβίωση στο 45%, που αυξάνεται σε 66% για τους ασθενείς χωρίς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (προηγούμενη εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση στην άνω κοιλιακή χώρα, πρωτοπαθή δωδεκαδακτυλικά ή παγκρεατικά NENs και ηπατομεγαλία)⁴¹⁵.

Οι τεχνολογίες omics (π.χ. radiomics proteomics κλπ.), έχουν αυξήσει δραματικά την κατανόηση της παθογένειας των NENs και συνέβαλαν στον καλύτερο ορισμό του μοριακού τοπίου αυτών. Η ετερογένεια των NENs παρουσιάζει μυριάδες αλλοιώσεις, που υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη των μοριακών συστημάτων ταξινόμησης είναι απόλυτα αναγκαία και υποστηρίζει την εξατομικευμένη θεραπεία ως μια πιο κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Έτσι, ο αναδυόμενος ρόλος των επιγενετικών αλλοιώσεων και της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης κάνει στοχευμένες θεραπείες με φάρμακα, όπως οι αναστολείς της μεθυλίωσης και αποακετυλίωσης του DNA ελκυστικές θεραπευτικές επιλογές²¹⁵.

Η επιθετικότητα των NECs και τα πενιχρά θεραπευτικά αποτελέσματα σε αυτή την υποομάδα τονίζουν την ανάγκη για προσπάθειες εξεύρεσης πιο αποτελεσματικών συνδυασμένων θεραπειών με ένα αποδεκτό προφίλ τοξικότητας. Ενθαρρυντικά, φαίνεται ότι το BRAF έχει αναδειχθεί ως βιοδείκτης αυτών των νεοπλασμάτων και είναι ένας στόχος με πιθανές θεραπευτικές επιπτώσεις σε NECs²¹⁵. Η διευρυνόμενη μοριακή εικόνα των NENs αυξάνει τις τρέχουσες και μελλοντικές επιλογές μας για πιο ειδικές στοχευμένες θεραπείες.

Καθηγητής Χειρουργικής
Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ
ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα
www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

1. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery* 2011; 149(2):209-20.
2. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(4):1083-97.
3. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):157-76.
4. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):47-62.
5. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, et al. Endocrine tumors of the ileum: factors correlated with survival. *Neuroendocrinology* 2006; 83(5-6):380-6.
6. Yu R. Chapter 150 - Neuroendocrine tumor syndromes. *Endocrinology: adult and pediatric* 2016:2606-2614.
7. Ro C, Chai W, Yu VE, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer* 2013; 32(6):312-24.
8. 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.
9. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
10. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.
11. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):501-13.
12. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol* 2015; 33(16):1855-63.
13. Norlen O, Hessman O, Stalberg P, et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World J Surg* 2010; 34(6):1361-7.
14. Wagnetz U, Jaskolka J, Yang P, et al. Acute ischemic cholecystitis after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: incidence and clinical outcome. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34(3):348-53.
15. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8):1310-6.
16. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(8):704-10.
17. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg* 2010; 251(2):307-10.
18. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology* 2018; 72(1):153-167.
19. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1621-7.
20. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4784-9.

21. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl):1807-43.
22. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy--A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98:264-74.
23. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39(6):735-52.
24. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas* 2010; 39(6):767-74.
25. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30(5):654-62; discussion 663-4.
26. O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1994; 18(4):488-93; discussion 493-4.
27. de Wilde RF, Edil BH, Hruban RH, et al. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(4):199-208.
28. Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(36):4515-8.
29. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007; 142(6):814-8; discussion 818 e1-2.
30. Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5):1069-89.
31. De Palma GD, Masone S, Siciliano S, et al. Endocrine carcinoma of the major papilla: report of two cases and review of the literature. *Surg Oncol* 2010; 19(4):235-42.
32. Klein A, Clemens J, Cameron J. Periampullary neoplasms in von Recklinghausen's disease. *Surgery* 1989; 106(5):815-9.
33. Makhoulouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer* 1999; 85(6):1241-9.
34. Yang K, Yun SP, Kim S, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of neuroendocrine tumors of ampulla of Vater. *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1):70.
35. Diaz Diaz D, Ibarrola C, Gomez Sanz R, et al. Neuroendocrine tumor of the pancreas in a patient with tuberous sclerosis: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012; 20(4):390-5.
36. Larson AM, Hedgire SS, Deshpande V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet* 2012; 82(6):558-63.
37. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3):439-49.
38. Corey B, Chen H. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *Surg Clin North Am* 2017; 97(2):333-343.
39. Kim BS, Oh ST, Yook JH, et al. Typical carcinoids and neuroendocrine carcinomas of the stomach: differing clinical courses and prognoses. *Am J Surg* 2010; 200(3):328-33.
40. Furukori M, Imai K, Karasaki H, et al. Clinicopathological features of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20(47):17949-54.
41. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor Size Correlates with Malignancy in Non-Functioning Pancreatic Endocrine Tumor. Vol. 150, 2011.
42. Bar-Moshe Y, Mazeh H, Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: Surgery or observation? *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9(4):153-161.

43. Jung JG, Lee KT, Woo YS, et al. Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(26):e983.
44. Franchi G, Manzoni MF. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumors: a new "must"? *Gland Surg* 2014; 3(4):219-21.
45. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery* 2016; 159(3):901-7.
46. Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. EUS-FNA predicts 5-year survival in pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(5):907-14.
47. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* 2009; 250(2):407-16.
48. Wang Y, Chen ZE, Yaghami V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33(5):1071-9.
49. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(6):858-64.
50. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006; 244(1):61-70.
51. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2013; 257(2):308-14.
52. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2005; 242(6):757-64, discussion 764-6.
53. Davi MV, Boninsegna L, Dalle Carbonare L, et al. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology* 2011; 94(1):58-65.
54. Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17(10):1343-53.
55. Giudici F, Cavalli T, Giusti F, et al. Natural History of MEN1 GEP-NET: Single-Center Experience After a Long Follow-Up. *World J Surg* 2017; 41(9):2312-2323.
56. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234(4):495-505; discussion 505-6.
57. van Leeuwen RS, de Laat JM, Pieterman CRC, et al. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10):T179-T193.
58. Dreijerink KMA, Groner AC, Vos ESM, et al. Enhancer-Mediated Oncogenic Function of the Menin Tumor Suppressor in Breast Cancer. *Cell Rep* 2017; 18(10):2359-2372.
59. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, et al. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 2014; 371(6):583-4.
60. Belghiti J, Gaujoux S, Figueiredo M, et al. Place of Surgical Resection in the Treatment Strategy for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. In: Raymond E, Faivre S, Ruszniewski P, eds. *Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Digestive Tract*. Paris: Springer Paris; 2014:pp. 77-93.
61. 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.

62. Solcia E, Fiocca R, Rindi G, et al. The pathology of the gastrointestinal endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(4):795-821.
63. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(4):1083-92.
64. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg* 2008; 247(3):490-500.
65. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4):813-29.
66. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):29-37.
67. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):231-42.
68. McKenzie S, Lee W, Artinyan A, et al. Surgical resection and multidisciplinary care for primary and metastatic pancreatic islet cell carcinomas. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(11):1796-803.
69. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133(4):375-82.
70. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4):572-81.
71. Fendrich V, Langer P, Celik I, et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 2006; 244(6):845-51; discussion 852-3.
72. Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245(2):273-81.
73. Yang M, Zeng L, Zhang Y, et al. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(22):e94.
74. Crippa S, Partelli S, Bassi C, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in neuroendocrine carcinomas of the pancreas: Morphology matters. *Surgery* 2016; 159(3):862-71.
75. Haugvik SP, Janson ET, Osterlund P, et al. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5):1721-8.
76. Gaikwad V, Patkar S, Barreto SG, et al. Outcomes of 101 Consecutive Surgical Resections of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (GEPNETs) at Tata Memorial Hospital: a Referral Bias for Nonfunctional Duodenopancreatic Tumours and the Need for Greater Awareness of GEPNETs as a Distinct Entity. *Indian J Surg* 2017; 79(3):226-233.
77. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009; 115(4):741-51.
78. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Jr., et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(9):855-62.
79. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017; 46(6):715-731.
80. Grønbech JE, Søreide O, Bergan A. The Role of Resective Surgery in the Treatment of the Carcinoid Syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 27(6):433-437.

81. Han SL, Cheng J, Zhou HZ, et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(12):1527-32.
82. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002; 26(8):991-7.
83. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 98(11):1617-24.
84. Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001; 129(2):170-5.
85. Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111(1):48-54.
86. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12(6):361-79.
87. Guo J, Zhang Q, Bi X, et al. Systematic review of resecting primary tumor in MNETs patients with unresectable liver metastases. *Oncotarget* 2017; 8(10):17396-17405.
88. Conemans EB, Nell S, Pieterman CRC, et al. Prognostic Factors for Survival of Men1 Patients with Duodenopancreatic Tumors Metastatic to the Liver: Results from the Dmsg. *Endocr Pract* 2017; 23(6):641-648.
89. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):172-85.
90. Cavalcoli F, Rausa E, Conte D, et al. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? *World J Gastroenterol* 2017; 23(15):2640-2650.
91. Zappa M, Sibert A, Abdel-Rehim M, et al. Liver-Directed Therapies in Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, eds. *Neuroendocrine Tumours*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:pp. 475-489.
92. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4):432-45.
93. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):70-8.
94. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013; 268(2):390-9.
95. Berzaczky D, Giraudo C, Haug AR, et al. Whole-Body 68Ga-DOTANOC PET/MRI Versus 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study in 28 Patients. *Clin Nucl Med* 2017; 42(9):669-674.
96. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007; 96(1):49-55.
97. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(12):2273-82.
98. Kos-Kudla B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68(2):79-110.
99. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47(4):460-6.
100. Reddy SK, Clary BM. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am* 2010; 90(4):853-61.

101. Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, et al. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol* 2013; 2013:235040.
102. Spolverato G, Bagante F, Aldrighetti L, et al. Neuroendocrine Liver Metastasis: Prognostic Implications of Primary Tumor Site on Patients Undergoing Curative Intent Liver Surgery. *J Gastrointest Surg* 2017; 21(12):2039-2047.
103. Fitzgerald TL, Mosquera C, Lea CS, et al. Primary Site Predicts Grade for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Am Surg* 2017; 83(7):799-803.
104. Felekouras E. NENs (NETs) του λεπτού εντέρου (si-NENs) 2017. Available at: <http://surgery.gr/surgeries/felekouras/e-book/responsive/nens-nets-tou-leptoy-enterou-si-nens-proigoumeni-onomasia-karkinoeidi-carcinoids-2>.
105. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD007060.
106. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, et al. Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(3):977-90.
107. Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Gland Surg* 2014; 3(4):243-51.
108. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12):3129-36.
109. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(11):2045-55.
110. Du S, Ni J, Weng L, et al. Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases from Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(34):e1429.
111. Moris D, Dimitrokallis N, Oikonomou D, et al. Less is more: salvageability as the new creed in surgery of colorectal liver metastatic disease. *J BUON* 2016; 21(6):1562-1563.
112. Moris D, Dimitroulis D, Vernadakis S, et al. Parenchymal-sparing Hepatectomy as the New Doctrine in the Treatment of Liver-metastatic Colorectal Disease: Beyond Oncological Outcomes. *Anticancer Res* 2017; 37(1):9-14.
113. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2017; 21(6):1076-1085.
114. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery* 2016; 159(1):320-33.
115. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008; 247(4):659-65.
116. Rossi RE, Massironi S, Spampatti MP, et al. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(10):1981-92.
117. Martella L, Bertozzi S, Londero AP, et al. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(31):e1113.
118. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, et al. Long term results of hepatic resection or orthotopic liver transplantation in patients with liver metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Oncol Lett* 2016; 12(5):3563-3570.
119. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(10):1808-1815.

120. Letreut Y, Gregoire E, Belghiti J, et al. Predictors of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Metastatic Endocrine Tumors: An 85-Case French Multicentric Report. Vol. 8, 2008.
121. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146(8):953-8.
122. Sher LS, Levi DM, Wecsler JS, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol* 2015; 112(2):125-32.
123. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016; 16(10):2892-2902.
124. Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, et al. Aggressive Surgical Approach to the Management of Neuroendocrine Tumors: A Report of 1,000 Surgical Cyto reductions by a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2017; 224(4):434-447.
125. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017; 162(3):525-536.
126. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009; 96(2):175-84.
127. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ, et al. Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30(1):56-66.
128. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):186-94.
129. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16(8):930-42.
130. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015; 17(1):29-37.
131. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(7):935-942 e1.
132. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice, 2017.
133. Felekouras E, Prassas E, Kontos M, et al. Liver tissue dissection: ultrasonic or RFA energy? *World J Surg* 2006; 30(12):2210-6.
134. Felekouras E, Kontos M, Pissanou T, et al. Radio-frequency tissue ablation in liver trauma: an experimental study. *Am Surg* 2004; 70(11):989-93.
135. Auernhammer CJ, Goke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011; 60(7):1009-21.
136. Elias D, Goere D, Leroux G, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Ejso* 2009; 35(10):1092-1097.
137. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery* 2010; 148(6):1288-93; discussion 1293.
138. Berber E, Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 521 cases. *Surg Endosc* 2007; 21(4):613-8.
139. Lewis MA, Hubbard J. Multimodal liver-directed management of neuroendocrine hepatic metastases. *Int J Hepatol* 2011; 2011:452343.

140. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242(2):158-71.
141. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26(8):985-90.
142. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142(1):10-9.
143. Felekouras E, Papaconstantinou I, Pikoulis E, et al. Laparoscopic liver resection using radio frequency ablation in a porcine model. *Surg Endosc* 2005; 19(9):1237-42.
144. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259(6):1195-200.
145. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1):171-8.
146. Sugar IP, Neumann E. Stochastic model for electric field-induced membrane pores. Electroporation. *Biophys Chem* 1984; 19(3):211-25.
147. Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, et al. Gene transfer into mouse lyoma cells by electroporation in high electric fields. *Embo j* 1982; 1(7):841-5.
148. Tieleman DP, Leontiadou H, Mark AE, et al. Simulation of pore formation in lipid bilayers by mechanical stress and electric fields. *J Am Chem Soc* 2003; 125(21):6382-3.
149. Kourounis G, Paul Tabet P, Moris D, et al. Irreversible electroporation (Nanoknife(R) treatment) in the field of hepatobiliary surgery: Current status and future perspectives. *J BUON* 2017; 22(1):141-149.
150. Golberg A, Yarmush ML. Nonthermal irreversible electroporation: fundamentals, applications, and challenges. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60(3):707-14.
151. Bower M, Sherwood L, Li Y, et al. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects. *J Surg Oncol* 2011; 104(1):22-8.
152. Vogl TJ, Emam A, Naguib NN, et al. How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? *Viszeralmedizin* 2015; 31(6):406-13.
153. Niessen C, Beyer LP, Pregler B, et al. Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27(4):480-6.
154. Papamichail M, Ali A, Pizaniyas M, et al. Irreversible electroporation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20(3):116-20.
155. Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(2):175-83.
156. Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 1991; 179(3):709-12.
157. Giovannini M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29(2):192-5.
158. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13(1):136-40.
159. Lewis MA, Jaramillo S, Roberts L, et al. Hepatic artery embolization for neuroendocrine tumors: postprocedural management and complications. *Oncologist* 2012; 17(5):725-31.
160. Hoffmann RT, Paprottka P, Jakobs TF, et al. Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). *Abdom Imaging* 2011; 36(6):671-6.
161. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104(8):1590-602.

162. O'Toole D, Maire F, Ruszniewski P. Ablative therapies for liver metastases of digestive endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4):463-8.
163. Kim W, Clark TW, Baum RA, et al. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(8):965-8.
164. de Baere T, Roche A, Amenabar JM, et al. Liver abscess formation after local treatment of liver tumors. *Hepatology* 1996; 23(6):1436-40.
165. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics* 2008; 28(4):1131-45.
166. Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, et al. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993; 72(2):375-80.
167. Dong XD, Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1:S286-90.
168. Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, et al. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999; 17(7):474-8.
169. Dominguez S, Denys A, Madeira I, et al. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(2):151-7.
170. Bonne L, Verslype C, Laenen A, et al. Safety and efficacy of doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours: preliminary results. *Radiol Oncol* 2017; 51(1):74-80.
171. Bhagat N, Reyes DK, Lin M, et al. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2):449-59.
172. de Baere T, Deschamps F, Teriitheau C, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(6):855-61.
173. Gaur SK, Friesse JL, Sadow CA, et al. Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34(3):566-72.
174. Okuyama H, Ikeda M, Takahashi H, et al. Transarterial (Chemo)Embolization for Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Oncology* 2017; 92(6):353-359.
175. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9(4):261-7.
176. Varker KA, Martin EW, Klemanski D, et al. Repeat transarterial chemoembolization (TACE) for progressive hepatic carcinoid metastases provides results similar to first TACE. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(12):1680-5.
177. Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56(3):609-17.
178. Kress O, Wagner HJ, Wied M, et al. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors--a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003; 68(2-3):94-101.
179. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(60):1751-6.
180. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10(4):397-403.

181. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998; 83(11):2293-301.
182. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993; 71(8):2624-30.
183. Chen JX, Rose S, White SB, et al. Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40(1):69-80.
184. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72(3):517-28.
185. Memon K, Lewandowski RJ, Riaz A, et al. Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: available data and future studies. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(3):403-15.
186. Strosberg JR, Weber JM, Choi J, et al. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2012; 23(9):2335-41.
187. Iwazawa J, Ohue S, Yasumasa K, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin-lipiodol emulsion for neuroendocrine metastases of the liver. *World J Radiol* 2010; 2(12):468-71.
188. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(3):271-9.
189. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113(5):921-9.
190. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3):887-94.
191. Rajekar H, Bogammana K, Stubbs RS. Selective internal radiation therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumour liver metastases: a new and effective modality for treatment. *Int J Hepatol* 2011; 2011:404916.
192. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A, et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(2):334-42.
193. Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010; 251(5):910-6.
194. Kalinowski M, Dressler M, Konig A, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009; 79(3):137-42.
195. Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(4):537-43.
196. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008; 247(6):1029-35.
197. Singla S, LeVeau CM, Pokuri VK, et al. Ki67 score as a potential predictor in the selection of liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(3):441-8.
198. Ludwig JM, Ambinder EM, Ghodadra A, et al. Lung Shunt Fraction prior to Yttrium-90 Radioembolization Predicts Survival in Patients with Neuroendocrine Liver Metastases: Single-Center Prospective Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39(7):1007-14.

199. Barbier CE, Garske-Roman U, Sandstrom M, et al. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(8):1425-31.
200. Jia Z, Paz-Fumagalli R, Frey G, et al. Single-institution experience of radioembolization with yttrium-90 microspheres for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(9):1617-1623.
201. Whitney R, Valek V, Fages JF, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist* 2011; 16(5):594-601.
202. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review. *Surg Oncol* 2012; 21(4):299-308.
203. Dhanasekaran R, Kooby D, Staley C, et al. Radioembolization vs. chemoembolization for unresectable neuroendocrine tumor hepatic metastases. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(supplement 2):159.
204. Balias A. Role of Interventional Radiology in a Gastrointestinal Tumor Service 2011. Available at: http://www.powershow.com/view/3bd43a-NmEwO/Role_of_Interventional_Radiology_in_a_Gastrointestinal_Tumor_Service_powerpoint_ppt_presentation.
205. Balias A. Radioembolization of Liver metastases from Colorectal cancer 2011. Available at: http://www.powershow.com/view/25f743-N2ZkZ/Radioembolization_of_Liver_metastases_from_Colorectal_cancer_powerpoint_ppt_presentation.
206. Norlen O, Stalberg P, Zedenius J, et al. Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2013; 100(11):1505-14.
207. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui C, Jouret-Mourin A, et al. Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transpl Int* 2010; 23(7):668-78.
208. Saxena A, Chua TC, Chu F, et al. Optimizing the Surgical Effort in Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasm Hepatic Metastases: A Critical Analysis of 40 Patients Treated by Hepatic Resection and Cryoablation. *Am.J.Clin.Oncol.* 2011.
209. Saxena A, Chua TC, Zhao J, et al. Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol* 2012; 105(4):342-50.
210. Cho CS, Labow DM, Tang L, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer* 2008; 113(1):126-134.
211. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(13):3657-65.
212. Fiore F, Del Prete M, Franco R, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014; 47(1):177-82.
213. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25(29):4575-80.
214. Kondo NI, Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014; 3(4):276-83.
215. Amair-Pinedo F, Matos I, Sauri T, et al. The Treatment Landscape and New Opportunities of Molecular Targeted Therapies in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Target Oncol* 2017; 12(6):757-774.
216. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.

217. Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1):R31-46.
218. Fjallskog ML, Ludvigsen E, Stridsberg M, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes 1 to 5 in tumor tissue and intratumoral vessels in malignant endocrine pancreatic tumors. *Med Oncol* 2003; 20(1):59-67.
219. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, et al. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(3):701-20.
220. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, et al. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* 2011; 4(1):29.
221. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38(3):430-8.
222. Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139(3):742-53, 753.e1.
223. Viudez A, De Jesus-Acosta A, Carvalho FL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Challenges in an underestimated disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 101:193-206.
224. Baudin E, Planchard D, Scoazec JY, et al. Intervention in gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):855-65.
225. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, et al. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1229-30.
226. Anderson JV, Bloom SR. Neuroendocrine tumours of the gut: long-term therapy with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 119:115-28.
227. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):600-6.
228. Oberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(12):R551-R566.
229. Kaltsas G, Grossman AB. The expanding role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours: the CLARINET study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(6):759-61.
230. Narayanan S, Kunz PL. Role of Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):163-77.
231. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17(12):1733-42.
232. Ferolla P. Medical treatment of advanced thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin* 2014; 24(3):351-5.
233. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4):770-6.
234. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:464-70.
235. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors - Well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):8-19.
236. Ruzsniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80(4):244-51.
237. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5):657-66.

238. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(5):707-16.
239. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1:47-50.
240. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5075-86.
241. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
242. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315(11):663-6.
243. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996; 77(2):402-8.
244. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89(4):471-6.
245. Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res* 1988; 48(24 Pt 1):6977-85.
246. Serri O, Brazeau P, Kachra Z, et al. Octreotide inhibits insulin-like growth factor-I hepatic gene expression in the hypophysectomized rat: evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinology* 1992; 130(4):1816-21.
247. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24):2963-70.
248. Laskaratos FM, Walker M, Naik K, et al. Predictive factors of antiproliferative activity of octreotide LAR as first-line therapy for advanced neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2016; 115(11):1321-1327.
249. Wolin EM, Hu K, Hughes G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a long-acting release (LAR) formulation of pasireotide (SOM230) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: results from a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(2):387-95.
250. Cives M, Kunz PL, Morse B, et al. Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(1):1-9.
251. Jann H, Denecke T, Koch M, et al. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013; 98(2):137-43.
252. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(13):2278-87.
253. Martin-Richard M, Massuti B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13:427.
254. Rinke A, Wittenberg M, 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017; 104(1):26-32.
255. Shen C, Shih YC, Xu Y, et al. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer* 2014; 120(13):2039-49.

256. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with (6)(8)Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(9):1659-68.
257. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440(5):461-75.
258. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992; 33(5):652-8.
259. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(5):757-67.
260. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(2):102-14.
261. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286(1-2):69-74.
262. Efficacy and Safety Study in Pancreatic or Midgut Neuroendocrine Tumours Having Progressed Radiologically While Previously Treated With Lanreotide Autogel® 120 mg (CLARINET FORTE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02651987>.
263. Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(15_suppl):4508-4508.
264. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:92-7.
265. Detjen KM, Welzel M, Farwig K, et al. Molecular mechanism of interferon alfa-mediated growth inhibition in human neuroendocrine tumor cells. *Gastroenterology* 2000; 118(4):735-48.
266. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309(3):129-33.
267. Oberg K. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57 Suppl 1:81-3.
268. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26(1):8-13.
269. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017; 35(15):1695-1703.
270. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2689-96.
271. Bushnell DL, Jr., O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1652-9.
272. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124-30.

273. Heppeler A, Froidevaux S, Eberle AN, et al. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Curr Med Chem* 2000; 7(9):971-94.
274. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:62S-6S.
275. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2):125-135.
276. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
277. Reubi JC. Clinical relevance of somatostatin receptor imaging. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(6):575-6.
278. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):179-91.
279. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(7):382-93.
280. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10):1845-51.
281. Garske U, Sandstrom M, Johansson S, et al. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with (177)Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics* 2012; 2(5):459-71.
282. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1):R53-73.
283. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(4):360-9.
284. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):220-6.
285. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2416-23.
286. Yalchin M, Oliveira A, Theocharidou E, et al. The Impact of Radiological Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy on Overall Survival in Patients With Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2017; 42(3):e135-e141.
287. Sharma N, Naraev BG, Engelman EG, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(2):151-156.
288. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1100-6.
289. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(16):4617-4624.
290. Hubble D, Kong G, Michael M, et al. 177Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity 111In-octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10):1869-75.
291. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27(9):561-9.

292. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015; 30(6):261-9.
293. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, et al. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46(3):225-38.
294. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(8):1219-27.
295. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):867-81.
296. Baum RP, Kulkarni HR. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors Expressing Somatostatin Receptors. In: Baum RP, ed. *Therapeutic Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:pp. 583-603.
297. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
298. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6):753-66.
299. Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(1):181-92.
300. 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.
301. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(1):69-76.
302. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808):2005-2012.
303. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022):968-977.
304. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):266-280.
305. Chandralapaty S, Sawai A, Scaltriti M, et al. AKT inhibition relieves feedback suppression of receptor tyrosine kinase expression and activity. *Cancer Cell* 2011; 19(1):58-71.
306. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, et al. Multicenter Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33(14):1551-6.
307. Yao JC, Phan AT, Hess K, et al. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2015; 44(2):190-7.
308. Kulke MH, Niedzwiecki D, Foster NR, et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl):4005-4005.
309. Chan JA, Mayer RJ, Jackson N, et al. Phase I study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2013; 71(5):1241-1246.
310. Piatak CI, Raja GL, Ji L, et al. Phase I clinical trial of temsirolimus and vinorelbine in advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(6):1227-34.

311. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8(4):299-309.
312. Lennartsson J, Ronnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012; 92(4):1619-49.
313. Zhang J, Francois R, Iyer R, et al. Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(14):1005-17.
314. Raymond E. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2012; 4(1):9-18.
315. Delbaldo C, Faivre S, Dreyer C, et al. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4(1):9-18.
316. RET proto-oncogene. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/RET_proto-oncogene.
317. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3403-10.
318. Ito T, Okusaka T, Nishida T, et al. Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs* 2013; 31(5):1265-74.
319. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):266-280.
320. Ahn HK, Choi JY, Kim KM, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2013; 109(6):1414-9.
321. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol* 2015; 26(9):1987-93.
322. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(6):695-703.
323. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(5):705-14.
324. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Telotristat ethyl: a new option for the management of carcinoid syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(18):2487-2498.
325. Pavel M, Horsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1511-9.
326. Walter T, Brix-Benmansour H, Lombard-Bohas C, et al. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2012; 44(2):95-105.
327. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004; 40(4):515-20.
328. Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One* 2015; 10(12):e0143822.
329. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol* 2015; 50(7):769-75.
330. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303(21):1189-94.
331. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation

- (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48(8):1705-10.
332. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68(2):227-32.
 333. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(8):519-23.
 334. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51(10):1253-62.
 335. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology* 2016; 103(3-4):345-53.
 336. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22(23):4762-71.
 337. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1):117-24.
 338. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v223-7.
 339. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii72-80.
 340. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):281-294.
 341. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cancer Treat Rev* 2016; 44:26-41.
 342. Strosberg J, Goldman J, Costa F, et al. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44:239-47.
 343. Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology* 2015; 101(4):274-88.
 344. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011; 18(2):127-37.
 345. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(20):4617-22.
 346. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(4):657-64.
 347. Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(22):3555-61.
 348. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30(24):2963-8.
 349. Chan JA, Blaszkowsky L, Stuart K, et al. A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer* 2013; 119(17):3212-8.
 350. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13(10):2986-91.

351. Abdel-Rahman O, Fouad M. Temozolomide-based combination for advanced neuroendocrine neoplasms: a systematic review of the literature. *Future Oncol* 2015; 11(8):1275-90.
352. Okusaka T, Ueno H, Morizane C, et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(8):628-33.
353. De Divitiis C, von Arx C, Grimaldi AM, et al. Metronomic temozolomide as second line treatment for metastatic poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma. *J Transl Med* 2016; 14(1):113.
354. Crespo G, Jimenez-Fonseca P, Custodio A, et al. Capecitabine and temozolomide in grade 1/2 neuroendocrine tumors: a Spanish multicenter experience. *Future Oncol* 2017; 13(7):615-624.
355. Strosberg JR, Chan JA, Ryan DP, et al. A multi-institutional, phase II open-label study of ganitumab (AMG 479) in advanced carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(3):383-90.
356. Abbasi S, Kashashna A, Albaba H. Efficacy of capecitabine and temozolomide combination in well-differentiated neuroendocrine tumors: Jordan experience. *Pancreas* 2014; 43(8):1303-5.
357. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(3):663-70.
358. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):401-6.
359. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23):7798-803.
360. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):281-294.
361. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1):338-45.
362. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(9):759-67.
363. Ceppi P, Volante M, Ferrero A, et al. Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4):1059-64.
364. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117(2):268-75.
365. Fazio N, Spada F, Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(3):270-4.
366. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24(1):152-60.
367. Morizane CM, N.; Honma, Y.; Okusaka, T.; Boku, N.; Kato, K.; Mizusawa, J.; Katayama, H.; Hiraoka, N.; Taniguchi, H.; et al. . Randomized phase III study of etoposide plus cisplatin versus irinotecan plus cisplatin in advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: A Japan clinical oncology group study (JCOG1213). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.). abstr TPS4143.

368. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(6):751-7.
369. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(3):289-98.
370. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer* 2009; 9:388.
371. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50(18):3107-15.
372. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14:184.
373. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, et al. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5(2):119-76.
374. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):196-211.
375. Pavel M, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):193-195.
376. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):214-9.
377. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39(6):713-34.
378. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(6):707-714.
379. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(12):1397-402; quiz 1403.
380. Kulke MH, Benson AB, 3rd, Bergsland E, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(6):724-64.
381. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(1):78-108.
382. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors. Version 2.2017 — March 29, 2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf 2017.
383. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, et al. NCCN Guidelines Version 3.2017 Neuroendocrine Tumors 2017. Available at:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf.
384. Roncati L, Manenti A, Farinetti A, et al. The association between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and metastatic course in neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 2016; 160(6):1709.
385. Kos-Kudla B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64(6):418-43.
386. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145(3):276-80.
387. Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, et al. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* 1998; 124(6):1063-70.

388. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(4):606-12.
389. Wang YZ, Chauhan A, Rau J, et al. Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary: is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? *Chin Clin Oncol* 2016; 5(1):4.
390. Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, et al. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(7):1144-55.
391. Tan TH, Lee BN, Hassan SZ. Diagnostic Value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in Liver Metastases of Neuroendocrine Tumours of Unknown Origin. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48(3):212-5.
392. Nakamoto Y, Sano K, Ishimori T, et al. Additional information gained by positron emission tomography with (68)Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2015; 29(6):512-8.
393. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, et al. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(4):407-14.
394. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002; 33(11):1126-32.
395. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2010; 37(1):67-77.
396. Chan JA, Kulke MH. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current and Future Therapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):423-37.
397. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39(6):799-800.
398. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(5):358-65.
399. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(4):626-32.
400. Sangoi AR, Ohgami RS, Pai RK, et al. PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24(3):412-24.
401. Long KB, Srivastava A, Hirsch MS, et al. PAX8 Expression in well-differentiated pancreatic endocrine tumors: correlation with clinicopathologic features and comparison with gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(5):723-9.
402. Koo J, Zhou X, Moschiano E, et al. The immunohistochemical expression of islet 1 and PAX8 by rectal neuroendocrine tumors should be taken into account in the differential diagnosis of metastatic neuroendocrine tumors of unknown primary origin. *Endocr Pathol* 2013; 24(4):184-90.
403. Maxwell JE, Sherman SK, Stashek KM, et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2014; 156(6):1359-65; discussion 1365-6.
404. Adesoye T, Daleo MA, Loeffler AG, et al. Discordance of Histologic Grade Between Primary and Metastatic Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3:S817-21.
405. 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):853-60.

406. Bosman F. CF, Hruban R., et al.,. WHO Classification of Tumors of the Digestive System , IARC Press, Lyon, France, 2010. 2010.
407. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
408. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):300-13.
409. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(4):1213-21.
410. Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, et al. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:7.
411. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017; 543(7643):65-71.
412. Du Y, Ter-Minassian M, Brais L, et al. Genetic associations with neuroendocrine tumor risk: results from a genome-wide association study. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(8):587-94.
413. Jiang J, Dingledine R. Role of prostaglandin receptor EP2 in the regulations of cancer cell proliferation, invasion, and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344(2):360-7.
414. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40(2):78-88.
415. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant* 2008; 8(6):1205-13.