

GI-NENs Neuroendocrinology

Περιεχόμενα

Γαστρεντερικά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα (GI-NENs).....	2
Εισαγωγή	3
Ορισμός και παθολογία.....	4
Παθογένεση	6
Σύγχρονοι ή μετάχρονοι πρωτοπαθείς όγκοι	8
Κλινικές εκδηλώσεις	9
Καρκινοειδείς όγκοι.....	9
Εκκριτικά προϊόντα	9
Καρκινοειδές σύνδρομο (Carcinoid syndrome, CS)	13
Καρκινοειδής καρδιακή πάθηση	14
Καρκινοειδής ίνωση	15
Άλλα GI-NENS	15
Επιδημιολογία και κλινική εικόνα των καρκινοειδών σύμφωνα με την ανατομική περιοχή προέλευσης (όργανο– ειδικά σχετιζόμενα συμπτώματα).....	15
Βρογχικά καρκινοειδή και καρκινοειδή του θύμου	16
Γαστρικά NENS (GNENS).....	16
Δωδεκαδακτυλικά και παγκρεατικά NENS.....	17
NENS λεπτού εντέρου	17
NENS Σκωληκοειδούς.....	18
NENS του παχέος εντέρου.....	19
NENS ορθού.....	19
NENS με άγνωστη ή σπάνια πρωτοπαθή εστία (ΚΑΠ)	20
Ενδοκρινείς παγκρεατικοί όγκοι (pNETs ή PNENS)	20
Λειτουργικοί όγκοι	20
Ινσουλινώματα.....	20
Γαστρινώματα.....	21
Τα γλυκαγονώματα	22
VIPώματα	23
Σωματοστατινώματα.....	23

Σπάνιες μορφές παγκρεατικών όγκων των νησιδιακών κυττάρων	24
Μη λειτουργικοί παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι & ΡΡώματα	24
Διάγνωση	25
Βιοχημική διάγνωση των GI-NENS.....	25
Ακτινολογική διάγνωση των GI-NENS.....	28
Συγκεκριμένες διαγνωστικές προσεγγίσεις σε όγκους GI-NENS σύμφωνα με την ανατομική περιοχή προέλευσης	35
Η θεραπεία των GI-NENS	36
Χειρουργικές τεχνικές και τεχνικές μείωσης του φορτίου του όγκου	37
Ειδική χειρουργική προσέγγιση για τους όγκους GI-NENS ανάλογα με την ανατομική περιοχή προέλευσης	37
Φαρμακευτική θεραπεία των GI-NENS	38
Έλεγχος των εκκριτικών συνδρόμων (λειτουργικοί όγκοι).....	39
Έλεγχος της αύξησης των όγκων.....	40
Ανάλογα σωματοστατίνης.....	40
Θεραπεία με τα ραδιενεργά πεπτιδία (peptide-receptor radionuclide therapy, PRRT)	41
Ιντερφερόνη	42
Χημειοθεραπεία.....	43
Νέες θεραπευτικές επιλογές στα GI-NENS	44
Αναστολή των VEGFR και PDGFR στους GI-NENS	44
Αναστολή του μονοπατιού του mTOR.....	44
Άλλα φάρμακα που στοχεύουν το VEGF	45
Νεώτερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.....	46
Περίληψη	46
Βιβλιογραφία.....	48

Γαστρεντερικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (GI-NENS)

Κρυσταλλένια Αλεξανδράκη και Γρηγόριος Α. Καλτσάς

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

Εισαγωγή

Τα Γαστρεντερικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (gastro-intestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENS): γαστρεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς neoplasms (gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETS), καρκινοειδή και ενδοκρινείς παγκρεατικοί όγκοι αποτελούν μια σχετικά σπάνια ομάδα όγκων που προέρχονται από πολυδύναμα νευροενδοκρινικά κύτταρα που έχουν την ικανότητα να παράγουν, να αποθηκεύουν και να εκκρίνουν βιολογικώς ενεργείς ουσίες ¹. Οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από τα συμπτώματα που αποδίδονται στην έκκριση ορμονών ή/και νευροπεπτιδίων χαρακτηρίζονται ως λειτουργικοί όγκοι. Ωστόσο τόσο οι λειτουργικοί όσο και οι μη εκκριτικοί (μη λειτουργικοί) όγκοι αναλόγως του μεγέθους τους δύνανται επίσης να οδηγήσουν σε συμπτώματα εκ πίεσεως των πέριξ ζωτικών δομών ^{1, 2}. Τα GI-NENS δε θεωρήθηκαν αρχικά κακοήθεις όγκοι και η θνητότητα που τους συνόδευε σχετιζόταν με το όρμονο-εκκριτικό σύνδρομο. Αργότερα έγινε σαφές ότι πολλά, εάν όχι όλα τα GI-NENS να έχουν κακοήθη πορεία ^{3, 4}. Εντούτοις, η φυσική πορεία των μικρών κλινικά σιωπηλών GI-NENS, που ανευρίσκονται σε αυξανόμενη επίπτωση σε μεγάλες σειρές αυτοψίας ^{1, 5}, είναι κατά ένα μεγάλο μέρος άγνωστη ⁶.

Τα περισσότερα GI-NENS είναι σποραδικά αλλά μπορεί να εμφανιστούν και στο πλαίσιο οικογενών συνδρόμων ^{1, 6, 7}. Περίπου 10% αυτών των όγκων σχετίζεται με το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN-1), τη Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (Neurofibromatosis type 1, NF1), τη νόσο Von-Hippel-Lindau, την οζώδη σκλήρυνση (tuberous sclerosis) και περιστασιακά στην οικογενή πολυποδίαση (familial polyposis syndrome) (πίνακας 1).

Σπάνιες μορφές οικογενούς εμφάνισης NENS χωρίς άλλες συνοδές παθήσεις έχουν επίσης περιγραφεί ^{1, 6, 7}. Αδενοκαρκινώματα, ιδιαίτερα του παχέος εντέρου, έχουν περιγραφεί σε ποσοστό 10-15% σε ασθενείς με κατεξοχήν μικρού μεγέθους NENS του εντέρου είτε στον ίδιο χρόνο διάγνωσης με το NEN (σύγχρονη εμφάνιση) ή σε δεύτερο χρόνο κατά την περίοδο παρακολούθησης του NEN (μετάχρονη εμφάνιση) ^{1, 6, 7}.

Πίνακας 1. Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με τα GI-NENS.

Εμπλεκόμενα γονίδια	Γενετικά Σύνδρομα	Φαινότυποι
Menin	Σύνδρομο MEN-1	Παραθυρεοειδικά, υποφυσιικά, παγκρεατικά NENS και NENS του πρόσθιου αρχέγονου εντέρου
VHL	Νόσος VHL	Παγκρεατικά NENS, αιμαγγειώματα και πολλαπλά νεοπλάσματα νεφρών και παραγαγγλιώματα
NF1 (neurofibromin)	Νευροϊνωμάτωση (NF1)	Παγκρεατικά NENS, νευροϊνωμα
TSC1/2	Οζώδης Σκλήρυνση	Παγκρεατικά NENS,

	(TS)	αμαρτώματα
--	------	------------

MEN-1: Multiple Endocrine Neoplasia, Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας, NENS: νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα, VHL: Von Hippel-Lindau, NF1: Neurofibromatosis type 1, Νευροϊνωμάτωση, TS: Tuberous Sclerosis, Οζώδης Σκλήρυνση

Ορισμός και παθολογία

Τα NENS προέρχονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα του διάχυτου ενδοκρινούς συστήματος και μπορούν να αναπτυχθούν σε πολλές θέσεις ¹. Εδώ και πολλά χρόνια, ο όρος 'καρκινοειδές' έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για την πλειοψηφία αυτών των νεοπλασμάτων. Μέχρι προσφάτως οι όγκοι αυτοί ταξινομούνταν σύμφωνα με την εμβρυική προέλευσή τους σε εκείνους που εξορμούν από το *ανώτερο αρχέγονο έντερο* (βρόγχοι, θύμος αδένας, στόμαχος, αρχικό τμήμα δωδεκαδακτύλου, πάγκρεας), από το *μέσο αρχέγονο έντερο* (νήστιδα, λεπτό έντερο, τελικό τμήμα του ειλεού, σκωληκοειδής απόφυση, εγγύς κόλον έως το μέσο τμήμα του εγκάρσιου: τυφλό, ανιόν και δεξιό εγκάρσιο κόλον), και από το *κατώτερο αρχέγονο έντερο* (αριστερό εγκάρσιο κόλον, σιγμοειδές, ορθό) ³. Η ταξινόμηση αυτή εγκαταλείφθηκε μιας και τα βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των όγκων ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τον ιστό προέλευσης. Ωστόσο, αυτή η ταξινόμηση έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε σημαντικό αριθμό προηγούμενων μελετών, κυρίως μελέτες παρατήρησης ^{1, 4}.

Το 2000 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εισήγαγε τον όρο "νευροενδοκρινής" όγκος με βάση τη θετική ανοσοϊστοχημεία των NEN στις κυστοειδείς πρωτεΐνες όπως είναι η χρωμογρανίνη Α και/ή συναπτοφυσίνη ^{1, 5}. Σε μια προσπάθεια να σκιαγραφηθεί η βιολογική συμπεριφορά τους, λήφθηκε επιπρόσθετα υπόψη η ικανότητα πολλαπλασιασμού τους, εισάγοντας τον κυτταρικό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67. Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη μορφολογία, λειτουργία και κλινική συμπεριφορά, τα GI-NENS ταξινομήθηκαν βάσει ενός ορισμού προσανατολισμένου στην πρόγνωση, ως όγκοι με δυνητικά καλοήγη συμπεριφορά (χαμηλού κινδύνου) και χαμηλού βαθμού κακοήθειας καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι. Οι πτωχής διαφοροποίησης όγκοι αποτελούσαν τη μειονότητα των GI-NENS έχοντας μια επιθετικότερη συμπεριφορά με πρώιμες μεταστάσεις και θανάτους ⁸ (πίνακας 2). Προκειμένου να αναπτυχθούν τα πρότυπα για την κατάταξη και τη θεραπεία των ασθενών με GI-NENS, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών Όγκων (European, Neuroendocrine Tumors Society, ENETS) εισήγαγε το TNM σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης των όγκων, και ένα σύστημα αξιολόγησης της βιολογικής τους συμπεριφοράς, ενώ κατέταξε αυτούς τους όγκους με βάση την ανατομική και όχι την εμβρυική περιοχή προέλευσής τους ^{8, 9}. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα ταξινόμησης, οι GI-NENS όγκοι του ανώτερου αρχέγονου εντέρου διαχωρίστηκαν σε γαστρικούς, δωδεκαδακτυλικούς (συμπεριλαμβανομένης της εγγύς νήστιδος) και σε παγκρεατικούς GI-NENS, ενώ οι μέσου και κατώτερου αρχέγονου εντέρου σε όγκους της νήστιδος/ειλεού, της σκωληκοειδούς και των υπόλοιπων τμημάτων του παχέος εντέρου. Ο προτεινόμενος ορισμός των *in situ* όγκων εφαρμόστηκε μόνο στο στόμαχο. Ακολουθώντας την εισαγωγή αυτού του συστήματος η τυπική σταδιοποίηση TNM εφαρμόστηκε στους όγκους GI-NENS όπως και σε άλλες κακοήθειες, ενώ ένα σύστημα βαθμολόγησης βάσει του Ki-67 εισήχθη για να προσδιορίσει όγκους ίδιου σταδίου αλλά με πιθανή διαφορετική βιολογική συμπεριφορά ⁸⁻¹⁰.

Με βάση τα στοιχεία που αρχικά προέκυψαν από τα μέσου και κατώτερου αρχέγονου εντέρου GI-NENS, τρεις κύριες κατηγορίες όγκων εισήχθησαν:

1. όγκοι βαθμού G1 με <2 μιτώσεις/ mm^2 και/ή δείκτη Ki-67 ≤ 2 ,
2. όγκοι βαθμού G2, με 2-20 μιτώσεις/ mm^2 και/ή δείκτη Ki-67 μεταξύ 3% και 20%,
3. όγκοι βαθμού G3 με >20 μιτώσεις/ mm^2 και δείκτη Ki-67 $>20\%$.

Οι καλώς διαφοροποιημένοι G1 και G2 GI-NENS όγκοι δεν παρουσιάζουν ως επί το πλείστον στοιχεία νέκρωσης, τα οποία όμως όταν είναι παρόντα υποδηλώνουν μια επιθετικότερη συμπεριφορά. Ο όγκος με βαθμό διαφοροποίησης G3 υποδηλώνει ένα χαμηλής διαφοροποίησης ενδοκρινές καρκίνωμα με μια συμπεριφορά παρόμοια με αυτήν του μικροκυτταρικού καρκινώματος των πνευμόνων (small cell lung carcinoma, SCLC) (πίνακας 2). Η κλινική χρησιμότητα αυτού του συστήματος ταξινόμησης έχει πλέον εδραιωθεί. Το σύστημα ταξινόμησης TNM έχει αποδειχθεί ικανό να διακρίνει μεταξύ διαφορετικού σταδίου όγκων και αποτελεί ένα έγκυρο και ισχυρό εργαλείο για την προγνωστική στρωματοποίηση των GI-NENS στην κλινική πράξη και στην έρευνα¹⁰. Το σύστημα σταδιοποίησης που εισήγαγε η ENETS για τους GI-NENS έχει επίσης υιοθετηθεί από την Αμερικανική Επιτροπή στο Σύστημα Σταδιοποίησης του Καρκίνου (American Committee on Cancer, AJCC)¹¹.

Αυτά τα δύο συστήματα σταδιοποίησης είναι παρόμοια για όλους τους όγκους GI-NENS εκτός από εκείνους που προέρχονται από το πάγκρεας και τη σκωληκοειδή απόφυση.

- Στο πάγκρεας, ενώ τα T1 και T2 είναι κοινά και ορίζονται με όγκο, που περιορίζεται στο πάγκρεας, μικρότερο ή μεγαλύτερο από 2 εκατοστά, αντίστοιχα, το T3 στο AJCC ορίζεται με όγκο που εκτείνεται πέραν του παγκρέατος αλλά δεν εμπλέκει τον αλλήρειο τρίποδα ή την άνω μεσεντέριο και το T4 με όγκο που εμπλέκει τον αλλήρειο τρίποδα ή την άνω μεσεντέριο (μη εξαιρεσιμος όγκος) σε αντίθεση με την ENETS που ορίζει ως T3, τον όγκο που περιορίζεται στο πάγκρεας, είναι πάνω από 4 εκατοστά ή διηθεί το δωδεκαδάκτυλο ή τον κοινό χοληδόχο πόρο και T4 τον όγκο που διηθεί τις παρακείμενες δομές (στόμαχος, σπλήνας, παχύ έντερο, επινεφρίδιο, ή το τοίχωμα των μεγάλων αγγείων συμπεριλαμβανομένων του αλληρείου τρίποδα ή της άνω μεσεντερίου).
- Στη σκωληκοειδή απόφυση, η ENETS ορίζει ως T1, τον όγκο ≤ 1 εκατοστού που διηθεί την υποβλεννογόνο και την έσω μυϊκή στοιβάδα, ενώ στη AJCC, το T1a ορίζεται από όγκο μικρότερο ή ίσο του 1 στη μέγιστη διάμετρο και το T1b ως $>$ από 1 αλλά μικρότερο ή ίσο του 2, το T2 με όγκο μικρότερο ή ίσο του 2 διηθώντας την υποβλεννογόνο, την έσω μυϊκή στοιβάδα και/ή διηθώντας ελάχιστα (έως 3 χιλιοστά) την υποβλεννογόνο/ μεσοσκωληκοειδές στην ENETS εν αντιθέσει με την AJCC που ορίζεται ως $>$ από 2 αλλά μικρότερο ή ίσο του 4 εκατοστά ή με επέκταση στο τυφλό, το T3 με όγκο >2 εκατοστών και/ή εκτεταμένη διήθηση (άνω των 3 χιλιοστών) διηθώντας την υποβλεννογόνο/μεσοσκωληκοειδές στην ENETS εν αντιθέσει με την AJCC που ορίζεται ως > 4 εκατοστά ή με επέκταση στον ειλέο και τέλος ως T4 τον όγκο που διηθεί το περιτόναιο ή άλλα

όργανα στην ENETS εν αντιθέσει με την AJCC που ορίζεται ως ο όγκος που διαρρηγνύει το περιτόναιο ή διηθεί άλλα παρακείμενα όργανα ή δομές (όπως το κοιλιακό τοίχωμα και οι σκελετικοί μύες).

Εντούτοις, και τα δύο συστήματα έχουν επικυρωθεί κλινικά και χρησιμοποιούν σχεδόν παρόμοιους ορισμούς για νόσο σταδίου IV.

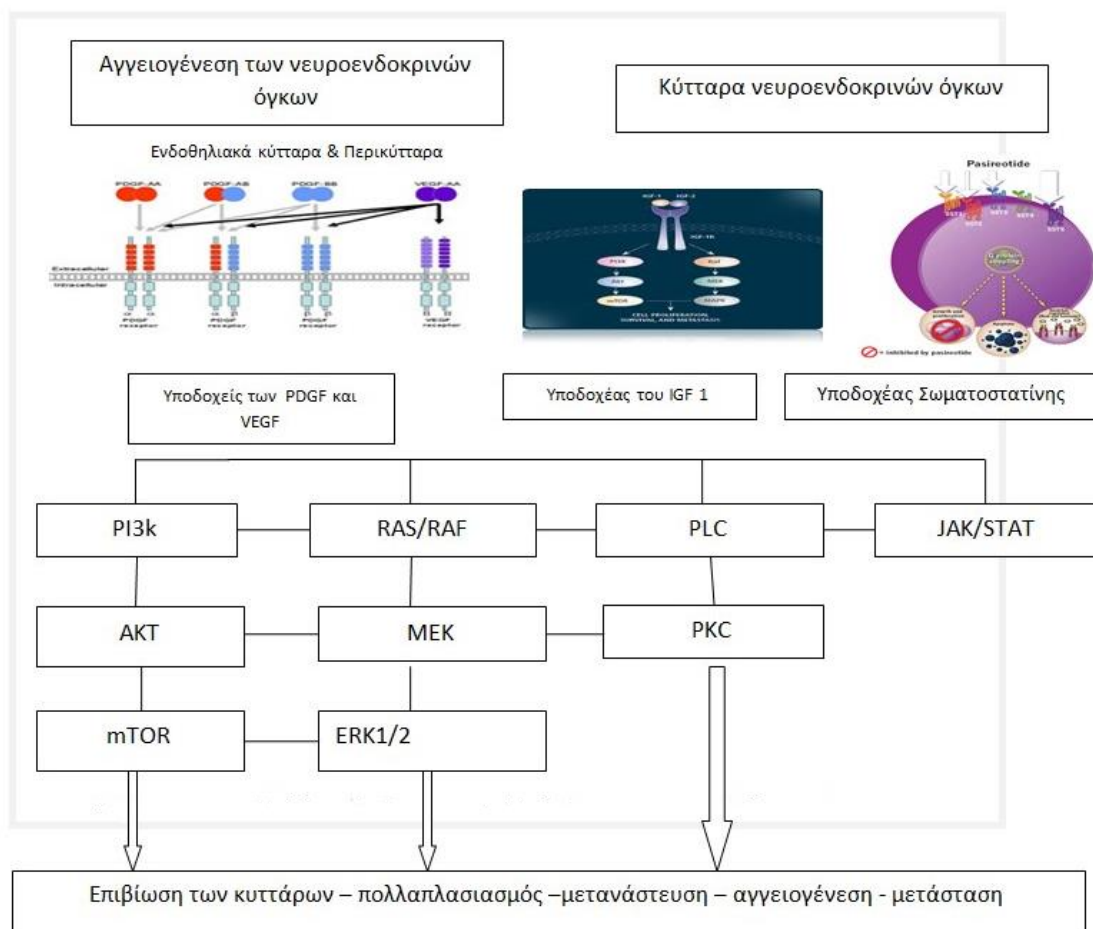
Πίνακας 2. Σύγκριση των πρόσφατων με τα προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης των GI-NENS που ενσωματώνουν και τη διαφοροποίηση των όγκων.		
Ταξινόμηση των GI-NENS		
WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Καρκινοειδή	1. Καλά διαφοροποιημένος Νευροενδοκρινής όγκος (WDET) 2. Καλά διαφοροποιημένο Νευροενδοκρινές καρκίνωμα (WDEC) 3. Χαμηλής διαφοροποίησης Νευροενδοκρινές καρκίνωμα (PDEC)	1. Νευροενδοκρινής όγκος γαστρεντερικού G1 (καρκινοειδές) 2. Νευροενδοκρινής όγκος G2 (καρκινοειδές ή νευροενδοκρινικό νεόπλασμα του γαστρεντερικού) 3. Νευροενδοκρινές καρκίνωμα (μέγαλο- και μικροκυτταρικού τύπου) (G3)
Βλεννοκαρκινοειδή	Μεικτό καρκίνωμα εξωκρινών-ενδοκρινών αδένων (MEEC)	4. Μεικτό αδενονευροενδοκρινικό καρκίνωμα (MANEC)
Μεικτός τύπος καρκινοειδούς αδενοκαρκινώματος		
Ψευδονεοπλασματικές βλάβες	Βλάβες ομοιάζουσες με νεοπλάσματα (Tumor like lesions, TLL)	5. Υπερπλαστικές βλάβες και προκακοήθειες
Διαφοροποίηση των GI-NENS		
Βαθμού 1 (G1)	Βαθμού 2 (G2)	Βαθμού 3 (G3)
Μιτωτική μέτρηση, <2 ανά 10 HPF ≤ 2 Ki-67 LI	Μιτωτική μέτρηση 2-20 ανά HPF 3-20% Ki-67 LI	Μιτωτική μέτρηση > 20 ανά HPF > 20% Ki-67 LI
<i>HPF: high power fields, LI: labeling index</i>		

Παθογένεση

Η εξέλιξη, η ανάπτυξη και η επιβίωση των ασθενών με NETS εξαρτώνται από ποικίλους και σύνθετους μηχανισμούς σηματοδότησης σε μοριακό επίπεδο ¹². Η εκτενής έρευνα έχει βοηθήσει τη λεπτομερή αποκρυπτογράφηση των πολλαπλών

βιοχημικών μονοπατιών που διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη των GI-NENS ώστε να αναπτυχθούν κλινικά σημαντικές θεραπευτικές φαρμακευτικές ενώσεις. Οι ασθενείς με GI-NENS που αναπτύσσονται στα πλαίσια γενετικά κληρονομούμενων συνδρόμων με γνωστές γενετικές μεταλλάξεις μπορεί να αντιπροσωπεύσουν υποομάδες που θα μπορούσαν να ανταποκριθούν σε νέες θεραπείες. Οι θεραπείες αυτές θα μπορούσαν να στοχεύουν στη συγκεκριμένη γενετική ανωμαλία ή στο συγκεκριμένο μονοπάτι που αυτή επηρεάζει. Χαρακτηριστικές αλληλόμορφες δυσαναλογίες έχουν παρατηρηθεί επίσης σε σποραδικά GI-NENS. Συγκεκριμένα, η απώλεια του χρωμοσώματος 18 φαίνεται να αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των NENS λεπτού εντέρου¹³.

Η σωματοστατίνη (SS) και οι υποδοχείς της SS (sstrs), που ανήκουν στην οικογένεια των G- πρωτεϊνικών- συσχετιζόμενων υποδοχέων και οι υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης, όπως ο υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (insulin growth factor receptor, IGFR-1), φαίνεται να ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στα GI-NENS¹⁴. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα [μέσω του αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF) και του υποδοχέα του VEGF (VEGF receptor, VEGFR)] και τα περικύτταρα [μέσω του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (platelet derived growth factor, PDGF) και του υποδοχέα του PDGF (PDGF receptor, PDGFR)] είναι επίσης σημαντικά για την προώθηση της αγγειογένεσης και τη συνεχή αιμάτωση των πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων^{12, 14}. Η κινάση της φωσφατιδυλϊνοσιτόλης-3 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt και τα μονοπάτια φωσφολιπάση C (phospholipase C, PLC)/ πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C, PKC) είναι όλα σημαντικά για την προς τα κάτω σηματοδότηση των VEGFR και PDGFR. Επίσης, τα μονοπάτια PI3K/Akt/m-TOR, RAS/RAF/MAPK και JAK/STAT είναι επίσης σημαντικά για τη μεταγωγή σημάτων του IGF1-R και των sstrs¹⁴ (εικόνα 1). Τα νέα αντineοπλασματικά φάρμακα που προκαλούν αναστολή του VEGFR και του PDGFR, όπως το sunitinib και το everolimus (που αναστέλλει το μονοπάτι mTOR), έχουν χρησιμοποιηθεί ήδη πάρει έγκριση για τα παγκρεατικά, γαστρεντερικά και πνευμονικά NENS^{15, 16} (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Οι βασικοί υποδοχείς και τα μεταγωγικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη σηματοδότηση των καρκινικών κυττάρων και την αγγειογένεση των GI-NENS. *PDGF*: Platelet derived growth factor, *αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων*, *VEGF*: Vascular endothelial growth factor, *αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας*, *PKC*: Protein kinase C, *πρωτεϊνική κινάση C*, *PLC*: Phosphorolipase C, *φωσφολιπάση C*, *mTOR*: mammalian target of rapamycin, *στόχος ραπαμυκίνης στα θηλαστικά*.

Σύγχρονοι ή μετάχρονοι πρωτοπαθείς όγκοι

Η ανάπτυξη δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας στους ασθενείς με GI-NENS είναι πλέον τεκμηριωμένη, και ανευρίσκεται σε αρκετά υψηλά ποσοστά. Μια εκτενής ανασκόπηση που περιελάμβανε περισσότερους από 5.000 γαστροεντερικούς καρκινοειδείς όγκους αποκάλυψε ότι μια δεύτερη κακοήθεια εμφανίστηκε σε περίπου 17% (12%-46%)¹⁷. Τα NENS του λεπτού εντέρου εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά (29%-52%), ακολουθούμενα από τα NENS της σκωληκοειδούς απόφυσης (13%-32%) και τα έντερο-ορθικά NENS (5%-32%)^{17, 18}. Οι γενικά αποδεκτές και οικονομικώς αποδοτικές μέθοδοι για πρόληψη και επαγρύπνηση για την ανάδειξη δεύτερης κακοήθειας χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Κλινικές εκδηλώσεις

Καρκινοειδείς όγκοι

Εκκριτικά προϊόντα

Ένα κύριο χαρακτηριστικό των καρκινοειδών όγκων είναι η σύνθεση, η αποθήκευση και η έκκριση της σεροτονίνης ^{6, 7}. Η σεροτονίνη συντίθεται από την τρυπτοφάνη μέσω της προδρόμου ενώσεως 5-υδρόξυ-τρυπτοφάνη (5-HTP), η οποία μεταβολίζεται σε 5-υδρόξυ-ινδολολογεϊκό οξύ (5-HIAA) που εκκρίνεται στα ούρα ⁶. Στα φυσιολογικά άτομα, η τρυπτοφάνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη σύνθεση του νικοτινικού οξέος και λιγότερο από 1% για τη σύνθεση της 5-υδρόξυ-τυραμίνης (5-HT). Εντούτοις, σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους υπάρχει μια μετατόπιση προς την παραγωγή των 5-HT και 5-HIAA. Παρουσία ηπατικών μεταστάσεων ή όταν οι πρωτοπαθείς βλάβες βρίσκονται στους βρόγχους και/ή στις ωοθήκες, η 5-HT δεν μεταβολίζεται αποτελεσματικά από το ήπαρ, και εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκινοειδούς συνδρόμου (carcinoid syndrome, CS) που έχει ως κύριες εκδηλώσεις διάρροιες και εξάψεις ^{6, 7}.

Τα καρκινοειδή του ανώτερου αρχέγονου εντέρου στερούνται του ενζύμου που μετατρέπει την 5-HTP σε σεροτονίνη με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή 5-HTP και ισταμίνης αντί της σεροτονίνης επάγοντας ένα άτυπο CS. Τα καρκινοειδή του κατώτερου αρχέγονου εντέρου δεν μπορούν να μετατρέψουν την τρυπτοφάνη σε σεροτονίνη και άλλους μεταβολίτες και επομένως σπάνια προκαλούν CS ακόμα και αν συνυπάρχουν ηπατικές μεταστάσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις των καρκινοειδών όγκων, το CS εμφανίζεται με επιπολασμό τουλάχιστον 10% στους όγκους που προέρχονται από το μέσο αρχέγονο έντερο, αν και σε αυτήν την ομάδα μπορεί να φτάσει ακόμα και στο 30%. Εντούτοις, η πλειοψηφία των καρκινοειδών όγκων του μέσου και κατώτερου αρχέγονου εντέρου είναι μη-χειρουργικοί ^{6, 7}. (πίνακας 3)

Η σεροτονίνη είναι η πλέον πιθανή αιτία πολλών χαρακτηριστικών συμπτωμάτων του CS δεδομένου ότι επάγει την εντερική κινητικότητα και έκκριση και αναστέλλει την εντερική απορρόφηση. Ωστόσο, η σεροτονίνη δεν σχετίζεται με τις εξάψεις οι οποίες έχουν πρόσφατα αποδοθεί στις ταχυκινίνες ⁶. Η σεροτονίνη μπορεί επίσης να επάγει την αύξηση των ινοβλαστών και την ινογένεση μέσω των υποδοχέων 5HT_{2B} και μπορεί με αυτό τον τρόπο να προκαλέσει περιτοναϊκή και βαλβιδική ίνωση, επιπλοκές που αναπτύσσονται σε αυτούς τους όγκους (εικόνα 2) ^{1, 2, 5, 19, 20}.

Εκτός από τη σεροτονίνη, οι καρκινοειδείς όγκοι είναι σε θέση να εκκρίνουν άλλες ουσίες, και ορμονικά πεπτίδια όπως η αδρενοκορτικοτρόφος ορμόνη (adrenocorticotropin, ACTH), η ουσία P και η νευροτενσίνη, οι προσταγλανδίνες, η καλικρεΐνη και η ισταμίνη ^{6, 7, 21}. Δεδομένου του ότι μερικές από αυτές τις ουσίες παράγονται από βλάβες διαφορετικές του φυσιολογικού ιστού προέλευσής τους, μπορεί να προκαλέσουν διάφορα εκκριτικά σύνδρομα που για το λόγο αυτό καλούνται “παρανεοπλασματικά σύνδρομα” (πίνακας 4).



Εικόνα 2. Καρκινοειδής μεσεντερική ίνωση

Πίνακας 3. Ανατομικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των GI-NENS				
Ανατομική θέση	Πεπτίδια/ αμίνες	Κλινικά χαρακτηριστικά	Μεταστάσεις	MEN1
Ανώτερο αρχέγονο έντερο				
Βρόγχοι, θυμός αδένας, στόμαχος, αρχικό τμήμα δωδεκαδακτύλου, πάγκρεας	5-HTP, ισταμίνη, ACTH, CRH, GH, Gastrin	Απόφραξη βρόγχων, άτυπες εξάψεις & ορμονοεκκριτικά σύνδρομα	Ήπαρ, λεμφαδένες, οστό	10%
Μέσο αρχέγονο έντερο				
Δεύτερη μοίρα δωδεκαδακτύλου,	5-HT, ταχυκινίνες, προσταγλανδίνες,	Εντερική απόφραξη, τυπικές	Ήπαρ (60- 80%)	-

νήστιδα, λεπτό έντερο, τελικό τμήμα του ειλεού, σκωληκοειδής απόφυση, δεξιό κόλον	βραδυκινίνες και άλλα	ροζ/κόκκινες εξάψεις, συριγμός/διάρροια (καρκινοειδές σύνδρομο)	λεμφαδένες	
Κατώτερο αρχέγονο έντερο				
Από το αριστερό εγκάρσιο κόλον στο ορθό	Τοπική παραγωγή SS, πεπτιδίο YY γλυκενίνη, νευροτενσίνη, 5-HTP & και άλλες ορμόνες	Τυχαίο εύρημα, τοπικά συμπτώματα	οστικές (5-40%)	-
Λειτουργικοί όγκοι				
Ινσουλίνωμα	Ινσουλίνη, προΐνσουλίνη	νευρογλυκοπενία, τριάδα του Whipple	10%	5-10%
Γαστρίνωμα	Γαστρίνη	ZES (πεπτικό έλκος, διάρροια, επιγαστραλγία)	60-90	25%
Βίπωμα	VIP	Υδαρής διάρροια, υποκαλσιμία, αχλωρυδρία	80	10%
Γλουκαγόνωμα	Γλουκαγόνο	NME, DM, καχεξία	80-90	5-17%
Σωματοστατίνωμα	SS	Χολόλιθοι, DM, στεατόρροια, αχλωρυδρία	60-70	5-10%
Μη λειτουργικοί όγκοι	παγκρεατικό πεπτιδίο	Συμπτώματα που σχετίζονται με πιεστικά φαινόμενα	60	20-30%
Σπάνιοι όγκοι GHRHoma/ACTHoma, PTHrPoma	GHRH ACTH PTHrP	Μεγαλακρία Cushing Υπερασβεστιαμία	60	10-20%
5-HT: 5 hydroxy tryptamine, 5 υδρόξυ τρυπταμίνη, 5-HTTP: 5 hydroxy-tryptophane, 5-υδρόξυ-τρυπτοφάνη, VIP: vasoactive intestinal peptide, Αγγειοενεργό εντερικό πεπτιδίο SS: somatostatin, σωματοστατίνη, GHRH: growth hormone releasing factor, εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, ACTH: adrenocorticotropin, αδρενοκορτικοτρόφος ορμόνη, PTHrP: parathyroid hormone related peptide, πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη, LMN: lymph node, λεμφαδένες, ZES: σύνδρομο Zollinger Ellison, NME: necrolytic migratory erythema, νεκρωλυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, DM: diabetes mellitus, σακχαρώδης διαβήτης.				

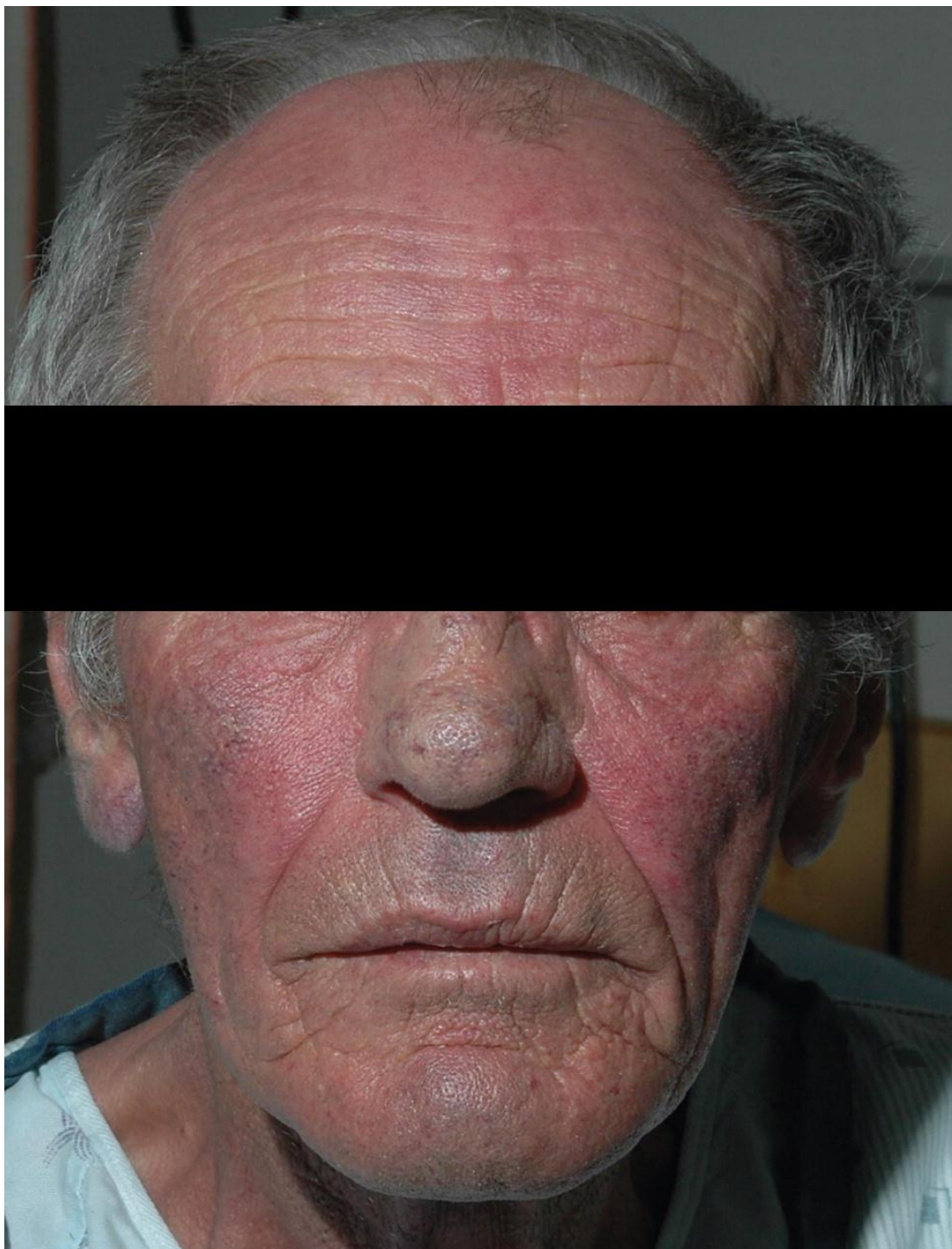
Πίνακας 4. Παρανεοπλαστικά σύνδρομα που σχετίζονται με τους όγκους GI-NENS και οφείλονται στην έκτοπη έκκριση βιοδραστικών ουσιών. Διαφορές των κλινικών και βασικών βιοχημικών χαρακτηριστικών τους σε σύγκριση με τις φυσιολογικές

ΕΚΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.			
Σύνδρομο	Μεσολαβητής	Όγκος	Κλινικά βιοχημικά χαρακτηριστικά
Υπερασβεσταιμία	PTHrP, PTH, Αυξητικοί παράγοντες/ Κυτοκίνες	SCLC PNEN, καρκινοειδές	↑Ca, ↓P, }↑cAMP στα ούρα
Σύνδρομο Cushing	ACTH, CRH	SCLC Καρκινοειδείς όγκοι PET	Υπό-K ⁺ , καχεξία φαινότυπος συνδρόμου Cushing
Μεγαλακρία	GHRH, GH	Καρκινοειδείς όγκοι PNET	Χαρακτηριστικά μεγαλακρικού
Υπονατριαιμία (SIADH)	ADH, ANP	SCLC	Υπό-Na, ↑ πλάσμα ↓ ωσμωτικότητα ούρων
Υπογλυκαιμία	Ινσουλίνη IGF1 IGF2 (pro-IGF2)	Καρκινοειδείς όγκοι	Συμπτώματα υπογλυκαιμίας νευρογλυπενικά και του αυτόνομου
Σύνδρομα οφειλόμενα σε άλλες ορμόνες της υπόφυσης	LH/FSH TSH *** PRL	PNET	Υπερανδρογονισμός Υπερθυρεοειδισμός ?Γυναικομαστία
Βιοδραστικά πεπτίδια	CGRP CT	SCLC, PNEN,	Αγγειοδιαστολή ?Υπόταση Εξάψεις (Flushing)
Γυναικομαστία, Διαταραχές εμμήνου ρήσεως	hCG HPL	SCLC, PEN SCLC	Γυναικομαστία, διαταραχές κύκλου, πρόωμη εφηβεία
Υπέρταση	Ρενίνη	Καρκινοειδές	Κακοήθης υπέρταση, Υποκαλιαιμική αλκάλωση
Εντερικές ορμόνες	Ghrelin	Καρκινοειδές, PNEN	? κλινικός φαινότυπος
	Γαστρίνη	PNEN	Zollinger-Ellison
	VIP GLP-1,2	PNEN	Παγκρεατική χολέρα Υπογλυκαιμία?

PTH: Parathyroid hormone, παραθορμόνη, PTHrP: Parathyroid hormone related peptide, πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη, SCLC: Small cell lung carcinoma, Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, Ca: Calcium, Ασβέστιο, P: Phosphorus, Φώσφορος, cAMP: cyclic AMP, κυκλικό AMP, TGF: Tumor growth factor, αυξητικός παράγοντας των όγκων, IL: Interleukin, Ιντερλευκίνη, PG: Prostaglandin, Προσταγλανδίνη, ACTH: adrenocorticotropin, αδρενοκορτικοτρόφος ορμόνη, CRH: Corticotropin releasing hormone, εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροφού, PET: παγκρεατικός ενδοκρινικός όγκος, ADH: Vasopressin, Βαζοπρεσσίνη, ANP: Atrial Natriuretic Peptide, Νατριουρητικό πεπτίδιο του κόλπου, GH: Growth hormone, Αυξητική Ορμόνη, GHRH: Growth hormone releasing hormone, εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, hCG: chorionic gonadotropin, χοριακή γοναδοτροφίνη, IGF: Insulin growth factor, Αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης, VIP: Vasointestinal peptide, Αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο, LH: Luteinizing hormone, Ωχρινοποιητική ορμόνη, FSH: Follicle stimulating hormone, Θυλακιοτρόπος ορμόνη, TSH: Thyreotropin, Θυρεοτρόπος ορμόνη, fT4: Free thyroxine, Ελεύθερη θυροξίνη, T3: triiodothyronine, τριιωδοθυρονίνη, HPL: Human placenta lactogen, πλακουντιακή γαλακτογόνης ορμόνη, CGRP: Calcitonin gene related peptide, πεπτίδιο σχετικό με το γονίδιο της καλσιτονίνης, GLP: Glucagon like peptide, προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1, PRL: Prolactin, Προλακτίνη

Καρκινοειδές σύνδρομο (Carcinoid syndrome, CS)

Τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα του CS είναι διάρροια και εξάψεις. Οι ασθενείς με το πιο κοινό (95%) τυπικό CS εμφανίζουν εξάψεις (90%), διάρροια (70%), κοιλιακό άλγος (40%), βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις (20%-50%), τηλεαγγειεκτασία (25%), συριγμό (15%) και πελλάγρα (5%)^{6,7}. Η τυπική έξαψη είναι αιφνίδιας έναρξης, συνήθως ελαφρώς ιώδους προς κόκκινο χρώμα, που εκτείνεται στο πρόσωπο και στον ανώτερο κορμό και έχει διάρκεια ολίγων μόνο λεπτών^{3, 6, 7, 22} (εικόνα 3). Αντίθετα, στο άτυπο CS (5%) εμφανίζεται μια βαθέως ιώδους χρώματος έξαψη που μπορεί να διαρκέσει για ώρες, προκαλώντας τηλεαγγειεκτασία και υπερτροφία του δέρματος του προσώπου και του ανώτερου κορμού, και που μπορεί να συνδυάζεται με κεφαλαλγία, δακρύρροια, υπόταση, οίδημα και βρογχικό άσθμα^{6, 7}. Μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του CS είναι η “καρκινοειδής κρίση” που εμφανίζεται ως υπόταση, σπασμώδης υπέρταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, βρογχικό συριγμό, εξάψεις και δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το CS μπορεί είτε να εμφανιστεί αυθόρμητα, είτε να εκλυθεί μετά από αναισθησία, επεμβατικές ιατρικές πράξεις και/ή φάρμακα (χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ραδιοφάρμακα που προκαλούν λύση των όγκων)^{6, 7}.



Εικόνα 3: Ένας 72χρονος ασθενής καρκινοειδές σύνδρομο, που παρουσιάζει έξαψη, κυάνωση και τηλεαγγειεκτασία. Από ²³.

Καρκινοειδής καρδιακή πάθηση

Η καρκινοειδής καρδιακή πάθηση εμφανίζεται έως και στο 50% των ασθενών με CS αν και είναι κλινικά σημαντική σε ένα μικρότερο ποσοστό ^{1, 22, 24}. Οι καρκινοειδείς καρδιακές βλάβες χαρακτηρίζονται από παχύνσεις ομοιάζουσες με πλάκες, ινώδη ενδοκαρδιακή πάχυνση συνήθως στη δεξιά καρδιά και σε περίπου 10% των ασθενών και στην αριστερή καρδιά ⁷. Σε μια πρόσφατη λεπτομερή μελέτη

252 ασθενών με CS, 52 ασθενείς είχαν ενδείξεις καρκινοειδούς καρδιακής βλάβης με συμμετοχή της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδος κατά 90% και 69% αντίστοιχα ²⁴. Οι βλάβες της αριστερής καρδιάς είναι δυνατόν να αναπτυχθούν εκλεκτικά επί εδάφους ωοειδούς τρήματος. Οι ασθενείς με CS και καρκινοειδή καρδιακή πάθηση έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα 5-HIAA και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών, που υποδηλώνουν πως τα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης είναι υπεύθυνα και για τις δύο κλινικές οντότητες ⁷. Το N-τελικό προ-εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-pro-BNP) είναι χρήσιμο ως βιολογικός δείκτης της καρκινοειδούς καρδιακής πάθησης δεδομένου ότι έχει υψηλά αρνητική προγνωστική αξία σε ασθενείς που έχουν CS, αν και η ειδικότητά του είναι χαμηλή σε άλλες περιπτώσεις ²⁴.

Καρκινοειδής ίνωση

Στους καρκινοειδείς όγκους του μέσου αρχέγονου εντέρου, οι μεσεντερικές μεταστάσεις είναι κοινές ακόμη και με μικρούς πρωτοπαθείς όγκους ²⁵. Ένας μεγαλύτερος πρωτοπαθής όγκος περιστασιακά συρρέει με τις μεταστάσεις των μεσεντερικών λεμφαδένων, με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη διόγκωση που χαρακτηρίζεται από έντονη μεσεντερική ίνωση ³, οδηγώντας σε μερική ή πλήρη απόφραξη του λεπτού εντέρου. Έχει γίνει πρόσφατα προφανές ότι ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor, CTGF), που υπερεκφράζεται στα καρκινοειδή του μέσου αρχέγονου εντέρου, είναι πιθανώς υπεύθυνος για την ίνωση που εμφανίζεται σε αυτές τις βλάβες ^{26, 27}. (εικόνα 2).

Άλλα GI-NENS

Σε μη καρκινοειδή GI-NENS δεν υπάρχουν ειδικές κλινικές εκδηλώσεις μια και η κλινική εικόνα αυτών είναι αυτή που δίνουν οι όγκοι αναλόγως της ανατομικής τους θέσης και από την εκκριτική ή όχι λειτουργία τους (χειρουργικά ή μη χειρουργικά GI-NENS).

Επιδημιολογία και κλινική εικόνα των καρκινοειδών σύμφωνα με την ανατομική περιοχή προέλευσης (όργανο– ειδικά σχετιζόμενα συμπτώματα)

Σε μία σειρά 13.715 καρκινοειδών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα Επιτήρησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (βάση δεδομένων όλων των κακοηθειών των ΗΠΑ: Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) του Εθνικού Ιδρύματος Καρκίνου (National Cancer Institute), τα κλινικά χαρακτηριστικά των καρκινοειδών όγκων ποίκιλαν ανάλογα με τη θέση του όγκου. Το υψηλότερο ποσοστό της μεταστατικής νόσου διαπιστώθηκε στα μικρά καρκινοειδή του λεπτού και του παχέος εντέρου, ενώ τα του ορθού, τα βρόγχο-πνευμονικά και τα γαστρικής προέλευσης ήταν πιθανότερο να είναι εντοπισμένα ²⁵. Σε μια επόμενη ανάλυση της ίδιας βάσης δεδομένων που περιελάμβανε 35.618 ασθενείς, έγινε προφανές ότι η πιο κοινή πρωτοπαθής θέση των όγκων εξαρτιόταν από τη φυλή. Ο πνεύμονας ήταν η πιο κοινή θέση στους λευκούς ασθενείς, το ορθό στους Ασιάτες, στους κατοίκους του Ειρηνικού, στους Ινδιάνους της Αμερικής, στους Ιθαγενείς της Αλάσκας και στους Άφρο-Αμερικανούς ασθενείς ²⁸. Στην ίδια σειρά επίσης όσο και σε παρόμοιες ευρωπαϊκές σειρές φάνηκε πως η ετήσια επίπτωση των καρκινοειδών όγκων έχει αυξηθεί, και πρόσφατα αναφέρεται ως 2-5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ^{29, 30}.
³¹. Εντούτοις, δεν είναι ακόμα σαφές εάν το εύρημα αυτό αντιπροσωπεύει μια αληθινή αύξηση της επίπτωσης των όγκων αυτών ή εάν προκύπτει από την

αυξανόμενη επίγνωση της ύπαρξης αυτών των όγκων σε συνδυασμό με τη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων.

Βρογχικά καρκινοειδή και καρκινοειδή του θύμου

Τα βρογχικά καρκινοειδή ταξινομούνται ως τμήμα των βρογχικών NENS με διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά, και περιλαμβάνουν τους:

1. τυπικούς καρκινοειδείς όγκους (typical carcinoid tumors, TC),
2. άτυπους καρκινοειδείς όγκους (atypical carcinoid tumors, AT),
3. τα NE καρκινώματα των μεγάλων-κυττάρων (large-cell NE carcinomas, LCNEC)
4. τα μικροκυτταρικά καρκινώματα των πνευμόνων (small-cell lung carcinoma, SCLC) ^{7, 32}.

Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανιστούν με συμπτώματα ενδεικτικά κεντρικής βρογχικής απόφραξης, με αποφρακτική πνευμονία ή ατελεκτασία, αλλά έως και 25%-30% των ασθενών μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση ³². Είναι πιθανόν επίσης να εμφανισθούν παρανεοπλαστικά σύνδρομα δευτεροπαθώς λόγω έκκρισης διαφόρων άλλων ορμονών από τα κύτταρα των όγκων όπως το σύνδρομο Cushing από έκτοπη έκκριση της ACTH, η μεγαλακρία από έκτοπη έκκριση της σωματοεκλιτίνης (Growth –Hormone –Releasing –Hormone, GHRH) ή το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (Antidiuretic Hormone, ADH) (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) λόγω της έκτοπης έκκρισης ADH ²¹ (πίνακας 4). Τα τυπικά καρκινοειδή έχουν συνήθως καλοήγη πορεία όταν αναγνωρίζονται σε πρώιμο στάδιο ως εντοπισμένη νόσος (80%-90%), ενώ αναπτύσσουν μεταστάσεις σε λιγότερο από 15% των περιπτώσεων και παρουσιάζουν ποσοστά 5-ετούς και 10-ετούς επιβίωσης περίπου 90% ^{7, 32}. Τα άτυπα καρκινοειδή είναι επιθετικότερα, προκαλούν μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε ποσοστά 30%-50%, με 10-ετή επιβίωση 35%-49%, Τα LCNEC έχουν υψηλή συσχέτιση με το κάπνισμα και έχουν παρόμοια κλινική πορεία και πρόγνωση με τα SCLC που συνήθως δεν είναι καλή με ποσοστά επιβίωσης <15% στα 2 έτη ^{7, 32}. Τα θυμικά καρκινοειδή είναι σπάνια, εμφανίζονται πρωτίστως στους άνδρες, ενώ στο πλαίσιο του MEN1 εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 25% ⁷. Τα θυμικά καρκινοειδή αναπτύσσουν συχνά μεταστάσεις και έχουν κακή έκβαση ^{7, 32}.

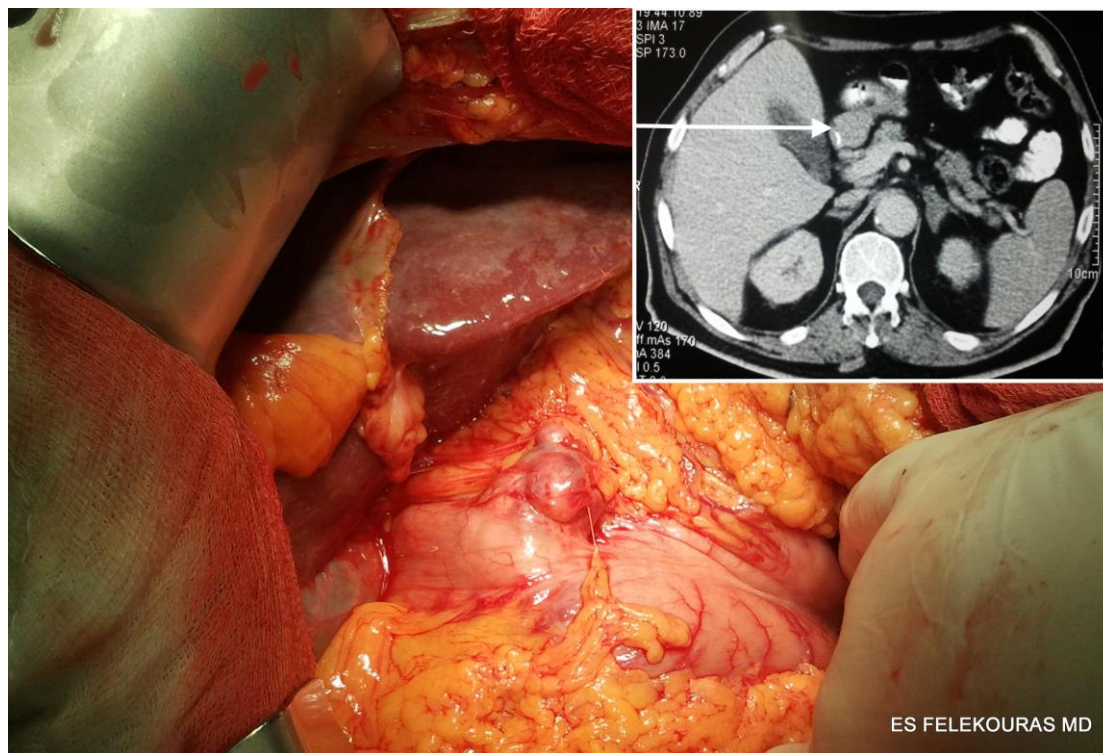
Γαστρικά NENS (GNENs)

Τα γαστρικά NENS (gastric NENS, GNENS) διαιρούνται σε τρεις ευδιάκριτες ομάδες:

1. τα GNENS τύπου 1 που σχετίζονται με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα,
2. τα GNENS τύπου 2 που σχετίζονται με το σύνδρομο Zollinger-Ellison (ZES),
3. και τα σποραδικά GNENS τύπου 3 ³³.

Τα GNENS τύπου 1 και 2 σχετίζονται με υπεργαστριναιμία. Οι ασθενείς με GCs τύπου 1 έχουν υποχλωρυδρία και υπεργαστριναιμία κυρίως στα πλαίσια της κακοήθους αναιμίας με συνέπεια την υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων (enterochromaffin-like cell, ECL) ^{7, 33}. Αυτοί οι όγκοι είναι πολυεστιακοί, μικρότεροι από 1 cm σε διάμετρο, προκαλούν τοπικές μεταστάσεις σε 15%-23%, ενώ οι απομακρυσμένες μεταστάσεις αναπτύσσονται σε ποσοστό 3%-5% ^{7, 33}. Σε ποσοστό 5%-10% τα GNENS τύπου 2 συνδέονται με το ZES και εμφανίζονται

σχεδόν αποκλειστικά στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1 σε ασθενείς με γαστρινώματα. Τα NENS αυτά εξορμούν από υπερπλαστικά ECL κύτταρα και έχουν πρόγνωση παρόμοια με τα GNENS τύπου 1^{7, 33}. Τα σποραδικά GNENS (τύπου 3) αποτελούν το 15%-25% των GCs, που εξορμούν από εμφανώς φυσιολογικό βλεννογόνο και είναι συνήθως μεγαλύτερα από 1 cm σε διάμετρο: αυτοί οι όγκοι συμπεριφέρονται όπως τα γαστρικά αδενοκαρκινώματα και αναπτύσσουν περιοχικούς λεμφαδένες σε 20%-50% και ηπατικές μεταστάσεις στα περίπου 2/3 των ασθενών^{7, 33} και ως τέτοια πρέπει να θεραπεύονται (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Ασθενής με προπυλωρικό NEN στομάχου με επέκταση εκτός του τοιχώματος του στομάχου και η AT του.

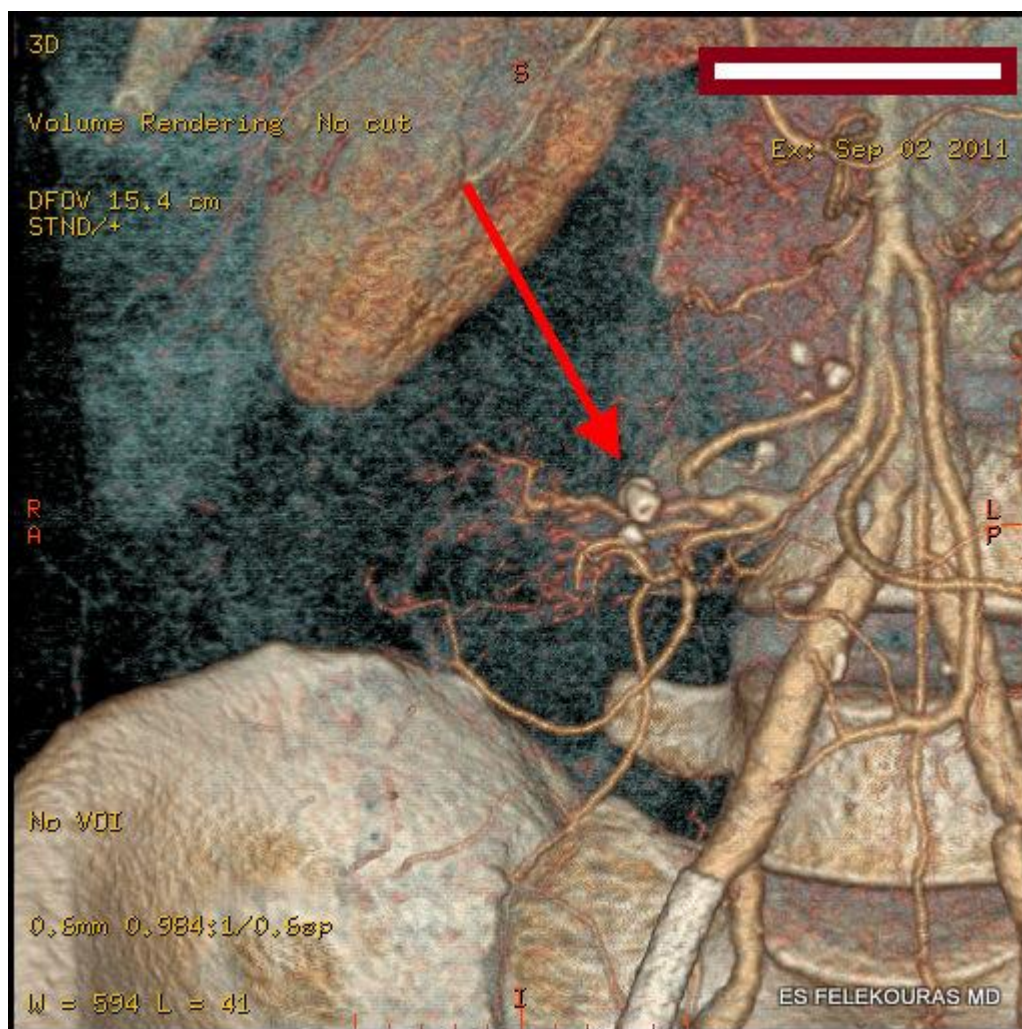
Δωδεκαδακτυλικά και παγκρεατικά NENS

Τα δωδεκαδακτυλικά NENS είναι σχετικά ασυνήθιστοι μικροί όγκοι και φαίνεται πως έχουν καλή πρόγνωση^{7, 34}. Η διάγνωση γίνεται είτε από τα συμπτώματα που προκαλεί ο ίδιος ο όγκος, είτε από τις αλλοιώσεις που διαπιστώνονται κατά τη γαστροσκόπηση (33%)³⁴. Όταν αυτοί οι όγκοι είναι μεγαλύτερου μεγέθους (>2 cm) πιθανόν να προκαλέσουν άλγος (37%), αποφρακτικό ίκτερο (18%), παγκρεατίτιδα ή αιμορραγία (21%) και μπορεί να αναπτύξουν μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες ή το ήπαρ στο 45% των ασθενών. Περίπου 30% αυτών συσχετίζεται με NF1 και λιγότερο συχνά με MEN1 ή/και φαιοχρωμοκυτώματα^{7, 34}.

NENS λεπτού εντέρου

Το λεπτό έντερο είναι η πιο κοινή περιοχή για τα NENS του γαστρεντερικού συστήματος και θεωρείται ότι εξορμούν από ενδοεπιθηλιακά ενδοκρινικά κύτταρα που εκκρίνουν σεροτονίνη⁷. Οι όγκοι αυτοί απαντώνται συνήθως στον άνω ειλεό και μπορεί να είναι πολυκεντρικοί και να εμφανιστούν ως απόφραξη του λεπτού εντέρου

με μεταστάσεις στους λεμφαδένες και στο ήπαρ. Σε ποσοστό 7%-29% πιθανόν να αναπτυχθεί CS ^{1,7}. Το μέγεθος των όγκων είναι αναξιόπιστος προγνωστικός δείκτης μεταστατικής νόσου δεδομένου ότι μεταστάσεις μπορεί να αναπτυχθούν από όγκους με <0,5 cm σε διάμετρο ^{6,7}. Περίπου το 65% των καρκινοειδών λεπτού εντέρου (<1 cm) δίνουν μικροσκοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες και σχεδόν κατά το ήμισυ παρουσιάζουν ηπατικές μεταστάσεις ^{6,7} (εικόνα 5). Τα NENS του λεπτού εντέρου συνδέονται συχνά με εκτεταμένη μεσεντερική αντίδραση ίνωσης που οδηγεί σε διόγκωση του εντέρου, μερική ή πλήρη απόφραξη του λεπτού εντέρου και τελικά ισχαιμία μεσεντερίου ^{1,5,7}. Η μακροπρόθεσμη επιβίωση σχετίζεται στενά με το στάδιο της νόσου, και η 5-ετή επιβίωση είναι 65%-73% σε ασθενείς με εντοπισμένη ή περιορισμένη νόσο και 36%-79% στους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Σύγχρονες και μετάχρονες κακοήθειες εμφανίζονται σε ποσοστό 10%-15% των ασθενών ^{6,7}.



Εικόνα 5. Ασθενής με NENS λεπτού εντέρου όπως αναδείχτηκε σε εντερογραφία-αγγειογραφία με ΑΤ

NENS Σκωληκοειδούς

Τα NENS είναι οι πιο κοινοί όγκοι της σκωληκοειδούς απόφυσης και θεωρείται πως εξορμούν από τα υποεπιθηλιακά ενδοκρινικά κύτταρα του χορίου

(lamina propria) και της υποβλεννογονίου μυϊκής στοιβάδας του τοιχώματος της σκωληκοειδούς ^{6, 7}. Η πλειοψηφία τους βρίσκεται στο άπω τριτημόριο της σκωληκοειδούς και συνήθως δεν προκαλούν απόφραξη ^{6, 7}. Εκτός το μέγεθος του όγκου (> 2cm), η θέση (κορυφή η βάση), η επέκταση της διήθησης του μεσεντεριδίου λίπους (mesoappendiceal) (> 3mm), και η ιστολογική ατυπία, είναι οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν την πρόγνωση, δεδομένου ότι περισσότερο από 95% των καρκινοειδών της σκωληκοειδούς είναι λιγότερο από 2 cm στη διάμετρο ³⁵. Το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης είναι 94% για τους ασθενείς με εντοπισμένη ασθένεια και 85% για τους ασθενείς με τοπικές μεταστάσεις. Τα κυπελλοειδή (goblet) κύτταρα των καρκινοειδών της σκωληκοειδούς εμφανίζουν μορφολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που υποδηλώνουν την ταυτόχρονη διαφοροποίηση σε NE και σε αδενικά κύτταρα και λόγω της θέσης τους στο μέσο τριτημόριο της σκωληκοειδούς μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη και ως εκ τούτου αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα ³⁵. Ταυτόχρονες απομακρυσμένες μεταστάσεις ανευρίσκονται στο 11% των ασθενών κυρίως στις ωοθήκες, την κοιλιακή κοιλότητα και σε έξω-κοιλιακές περιοχές ^{6, 7}. Τα αναφερόμενα 5-ετή ποσοστά επιβίωσης για την εντοπισμένη, περιοχική και απομακρυσμένη νόσο στη διάγνωση είναι 64%, 24% και 12% αντίστοιχα ³⁵.

NENS του παχέος εντέρου

Τα NENS του παχέος εντέρου βρίσκονται κυρίως στο τυφλό και ακολουθούν οι όγκοι της ειλεοτυφλικής περιοχής ³⁶. Αυτοί οι όγκοι είναι συνήθως ασυμπτωματικοί έως ότου φθάνουν σε μέγεθος ικανό να προκαλέσουν άλγος, απώλεια αίματος και συστηματικές εκδηλώσεις όπως ανορεξία και απώλεια βάρους. Σε ποσοστό λιγότερο από 5% μπορεί να προκαλέσουν CS ³⁶. Μόνο το 16% των έντερο-τυφλικών όγκων είναι εντοπισμένα στη διάγνωση δεδομένου ότι το μέγεθος αυτών των όγκων είναι συνήθως μεγαλύτερο από 2 cm, με συνέπεια περισσότερο από τα 2/3 των ασθενών αυτών να έχουν είτε λεμφαδενικές είτε απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση ³⁶. Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης είναι 70% για τους ασθενείς με την τοπική νόσο, 44% για τους ασθενείς με περιορισμένη νόσο, 44% για εκείνους με περιοχικές μεταστάσεις, και 20% για εκείνους με απομακρυσμένες μεταστάσεις ^{6, 7}.

NENS ορθού

Τα NENS του ορθού είναι συνήθως μικρές πολυποειδείς βλάβες (< 2 cm) που βρίσκονται 4-20 mm επάνω από την οδοντωτή (dentate) γραμμή και η επίπτωσή τους αυξάνει ενδεχομένως λόγω βελτίωσης των διαγνωστικών μεθόδων ^{6, 7}. Οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους περιέχουν γλυκαγόνο, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) και πεπτίδια προσομοιάζοντα στη γλυκενίνη παρά στη σεροτονίνη ³⁶. Παρότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν με αιμορραγία από το ορθό, άλγος ή δυσκοιλιότητα, περίπου 50% είναι ασυμπτωματικοί ^{6, 7}. Το μέγεθος των πρωτοπαθών βλαβών σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη μεταστάσεων. Μεταστάσεις ανευρίσκονται σε λιγότερο από 5% των ασθενών με όγκους μικρότερους από 1 cm σε διάμετρο αλλά στην πλειοψηφία των ασθενών με μεγαλύτερο μέγεθος όγκου ³⁶. Περίπου 10% των NENS του ορθού μπορεί να σχετίζονται με ένα άλλο νεόπλασμα του παχέος εντέρου.

NENS με άγνωστη ή σπάνια πρωτοπαθή εστία (ΚΑΠ)

Μια πρόσφατη ανάλυση 434 NENS αποκάλυψε έναν απροσδόκητα υψηλό αριθμό ΚΑΠ που ήταν κλινικά και βιοχημικά παρόμοια με τα μεταστατικά NENS του μέσου αρχέγονου εντέρου ¹. Τα NENS μπορούν να αναπτυχθούν θεωρητικά σε οποιοδήποτε όργανο. Εντούτοις, υπάρχουν μόνο λίγες περιπτώσεις που εξορμούν από τον οισοφάγο, το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη ή τον οφθαλμό. Οι καρκινοειδείς όγκοι του κατώτερου αρχέγονου εντέρου μπορεί επίσης να εξορμούν από το ουροποιητικό σύστημα, είτε το νεφρό είτε τους όρχεις, και εμφανίζονται ως κοιλιακές μάζες ή μάζα στους όρχεις αντίστοιχα ¹.

Ενδοκρινείς παγκρεατικοί όγκοι (pNETs ή PNENS)

Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (pNETs, PanNETs, pNENS) ορίζονται ως κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι με κατεχοχόνη ενδοκρινή διαφοροποίηση ¹. ¹. Περίπου 60% των παγκρεατικών όγκων δεν εκκρίνουν καμία ανιχνεύσιμη ορμόνη και μπορεί να παραμείνουν κλινικά σιωπηλοί μέχρι να διαγνωσθούν σε μη εγχειρήσιμο στάδιο με συμπτώματα από τον όγκο της μάζας σε παρακείμενους ή ανάπτυξης μεταστάσεων συνήθως στο ήπαρ ^{1, 2, 13, 19, 37}. Για τους όγκους των παγκρεατικών κυττάρων σημαντική είναι η επαγρύπνηση λόγω του πλήθους των κλινικών συνδρόμων που μπορούν να παρουσιαστούν (πίνακας 3).

Οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι λειτουργικοί ή μη λειτουργικοί.

1. Λειτουργικοί όγκοι:

- a. Ινσουλίνωμα
- b. Γαστρίνωμα
- c. Βίπωμα
- d. Γλουκαγόνωμα
- e. Σωματοστατίνωμα
- f. Σπάνιοι όγκοι (εκκρίνοντας GHRH, ACTH, PTHrP, σεροτονίνη/ταχυκινίνες)

2. Μη λειτουργικοί όγκοι

Λειτουργικοί όγκοι

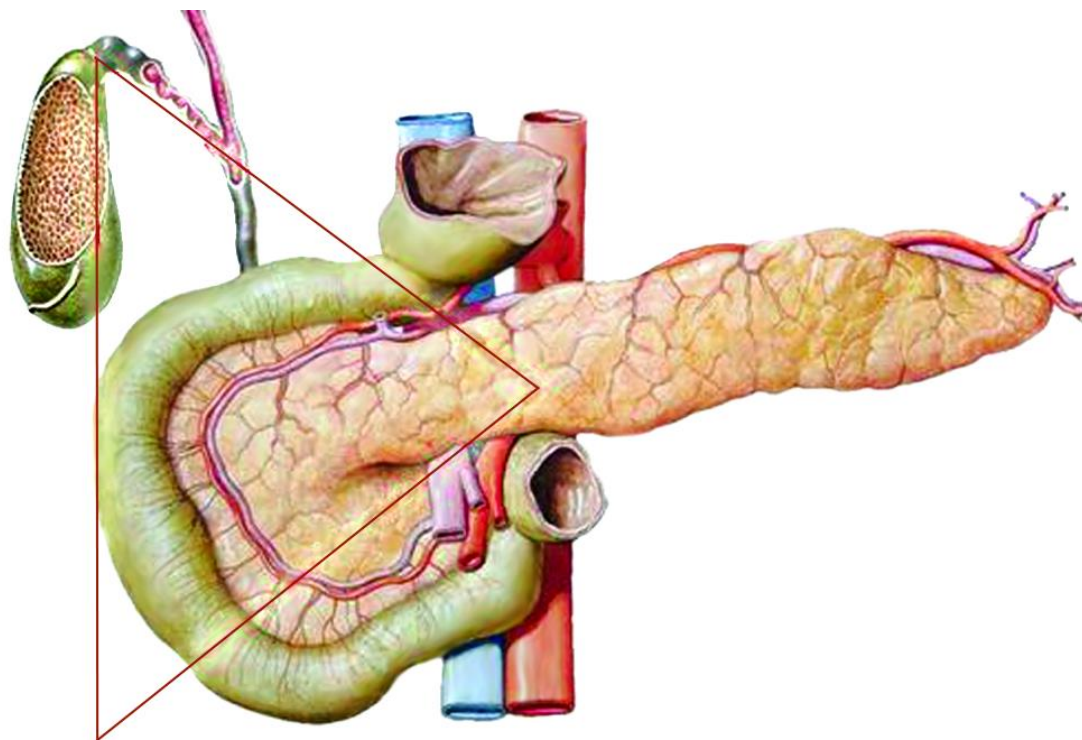
Ινσουλινώματα

Τα ινσουλινώματα αποτελούν το 60% των λειτουργικών όγκων του παγκρέατος, είναι μεμονωμένοι μικροί όγκοι και το 90% αυτών έχει διάμετρο μικρότερη των 2 cm και το 30% μικρότερη του 1 cm ³⁸. Περίπου στο 10% είναι πολλαπλά, 10% κακοήθη και στο 4%-7% συνδέονται με το σύνδρομο MEN1. Όταν τα ινσουλινώματα εμφανίζονται στο πλαίσιο του MEN1 είναι συνήθως πολλαπλά και μπορεί να είναι κακοήθη σε ποσοστό έως 25% ^{1, 38}. Τα ινσουλινώματα χαρακτηρίζονται από υπερέκκριση ινσουλίνης με επακόλουθη την ανάπτυξη των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, λήθαργος, ζάλη, διπλωπία, θάμπος όρασης, σύγχυση, αδυναμία, διαταραχές συμπεριφοράς, λήθαργος, αμνησία και σπάνια επιληψία ή κώμα ή/και κατεχολαμινεργικών συμπτωμάτων όπως τρόμος, αγχώδης συνδρομή, αίσθημα καύσους, αίσθημα παλμών, ναυτία, πείνα και εφίδρωση ^{1, 38} (πίνακας 3). Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια εμφανίζονται συνήθως νωρίς το πρωί και μπορεί να προκληθούν με την άσκηση. Εντούτοις, τα μεταγευματικά συμπτώματα αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο. Τα σποραδικά κακοήθη ινσουλινώματα είναι μονήρη και μεγάλα, κατά μέσο όρο 6 cm σε διάμετρο ^{1, 38}. Η

επιτυχής αφαίρεση μικρού μεγέθους καλοήθους ινσουλινώματος συνοδεύεται από φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης, ενώ η 10-ετής επιβίωση σε ασθενείς με κακοήγη ινσουλινώματα είναι περίπου 29% ^{1, 38}. Πρόσφατα, έχουν αναφερθεί ασθενείς κυρίως μετά από επεμβάσεις γαστρικής παράκαμψης με κατεξοχήν μεταγευματική υπογλυκαιμία -μη οφειλόμενη σε ινσουλίνωμα παγκρεατογενούς υπογλυκαιμία (non-Insulinoma pancreatogenous hypoglycemia, NIPH)- η οποία οφείλεται σε υπερτροφία των νησιδιακών κυττάρων και νησιδιοβλάστωση και όχι σε ινσουλινώματα ^{1, 38}.

Γαστρινώματα

Το γαστρινώματα είναι όγκοι που εκκρίνουν γαστρίνη και προέρχονται είτε από το δωδεκαδάκτυλο είτε από το πάγκρεας, προκαλώντας το σύνδρομο ZES λόγω υπερέκκρισης γαστρίνης με επακόλουθη υπερχλωρυδρία ³⁹. Η πλειοψηφία των γαστρινωμάτων εξορμά από το λεγόμενο τρίγωνο των γαστρινωμάτων (μια περιοχή που ορίζεται από το δωδεκαδάκτυλο, την κεφαλή του παγκρέατος και τον ήπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο) (εικόνα 6) και εμφανίζονται είτε ως σποραδικά νεοπλασμάτα, είτε σε συνδυασμό με το σύνδρομο MEN1 σε ποσοστό έως 25%. Τα γαστρινώματα που σχετίζονται με το MEN1 είναι συνήθως μικρού μεγέθους, βρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο και είναι πολυεστιακά ³⁹. Τα περισσότερα γαστρινώματα, ιδιαίτερα τα παγκρεατικά που είναι περισσότερο επιθετικά σε σχέση με τα δωδεκαδακτυλικά, είναι κακοήγη, και εμφανίζουν λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις στο 70%-80% κατά τη διάγνωση και οστικές μεταστάσεις στο 12% ^{1, 39}. Η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων κατά τη διάγνωση είναι ο πιο σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την επιβίωση, και εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με παγκρεατικές παρά με δωδεκαδακτυλικές βλάβες ^{1, 39}. Έλκος του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα αναπτύσσεται > 90% των ασθενών ενώ η οισοφαγική συμμετοχή αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο, φτάνοντας το 10%-60% των ασθενών ^{1, 39}. Άλλα συνήθως συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος (75%-98%), αιμορραγία (44%-75%), διάρροιες, ναυτία και έμετος (12%-30%) και απώλεια βάρους (7%-53%) ^{1, 39} (πίνακας 3). Το σύνδρομο Cushing, ως αποτέλεσμα της έκτοπης παραγωγής ACTH, αναπτύσσεται σε 6% των σποραδικών γαστρινωμάτων και συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση ²¹. Περίπου σε 25% των ασθενών με ZES η νόσος εμφανίζει μια επιθετική πορεία με ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων με συνολική 10-ετή επιβίωση 30%. Η συνολική επιβίωση των γαστρινωμάτων που σχετίζονται με MEN1 είναι παρόμοια με της σποραδικής μορφής και καθορίζεται κατά ένα μεγάλο μέρος από την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων ³⁹.



Εικόνα 6: Το τρίγωνο του γαστρινώματος, μια περιοχή στην άνω κοιλία με το ανώτερο σημείο της στη συμβολή κυστικού και κοινού χοληδόχου πόρου, το κατώτερο σημείο της την τρίτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και το αριστερό σημείο της στον αυχένα του παγκρέατος

Τα γλυκαγονώματα

Τα γλυκαγονώματα είναι σπάνιοι αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι, που εξορμούν από τα α παγκρεατικά κύτταρα και εμφανίζουν ένα χαρακτηριστικό σύνδρομο που είναι το αποτέλεσμα της υπερέκκρισης γλυκαγόνης⁴⁰. Η πλειοψηφία τους είναι σποραδικοί όγκοι, αλλά σε ποσοστό 5,5%-17% συνδέονται με το σύνδρομο MEN1 ή σπάνια την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (πίνακας 3). Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι απώλεια βάρους (70%-80%), εξάνθημα (65%-80%), σακχαρώδης διαβήτης (75%), χειλίτιδα ή στοματίτιδα (30%-40%) και διάρροια (15%-30%)^{1, 40}. Το εξάνθημα, νεκρωλυτικό μεταναστευτικό ερύθημα (Necrolytic migratory erythema, NME), (εικόνα 7) παρουσιάζεται ως επιφανειακή νεκρόλυση με το διαχωρισμό των εξωτερικών στρωμάτων της επιδερμίδας και περιαγγειακή διήθηση με λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις του γλυκαγονώματος είναι δυστροφικοί όνυχες, γωνιακή χειλίτιδα και ατροφική γλωσσίτιδα^{1, 40}. Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να προηγηθεί αρκετά έτη του NME (10%-15%), αλλά το NME μπορεί να εμφανιστεί και μεμονωμένα. Άλλα συμπτώματα που συνδέονται με το γλυκαγονόμα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, κράμπες, ανορεξία, ψυχιατρικές διαταραχές και μια αυξανόμενη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (μέχρι και 30%)^{1, 40} (πίνακας 3). Οι ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένες μεταστάσεις έχουν καλή έκβαση μετά από τη χειρουργική επέμβαση με ποσοστό επιβίωσης πάνω από 85% σε μελέτες με μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,7 έτη, ενώ η επιβίωση μειώνεται στο 60% στους ασθενείς με επιθετική νόσο. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια πιθανόν να

προκαλούν πάνω από 50% όλων των θανάτων που αποδίδονται άμεσα στο σύνδρομο του γλουκαγονώματος^{1, 40}.



Εικόνα 7: Νεκρωλυτικό μεταναστευτικό ερύθημα σε ασθενή με γλουκαγόνωμα. Από ⁴¹.

VIPώματα

Τα περισσότερα VIPώματα είναι σποραδικοί όγκοι που προέρχονται από το πάγκρεας σε ποσοστό περίπου 70%-80%⁴². Οι πρωτοπαθείς όγκοι είναι συνήθως μεγαλύτεροι από 2 cm, και ως και το 50%-60% αυτών έχει αναπτύξει ήδη μεταστάσεις κατά τη διάγνωση. Τα VIPώματα μπορούν επίσης να είναι νευρικής προέλευσης (10%-12%) συνήθως στα παιδιά (γαγγλιονευρινώματα, γαγγλιοβλαστώματα ή νευροβλαστώματα^{1, 42}). Οι κλινικές εκδηλώσεις των όγκων που εκκρίνουν VIP προκύπτουν από την υπερβολική παραγωγή VIP και την υπερέκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών στον εντερικό σωλήνα. Η σοβαρή υδαρής, εκκριτική διάρροια είναι ένα καθολικό σύμπτωμα που χαρακτηριστικά δεν υφίεται με τη νηστεία^{1, 42}. Οι ασθενείς παράγουν περισσότερο από 3 έως 30 L υδαρών κοπράνων την ημέρα, που οδηγεί σε σοβαρή απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών (κυρίως καλίου και διττανθρακικών)^{1, 42}. Η υποκαλιαιμία είναι συχνά σοβαρή ($K^+ < 2,5$ mEq/L, απώλειες > 400 mEq/ημέρα) και σχετίζεται με την υπερχλωραιμική οξέωση. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν τη δυσανεξία των υδατανθράκων (50%) και τις εξάψεις στο πρόσωπο μέχρι και στο 20% των ασθενών η οποίες προκαλούνται από μια άμεσα αγγειοδιασταλτική δράση του VIP^{1, 42} (πίνακας 3).

Σωματοστατινώματα

Τα σωματοστατινώματα είναι σπάνιοι όγκοι είτε του παγκρέατος είτε του λεπτού εντέρου, κυρίως του δωδεκαδακτύλου¹. Η σωματοστατίνη ασκεί μια γενική

ανασταλτική λειτουργία στις εξωκρινείς και ενδοκρινείς εκκρίσεις και στην κινητικότητα του εντέρου, που εκδηλώνεται ως καταστολή της ορμονικής έκκρισης και της εντερικής κινητικότητας και απορρόφησης ^{1, 13}. Σε αντίθεση με άλλους λειτουργικούς παγκρεατικούς όγκους, τα σωματοστατινώματα χαρακτηρίζονται από μια σχετικά χαμηλή επίπτωση υπερεκκριτικού συνδρόμου και ανευρίσκονται στα πλαίσια συνδρόμου MEN1, NF1 και στα γαγγλιοκυτταρικά παραγαγγλιώματα ή τα φαιοχρωμοκυτώματα ^{1, 13} (πίνακας 3).

Σπάνιες μορφές παγκρεατικών όγκων των νησιδιακών κυττάρων

Έχουν αναφερθεί και άλλοι σπάνιοι παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι. Μεταξύ αυτών οι πιο συχνοί όγκοι είναι οι όγκοι που εκκρίνουν ACTH και προκαλούν σύνδρομο Cushing και οι όγκοι που εκκρίνουν σωματοεκλιτίνη (GHRH) οδηγώντας σε μεγαλακρία⁴. Πιο πρόσφατα έχει καταδειχθεί ότι ένας σημαντικός αριθμός όγκων μπορεί να εκκρίνει το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (Parathyroid hormone-related protein, PTHrP) και που μπορεί να προκαλέσει ανθεκτική υπερασβεστιαμία ²¹. Πολύ σπάνια, έχουν περιγραφεί παγκρεατικοί όγκοι που εκκρίνουν καλσιτονίνη, εντερογλυκαγόνη, χολοκυστοκινίνη (CCK, CCKώμα), γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο (gastric inhibitory peptide, GIP), γρελίνη (ghrelin), ρενίνη, ερυθροποιητίνη, ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα 2, (Insulin-like growth factor 2, IGF-2), γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)³¹ και ωχρινοποιητική ορμόνη (Luteinizing hormone, LH), καθώς επίσης και όγκοι που σχετίζονται με αντισώματα ενάντια νευρολογικών ιστών που οδηγούν σε ποικίλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα ²¹. Οι σπάνιες μορφές όγκων των παγκρεατικών κυττάρων μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστικές δυσκολίες λόγω της πολλαπλής και περιστασιακά αυξομειούμενης ορμονικής παραγωγής και απελευθέρωσή τους ^{13, 21} (πίνακας 4).

Τα NENS θεωρείται πως διαθέτουν πολυδύναμο εκκριτικό δυναμικό. Πράγματι, περίπου το 3-6% των pNENS έχει διαπιστωθεί πως εκκρίνουν πολλαπλές ορμόνες κατά τη διάγνωση, προκαλώντας προβλήματα στη διαφορική διάγνωση του εκκριτικού συνδρόμου. Υπάρχουν, επίσης αναφορές της μεταβολής του εκκριτικού συνδρόμου κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Αρχικά, το φαινόμενο αυτό θεωρήθηκε ίδιον γνώρισμα των μη λειτουργικών NENS, αλλά στη συνέχεια αναφέρθηκαν περιπτώσεις όπου το νεόπλασμα παρήγαγε διαφορετική ορμόνη κατά την εξέλιξη της νόσου. Τέτοια μετάχρονα εκκριτικά σύνδρομα παρατηρήθηκαν στο 3,4% ή 4% των ασθενών με pNENS, ενώ είναι αξιοσημείωτη η αύξηση του Ki-67 από 7% σε 17.5% παράλληλα με τη μεταβολή του εκκριτικού συνδρόμου. Η μεταβολή του φαινοτύπου των NENS επιβεβαιώνει πως τα νευροενδοκρινικά κύτταρα προέρχονται από πολυδύναμα κύτταρα υπογραμμίζοντας την πλαστικότητα και την ετερογένεια αυτών των νεοπλασμάτων ⁴³⁻⁴⁵.

Μη λειτουργικοί παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι & ΡΡώματα

Αυτοί οι όγκοι αποτελούν περίπου 50%-60% όλων των pNENS και δεν συνδέονται με κλινικά σύνδρομα που προκαλούνται από την ορμονική υπερέκκριση ^{1, 13}. Είναι συνήθως μεγάλου μεγέθους και εντοπίζονται τυχαία είτε από συμπτώματα που προκαλούνται από τα πιεστικά φαινόμενα μιας επεκτεινόμενης μάζας (αποφρακτικός ίκτερος, κοιλιακό άλγος, ψηλαφητή μάζα) είτε από μεταστάσεις (απώλεια βάρους, αιμορραγία, διόγκωση του ήπατος) αφού περίπου τα 2/3 αυτών

είναι κακοήθεις ^{1, 13}. Η πλειοψηφία των μη λειτουργικών παγκρεατικών όγκων είναι μονήρεις εκτός από όταν συνδέονται με το σύνδρομο MEN1, σε ποσοστό περίπου 20%-30%, όπου είναι γενικά πολλαπλοί και εκτείνονται σε όλο το πάγκρεας ^{1, 13}.

Σε πρόσφατες σειρές, η συχνότητα των μη λειτουργικών pNENS κυμαίνεται μεταξύ του 60 και 90%, ενώ διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο, μιας και δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις στους ασθενείς. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει μια εκθετική αύξηση τυχαίας εύρεσης των νεοπλασμάτων αυτών λόγω της βελτίωσης της ποιότητας και ευκρίνειας των απεικονιστικών μεθόδων σε συνδυασμό με την πιο συχνή χρήση τους κατά τη διερεύνηση μη ειδικών συμπτωμάτων.

Διάγνωση

Βιοχημική διάγνωση των GI-NENS

Η χρωμογρανίνη A (chromogranin A, CgA) θεωρείται ο πιο χρήσιμος διαθέσιμος γενικός βιολογικός δείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση των GI-NENS, αφού συν-εκκρίνεται από την πλειοψηφία των NE κυττάρων¹. Η CgA έχει ευαισθησία 60% όταν περιλαμβάνονται όλα τα στάδια καθώς και η διαφοροποίηση των GI-NENS, και μπορεί να είναι σημαντικής προγνωστικής αξίας στους καλά διαφοροποιημένους όγκους, ενώ τα επίπεδά της σχετίζονται με το φορτίο νόσου. Εντούτοις, η πιο σημαντική αξία της αφορά στον έλεγχο της υποτροπής ή της προόδου των όγκων ¹. Η χρησιμότητα των άλλων ειδικών καρκινικών βιολογικών δεικτών πρωτοπαθούς καρκίνου είναι αμφιβόλου αξίας, εκτός της άλφα-φετοπρωτεΐνης (alpha fetoprotein, AFP), του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (Carcinoembryonic Antigen, CEA) ή της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β- chorionic gonadotropin, β-HCG) που μπορεί να έχουν διαγνωστική και προγνωστική σημασία ^{1, 2, 19, 24}.

Οι ειδικοί ορμονικοί βιολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση των λειτουργικών όγκων (πίνακας 3), ενώ σε περίπτωση παρανεοπλασματικών συνδρόμων συνεπεία έκτοπης ορμονικής έκκρισης, η αντίστοιχη ορμόνη πρέπει να μετρηθεί (πίνακας 4). Όταν η κλινική υποψία του όγκου είναι υψηλή και οι βιοχημικές πληροφορίες δεν είναι διαγνωστικές, συγκεκριμένες δοκιμασίες διέγερσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση (δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη για τα γαστρινώματα και δοκιμασία διέγερσης ασβεστίου για τα ινσουλινώματα) και να βοηθήσουν την επιβεβαίωση αλλά και εντόπιση της νόσου ¹.

Όταν τα επίπεδα γαστρίνης στον ορό είναι υψηλότερα κατά 10 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο [μετά από διακοπή των αναστολέων της αντλίας των πρωτονίων (Proton-pump inhibitors, PPIs) για μια εβδομάδα και κάτω από κάλυψη με αποκλεισμό των υποδοχέων της ισταμίνης H₂ αρκεί για να γίνει η διάγνωση του γαστρινώματος. Εντούτοις, 60% των ασθενών δεν έχουν τόσο υψηλά επίπεδα ³⁴.

Η διάγνωση του γαστρινώματος απαιτεί τη διαπίστωση απρόσφορα υψηλών επιπέδων γαστρίνης νηστείας παρουσία υπεργαστριναιμίας ενώ συνυπάρχει έκκριση γαστρικού οξέος. Αυτό επιτυγχάνεται με την εδραίωση της υπεργαστριναιμίας όταν το γαστρικό pH είναι <2. Αν τα επίπεδα γαστρίνης νηστείας είναι πάνω από 10 φορές των τιμών αναφοράς και το γαστρικό pH < 2, η διάγνωση του ZES θεωρείται τεκμηριωμένη (40% των ασθενών). Ωστόσο στο 60% των ασθενών τα επίπεδα γαστρίνης νηστείας είναι κάτω από 10 φορές των τιμών αναφοράς και το γαστρικό

pH < 2, οπότε απαιτούνται περισσότερες δοκιμασίες για την τεκμηρίωση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών, η επιβεβαίωση της διάγνωσης του ZES δεν είναι επείγουσα και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δεύτερο χρόνο, μόνο εφόσον οι ασθενείς έχουν σταθερότητα νόσου και ελεύθεροι από πεπτικό έλκος, ενώ η χορήγηση των αναστολέων των πρωτεασών δεν θα πρέπει να διακοπεί απότομα. Επίσης, χρειάζεται να γίνει μια προσπάθεια να μειωθεί η δόση και η συχνότητα χορήγησης των αναστολέων των πρωτεασών, ενώ παρακολουθείται το γαστρικό pH, με επαρκή θεραπευτική κάλυψη με υψηλές δόσεις ανταγωνιστών H₂ και προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών. Η υπεργαστριναιμία που οφείλεται σε αίτια ανεξάρτητα από το ZES, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει υπό- ή αχλωρυδρία δευτεροπαθής σε άλλες καταστάσεις (ατροφική γαστρίτιδα, κακοήθης αναιμία, λοίμωξη με *Helicobacter pylori*) είναι πολύ πιο συχνή και δεν μπορεί να αποκλειστεί μόνο με την αξιολόγηση των επιπέδων γαστρίνης νηστείας ή με τη δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη. Η εκτίμηση του γαστρικού pH, είναι απαραίτητη παρόλη τη δυσκολία της εκτίμησής του σε πολλά κέντρα. Αν τα επίπεδα γαστρίνης νηστείας είναι κάτω από 10 φορές των τιμών αναφοράς και το γαστρικό pH < 2, τότε η δοκιμασία με σεκρετίνη (2 U/kg ταχείας έγχυσης) και η βασική έκκριση οξέος (basal acid output, BAO), πρέπει να ακολουθήσουν. Το κριτήριο για μια θετική δοκιμασία σεκρετίνης είναι μια αύξηση > 120 pg/ml από τη βασική τιμή, που έχει ευαισθησία 94% και ειδικότητα 100%. Μια δεύτερη μέθοδος αξιολόγησης της δοκιμασίας με σεκρετίνη χρησιμοποιεί έγχυση 3U/kg για μια ώρα με αξιολόγηση της BAO και των επιπέδων γαστρίνης, με ειδικότητα 99%, αλλά απαιτεί τη μέτρηση της BAO για 2 τουλάχιστον ώρες. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται η δοκιμασία διέγερσης της γαστρίνης με ασβέστιο με μικρότερη ευαισθησία, ειδικότητα και περισσότερες παρενέργειες όταν η σεκρετίνη δεν είναι διαθέσιμη ή όταν η δοκιμασία βγει αρνητική. Αξίζει να σημειωθεί πως επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των επιπέδων γαστρίνης νηστείας διαφορετικές μέρες σε λιγότερο από 0.5% των ασθενών όλες οι μετρήσεις θα είναι φυσιολογικές. Αν πραγματοποιηθεί η BAO, >85% των ασθενών χωρίς προηγούμενο χειρουργείο μείωσης του γαστρικού οξέος θα έχει τιμές άνω του 15 mEq/h. Τέλος, στο MEN-1 η διάγνωση του γαστρινώματος περιπλέκεται μετά από αποτελεσματική παραθυρεοειδεκτομή, αφού η ομαλοποίηση των τιμών του ασβεστίου συνοδεύεται από ομαλοποίηση των τιμών της γαστρίνης με αρνητική δοκιμασία σεκρετίνης παράλληλα με μείωση των ποσοστών έκκρισης του γαστρικού οξέος, δυσκολεύοντας τη διάγνωση του γαστρινώματος.

Ειδικά για τα ινσουλινώματα, πολλές νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν τα μη ειδικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στη διαφορική διάγνωση του ινσουλινώματος με τη μη οφειλόμενη σε ινσουλίνωμα παγκρεατογενή υπογλυκαιμία (non-Insulinoma pancreatogenous hypoglycemia, NIPH) και από την υπογλυκαιμία που εμφανίζεται μετά από μετά από γαστρική παράκαμψη για παχυσαρκία. Αυτή η τελευταία μορφή υπογλυκαιμίας δεν εμφανίζεται συνήθως σε νηστεία, αλλά είναι μεταγευματική και σε μερικές περιπτώσεις προκαλείται από νησιδιοβλάστωση. Η κλασική τριάδα Whipple παραμένει σημαντική και αποτελείται από 1) τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, 2) τα επίπεδα της γλυκόζης < 2,2 mmol/L ($\leq$ 40 mg/dl) και αποδρομή των συμπτωμάτων μετά από χορήγηση γλυκόζης. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του ινσουλινώματος περιλαμβάνουν την ενδογενή υπερινσουλιναιμία που τεκμηριώνεται από τη διαπίστωση συμπτωμάτων ή/και σημείων με επίπεδα πλάσματος σακχάρου <55 mg/dl (3 mmol/L), ινσουλίνη $\geq$ 3

μU/ml (18pmol/L), C-πεπτίδιο ≥ 0.6 ng/ml (0.2 nmol/L) και προ-ινσουλίνης ≥ 5 pmol/L. Η παρουσία των επιπέδων του β-υδροξυ-βουτυρικού οξέος ≤ 2.7 mmol/L και αύξησης του σακχάρου πλάσματος ≥ 25 mg/dl (1.4 mmol/L) μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλουκαγόνου υποδηλώνει την εξάρτηση της υπογλυκαιμίας από την ινσουλίνη (ή από μια IGF). Η επιλογή επιπέδου cut-off της ινσουλίνης ≤ 3 αντί για 5 μU/ml προτάθηκε πρόσφατα, αφού μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε πως ένα ποσοστό 9% θα έμενε αδιάγνωστο με την παλαιότερη τιμή. Μια άλλη μελέτη έδειξε πως μερικοί ασθενείς με ινσουλινώμα (23%) μπορεί να έχουν επίπεδα β-υδροξυ-βουτυρικού οξέος > 2.7 mmol/L, ιδιαίτερα αν έχει προηγηθεί μερική παγκρεατεκτομή και υποβάλλονται σε έλεγχο υποτροπής της νόσου. Περαιτέρω δοκιμασίες περιλαμβάνουν τη νηστεία διάρκειας 72-ωρών, που αποτελεί τη δοκιμασία αναφοράς για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του ινσουλινώματος, αν και κάποιες μελέτες, αλλά όχι όλες οι μελέτες προτείνουν δοκιμασία 48-ωρών. Όταν ο ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα και τα επίπεδα σακχάρου αίματος είναι γλυκόζης $\leq 2,2$ mmol/L (≤ 40 mg/dl), παίρνονται αίματα για C-πεπτίδιο, προ-ινσουλίνη και ινσουλίνη. Η αστοχία της αναστολής της ινσουλίνης παρουσία υπογλυκαιμίας επιβεβαιώνει την παρουσία ινσουλινώματος.

Αυξημένα επίπεδα της γλουκαγόνης θεωρούνται άνω του 1000 pg/mL (τιμή αναφοράς 50-200 pg/mL). Οι δοκιμασίες διέγερσης με αργινίνη, σεκρετίνη ή τολβουταμίδη, διεγείρουν ταχύτατα τα επίπεδα γλουκαγόνης σε ασθενείς με γλουκαγόνωμα, αλλά προσφέρουν μικρή περαιτέρω βοήθεια στη διάγνωση.

Το VIPωμα, έγινε αρχικά γνωστό ως σύνδρομο παγκρεατικής χολέρας ή σύνδρομο Verner-Morrison ή WDHA σύνδρομο (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria- υδαρείς διάρροιες, υποκαλιαιμία, αχλωρυδρία). Η διάγνωσή του αποτελεί την απόδειξη της ορμονικής υπερέκκρισης. Η πλήρης τεκμηρίωση απαιτεί (1) την παρουσία της εκκριτικής διάρροιας, (2) των υψηλών επιπέδων VIP και, (3) τη διαπίστωση ενός παγκρεατικού NEN.

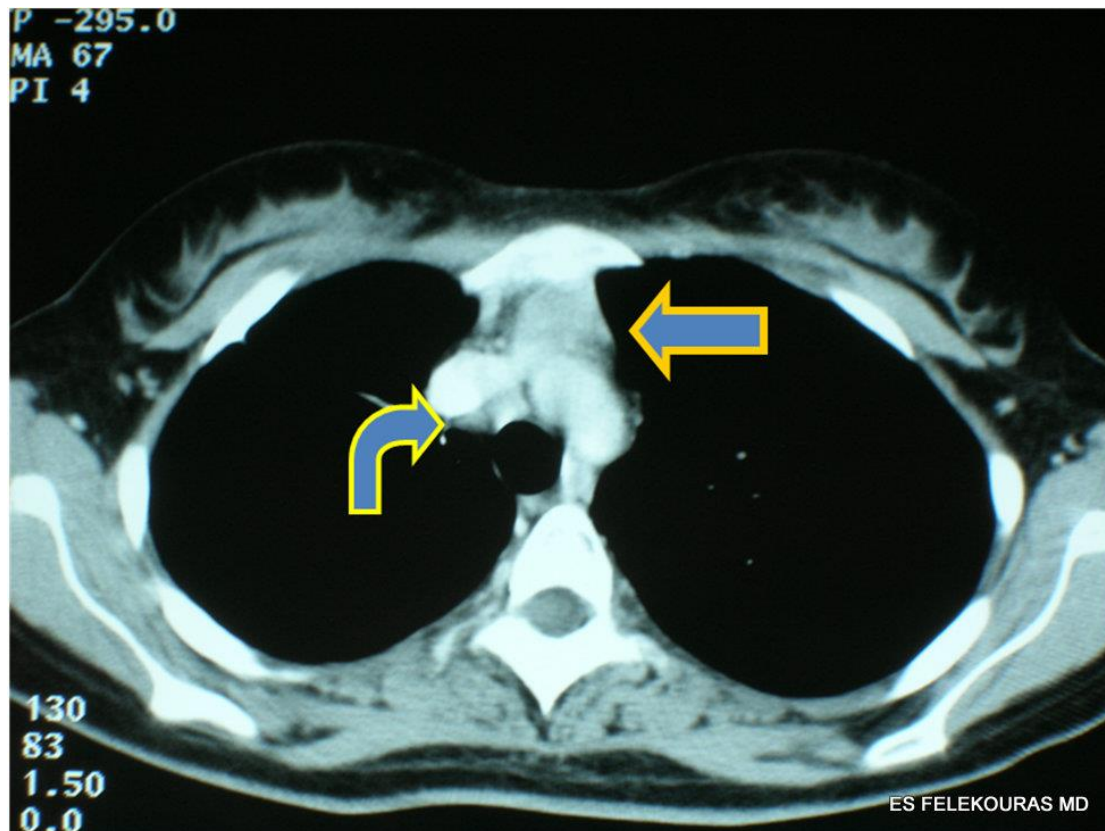
Ενώ η επίπτωση των GI-NENS αυξάνεται και παρά τα στοιχεία των βελτιωμένων ποσοστών επιβίωσης έναντι παλαιότερων μελετών (που ενδεχομένως να απεικονίζουν τη βελτίωση των θεραπευτικών μέσων), η ηλικία διάγνωσης των ασθενών με GI-NENS δεν έχει μειωθεί σημαντικά^{2, 19}. Υπολογίζεται ότι υπάρχει μια καθυστέρηση 5-7 ετών έως τη διάγνωση με συνέπεια το 60%-70% των ασθενών να εμφανίζονται με μεταστατική νόσο¹⁹. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει την ανάγκη για ανάπτυξη νέων πιο ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών για τον εντοπισμό ασθενών με GI-NENS. Παρά τη συνεχιζόμενη έρευνα κανένας τέτοιος δείκτης δεν είναι σήμερα διαθέσιμος αν και πρόσφατα αναδύονται μερικά ελπιδοφόρα προκαταρκτικά αποτελέσματα για κάποιους υπό μελέτη δείκτες. Σε μια μελέτη, τα κυκλοφορούντα microRNA (miRNA) από τα NENS του γαστρεντερικού συστήματος χρησιμοποιήθηκαν και αποδείχθηκαν αρκετά ευαίσθητη μέθοδος, ενώ τα κυκλοφορούντα επίπεδα της tryptophan hydroxylase 1 (tryptophan 5-monooxygenase, Trh-1) πλάσματος είχαν ειδικότητα 100%⁴⁶. Ο συνδυασμός των κυκλοφορούντων επιπέδων των 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-hydroxytryptamine), CgA, ghrelin και τμημάτων του CTGF σε έναν συγκεκριμένο αλγόριθμο αύξησε την ευαισθησία της ανίχνευσης των GI-NENS από 58% σε 82%⁴⁶. Σήμερα, ως μέσο της περαιτέρω αύξησης της ευαισθησίας ερευνάται η ανίχνευση των νεοπλασματικών κυττάρων στην κυκλοφορία.

Ακτινολογική διάγνωση των GI-NENS

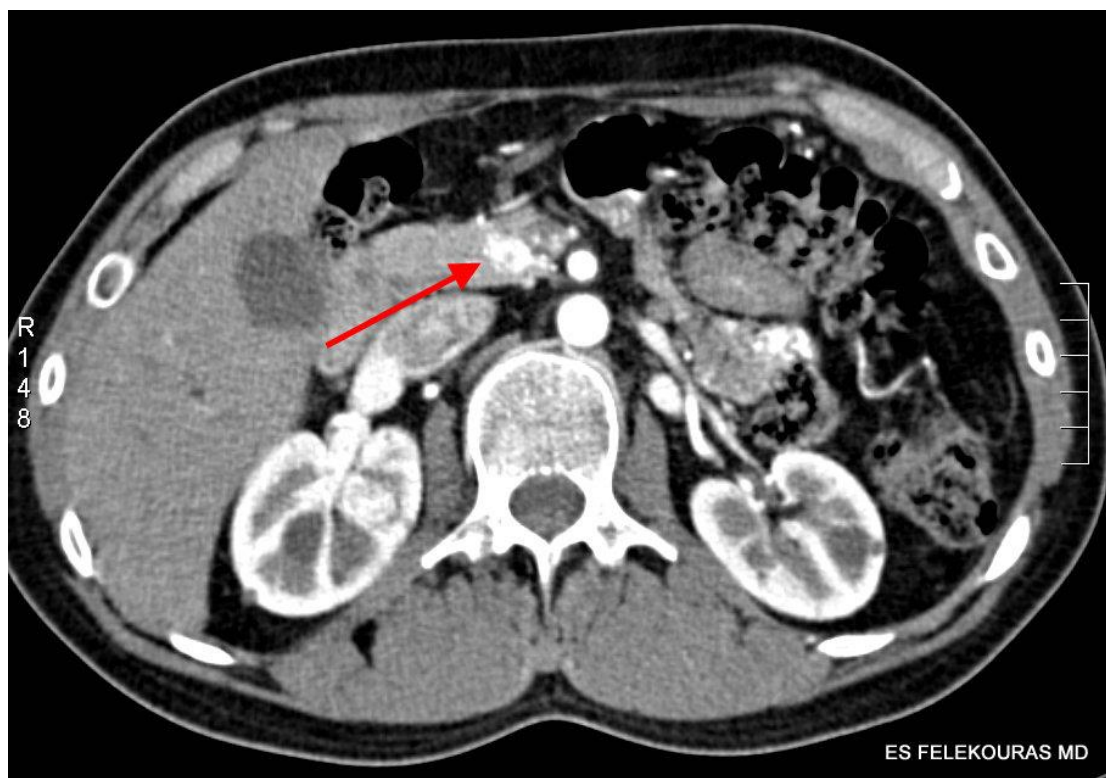
Οι μορφολογικές ή ανατομικές τεχνικές απεικόνισης για τον εντοπισμό, την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου και τον έλεγχο της θεραπείας περιλαμβάνουν την αξονική υπολογιστική τομογραφία (computerized tomography, CT) την απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (magnetic resonance imaging, MRI) (εικόνα 8, 9, 10) και το υπερηχογράφημα (ultrasonography, US), είτε το απλό διακοιλιακό είτε την εφαρμογή πιο εξειδικευμένων μορφών όπως το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (endoscopic ultrasonography, EUS) (εικόνα 11, 12)⁴⁷. Επιπλέον, το σπινθηρογράφημα των υποδοχέων της σωματοστατίνης (somatostatin receptor scintigraphy, SRS, OCTREOSCAN), μια μορφή λειτουργικής απεικόνισης με ¹¹¹In πεντετρεοτίδιο (¹¹¹In-pentetreotide) (εικόνα 13), έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την αρχική σταδιοποίηση της νόσου και για να αναδείξει την παρουσία υποδοχέων σωματοστατίνης (somatostatin receptors, sstrs) και με αυτόν τον τρόπο την δυνατότητα θεραπείας με τα ανάλογα σωματοστατίνης^{11, 47}. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούνται για να εντοπίσουν και να αξιολογήσουν τις βλάβες-στόχους κατά τη διάρκεια του χρόνου και για να ανιχνεύσουν νέες βλάβες μέσω της χρήσης τμηματικών διαδοχικών συνεχούς απεικονίσεων. Τα τελευταία χρόνια το SRS έχει αντικατασταθεί μερικά, από την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET)/CT, εφόσον είναι διαθέσιμο, το οποίο επιτελείται με το ραδιοσημασμένο με ⁶⁸Gallium οκτρεοτίδιο ως ιχνηθέτη. Μεταξύ των διαφόρων ραδιοσημασμένων οκτρεοτιδίων, το ⁶⁸Ga-DOTATOC είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιημένο παρέχοντας την καλύτερη ανάλυση στο χώρο και την υψηλότερη αναλογία όγκου-προς φυσιολογικό ιστό και την υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με το SRS^{47, 48}. Η F-18-φλουορο-δεόξυ-γλυκόζη (18F-FDG), είναι ένα ανάλογο γλυκόζης σεσημασμένο με το ποζιτρόνιο που εκπέμπει το ραδιοϊσότοπο φθόριο-18, και χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τους όγκους με αυξημένο μεταβολισμό που τείνουν να είναι επιθετικότεροι^{47, 49}. Οι GI-NENS έχουν την ικανότητα να συγκεντρώνουν, μέσω ενός συστήματος μεταφοράς αμινοξέων, πρόδρομες ουσίες όπως η 5-υδρόξυ-L-τρυπτοφάνη (5-HTP) (εικόνα 14) και η L-δι-υδρόξυ-φαινυλαλανίνη (L-DOPA) που μετατρέπονται σε σεροτονίνη και ντοπαμίνη αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας αυτές τις ραδιοσημασμένες ουσίες ως ιχνηθέτες του PET, η ευαισθησία και η ειδικότητα βρέθηκαν 91% και 96% αντίστοιχα στην ανίχνευση των GI-NENS⁴⁷.

Ένα περαιτέρω σημαντικό ζήτημα στην απεικόνιση των GI-NENS είναι η επιλογή του συστήματος για να αξιολογηθεί η απάντηση στη θεραπεία. Σήμερα, τα επανομαζόμενα Κριτήρια Αξιολόγησης της Απάντησης των Συμπαγών Όγκων (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) που χρησιμοποιούνται συνήθως, βασίζονται στη καταμέτρηση μετρήσιμων βλαβών ή εκείνων με την πιο μεγάλη διάμετρο πριν και μετά από τη θεραπεία για να αξιολογήσουν την απάντηση στη θεραπεία⁴⁷. Εντούτοις, διαφορές έχουν διαπιστωθεί μεταξύ απάντησης στη θεραπεία (έκβασης) και μείωσης του μεγέθους των όγκων σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους όγκους που αντιμετωπίζονται με μοριακά στοχευμένες όπως τα ανάλογα σωματοστατίνης, η ιντερφερόνη (INF)-α, το everolimus ή/και το sunitinib⁴⁷. Η απάντηση σε αυτές τις θεραπείες καταδεικνύεται κυρίως ως μείωση του μεταβολισμού των όγκων ακόμη και ελλείψει μιας σημαντικής μείωσης στο μέγεθός τους και τέτοιες αλλαγές μπορούν να ανιχνευθούν πολύ νωρίτερα από τις αλλαγές στα κριτήρια μεγέθους που χρησιμοποιούνται από το RECIST⁴⁷. Διάφορες άλλες λειτουργικές τεχνικές απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης και της δυναμικής

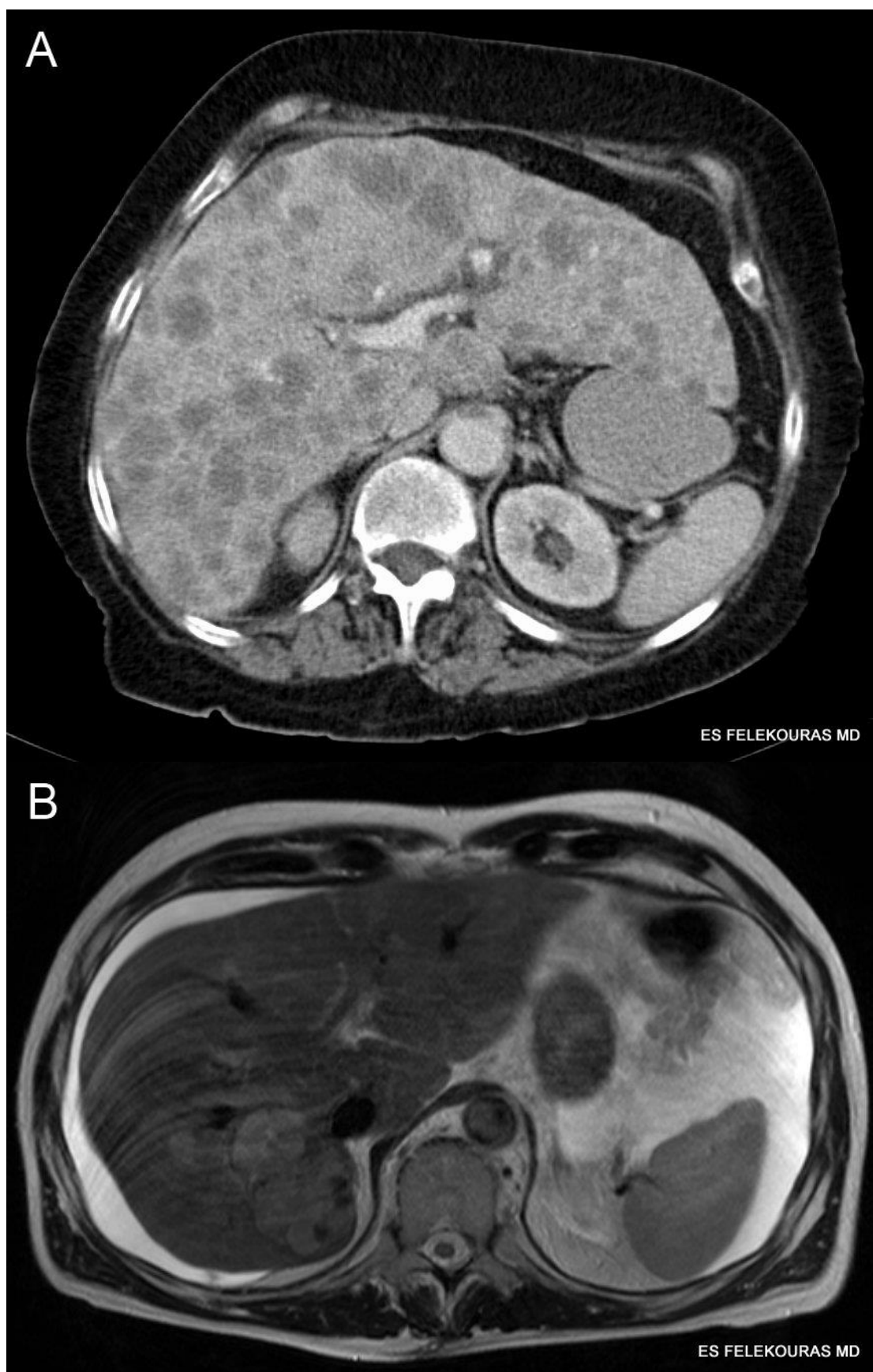
ενισχυμένης με σκιαγραφικό (dynamic contrast enhanced, DCE) MRI, της diffusion weighted-MRI, DW-MRI, του PET και της μονοφωτονιακής τομογραφίας εκπομπής (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) παρέχουν ποιοτικές πληροφορίες σχετικά με τα φυσιολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά των όγκων, πληροφορίες που δεν είναι διαθέσιμες από τις συμβατικές μορφομετρικές τεχνικές απεικόνισης^{48, 49}.



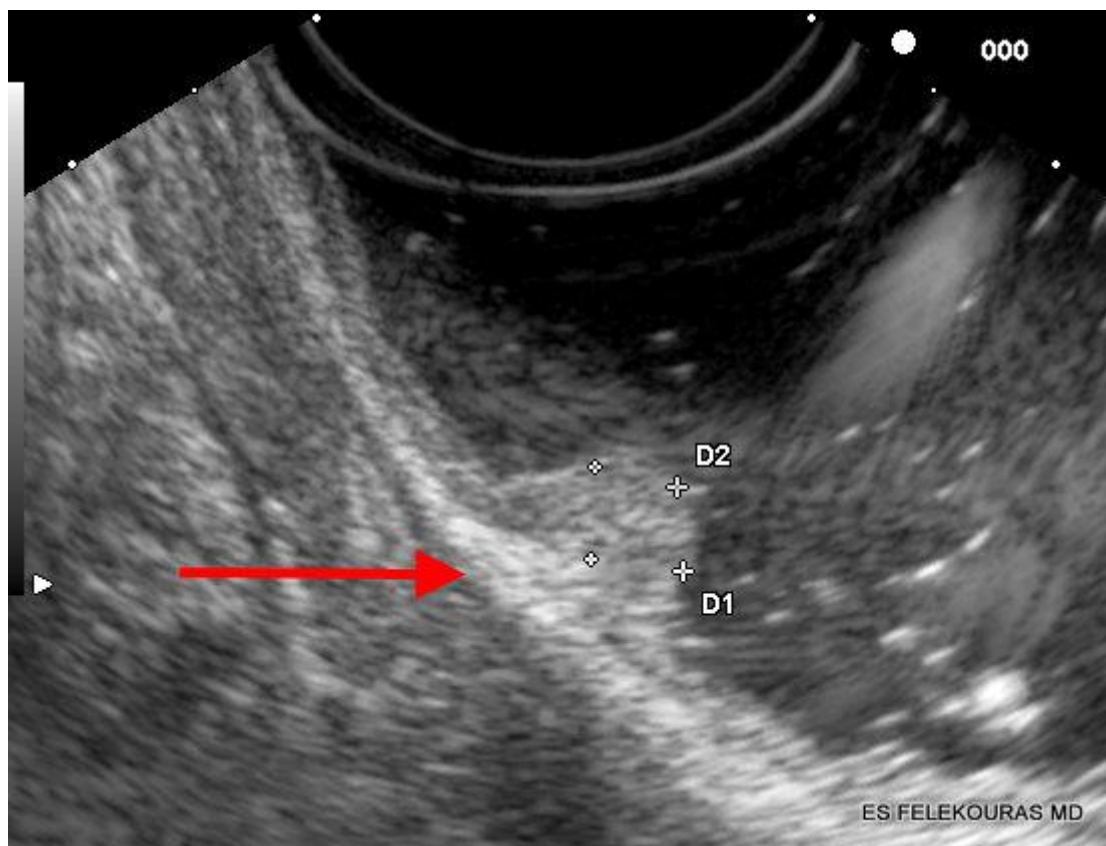
Εικόνα 8. ΑΤ ασθενούς με μεταστατικό pNEN στο θώρακα. Λεμφαδένας μεσοθωρακίου γνωστός (από προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις) όπισθεν της συμβολής της δεξιάς βραχιονιοκεφαλικής και άνω κοίλης φλέβας διαμέτρου ~ 1,5cm (κυρτό βέλος). Ιστός πυκνότητας μαλακών μορίων στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (υπόλειμμα θύμου) (ευθύ βέλος).



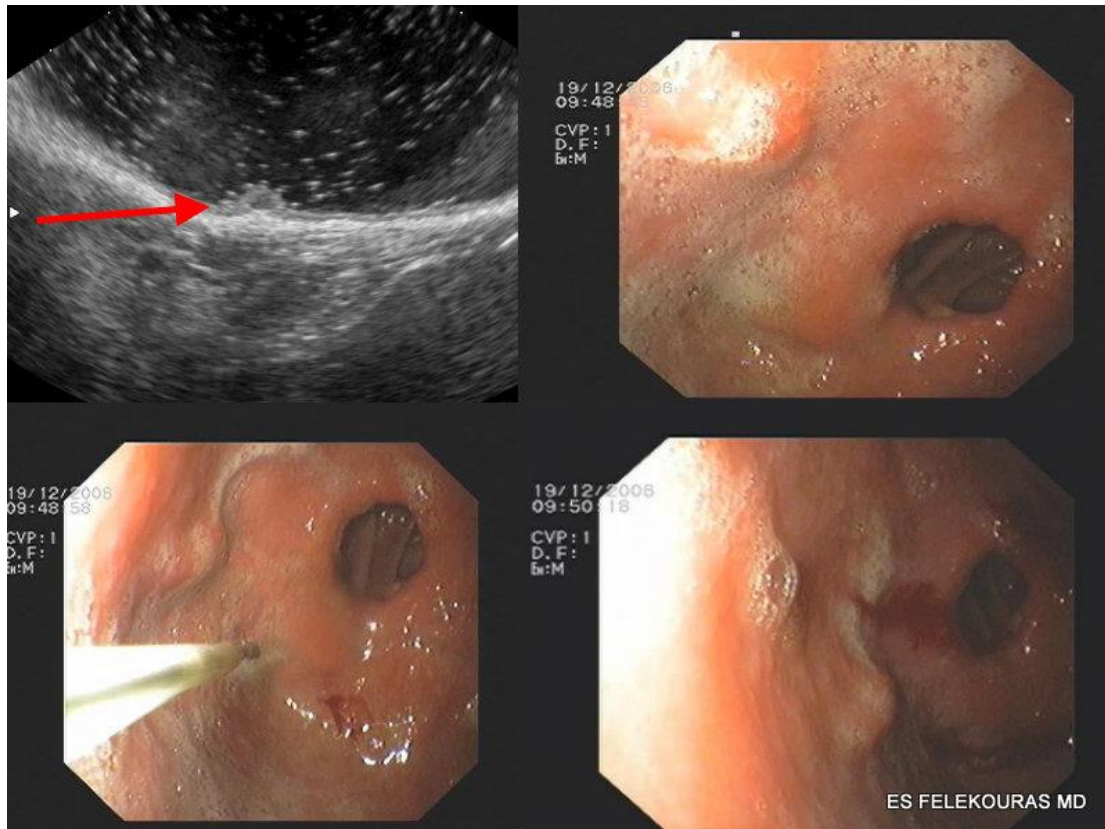
Εικόνα 9. Υπεραγγειούμενη βλάβη στην αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος συμβατή με pNEN σε αξονική τομογραφία.



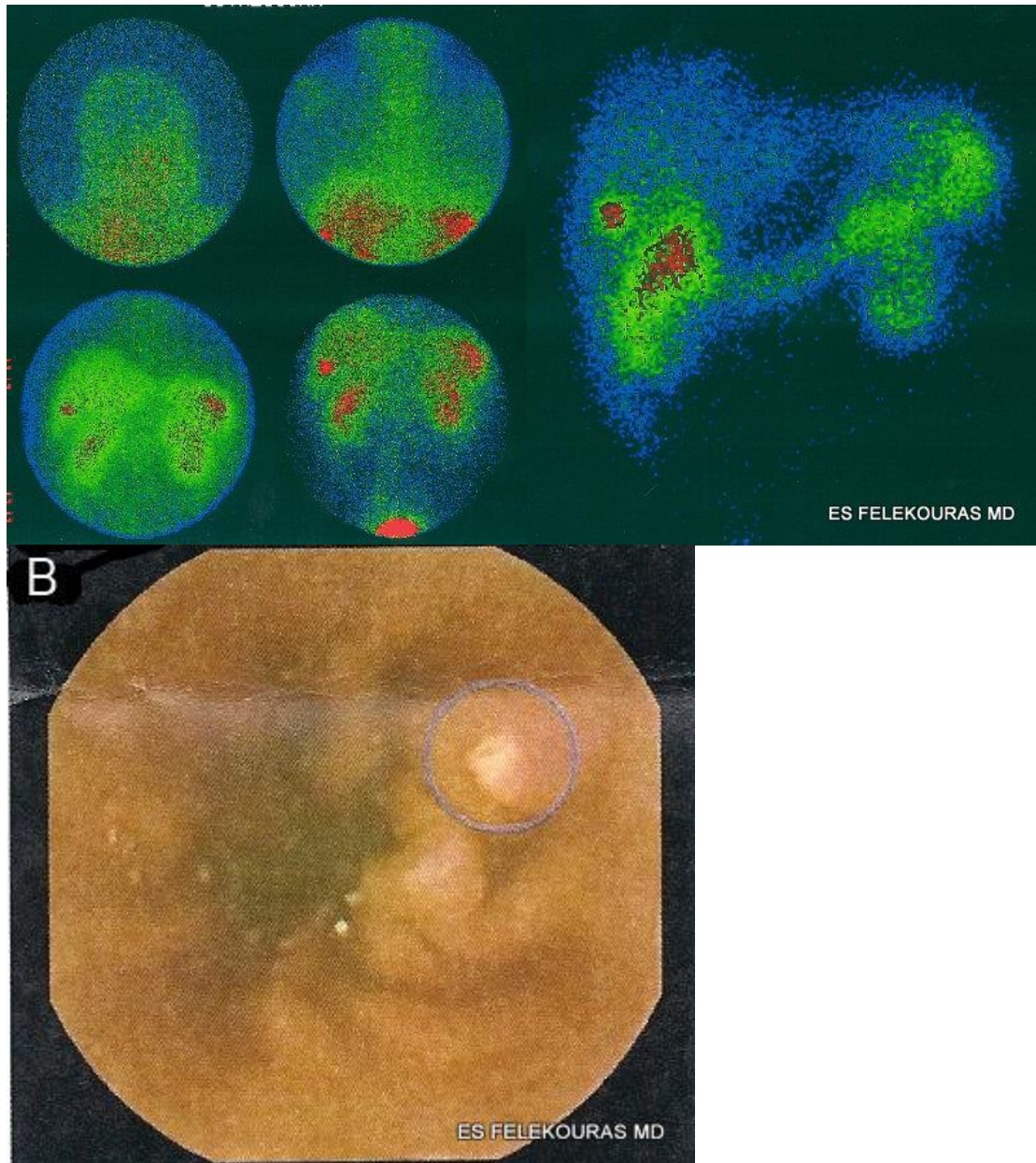
Εικόνα 10. Ηπατικές μεταστάσεις σε GI-NEN όπως απεικονίζονται σε αξονική (A) και μαγνητική τομογραφία (B).



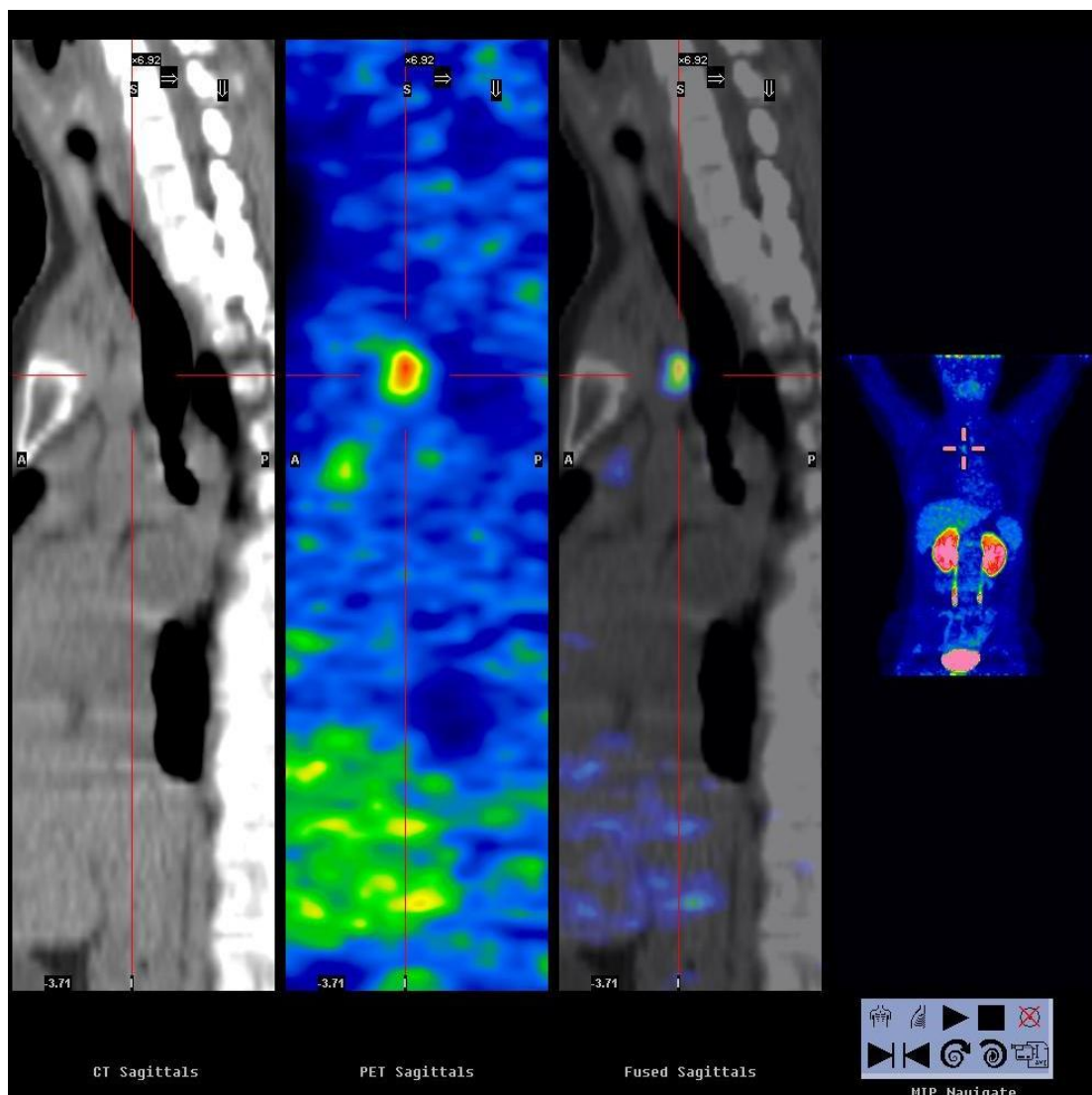
Εικόνα 11. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα σε γυναίκα 36 ετών με πολλαπλά NENS στομάχου (μεγαλύτερη βλάβη 1,2 cm που διηθεί τη μυϊκή στοιβάδα). Επίπεδα γαστρίνης ορού 461 ng/ml (< 108 ng/ml) και επίπεδα χρωμογρανίνης ορού 600 ng/ml (19,4-98,1 ng/ml).



Εικόνα 12. Γυναίκα 40 ετών με πολλαπλά NENS στομάχου τύπου 1 (μεγαλύτερη βλάβη 0,8 cm που διηθεί τη μυϊκή στοιβάδα). Επίπεδα γαστρίνης ορού 355 ng/ml (<108 ng/ml) και επίπεδα χρωμογρανίνης ορού 430 ng/ml (19,4-98,1 ng/ml). Στην εικόνα το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και ενδοσκοπική αφαίρεση των NENS.



Εικόνα 13. (Α). Ασθενής 53 ετών με καλώς διαφοροποιημένο NEN λεπτού εντέρου με δευτεροπαθείς ηπατικές μεταστάσεις (Σταδίου IV). Το OCTREOSCAN ανέδειξε παθολογική καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή του ήπατος πλησίον της χοληδόχου κύστης, σε περιοχές που αντιστοιχούν στα τμήματα VI-VII και τις βλάβες που αναδεικνύονται στην MRI (εικόνα 10B). (Β) Η εξέταση του λεπτού εντέρου με κάψουλα ανέδειξε πολυποειδή βλάβη στην περιοχή του κεντρικού ειλεού με εξέλκωση στο κέντρο της, καθώς και 2 άλλες εξελκώσεις στον ειλεό.



Εικόνα 14. Απεικόνιση με τη χρήση 11C-5-υδροξυ-τρυπτοφάνης (11C-5-HTP) PET ενός λεμφαδένου στο μεσοθωράκιο σε ασθενή με βρογχικό NEN και έκτοπη παραγωγή ACTH.

Συγκεκριμένες διαγνωστικές προσεγγίσεις σε όγκους GI-NENS σύμφωνα με την ανατομική περιοχή προέλευσης

Διάφοροι τύποι GI-NENS έχουν και διαφορετική διαγνωστική προσπέλαση. Για τον τύπο 1 και 2 των γαστρικών NENS, η γαστροσκόπηση και η βιοψία συνήθως αρκούν. Το EUS θα πρέπει επίσης να εφαρμοσθεί για τους όγκους επάνω από 1 cm σε μέγεθος για να αξιολογηθεί το βάθος της διήθησης αλλά και τυχόν παρουσίας παθολογικών λεμφαδένων (εικόνα 11, 12). Απεικονιστικές μέθοδοι όπως CT, MRI και SRS δεν απαιτούνται, με εξαίρεση τους μεγαλύτερους και διηθητικούς όγκους στο EUS καθώς και τους όγκους τύπου 3⁴⁸. Για τους NENS όγκους της νήσιδου και του δωδεκαδακτύλου, η αναζήτηση του πρωτοπαθούς όγκου θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει CT ή/και MRI μαζί με το SRS, SPECT/CT ή το ⁶⁸Ga-octreotate-PET^{48, 49}. Τα νεότερα PET που χρησιμοποιούν ειδικούς ιχνηθέτες για τα NENS είναι πιο ευαίσθητα αλλά όχι ευρέως διαθέσιμα. Η εξέταση του λεπτού εντέρου με κάψουλα (εικόνα 13B), η εντεροσκόπηση με μπαλόνι το διπλό αυλού ή η εντερόκλυση/εντερογραφία με CT ή MRI, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν για τα

NENS της νήστιδος. Οι πολύποδες του παχέος εντέρου και του ορθού είναι συχνά τυχαία ευρήματα, αλλά τα NENS του ορθού με μέγεθος $< 2\text{cm}$ έχουν μια άριστη πρόγνωση και η σταδιοποίηση θα πρέπει να συμπεριλάβει κυρίως το EUS³⁶. Η ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού ακολουθείται από CT και SRS που αρχικά χρησιμοποιούνταν για να εντοπίσουν τα γαστρινώματα. Εάν αυτές οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι αρνητικές, το EUS θα ανιχνεύσει τους περισσότερους παγκρεατικούς όγκους αλλά υπολείπεται στην ανάδειξη δωδεκαδακτυλικών όγκων (ευαισθησία που φτάνει έως 50%)^{34, 47, 48}. Εάν όμως και αυτή η εξέταση είναι αρνητική, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η εκλεκτική αγγειογραφία μετά από διέγερση με σεκρετίνη ή ασβέστιο και η φλεβική δειγματοληψία για γαστρίνη. Όταν τα γαστρινώματα αναζητώνται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1 πρέπει να διενεργηθούν ειδικές απεικονίσεις και άλλων ενδεχομένως εμπλεκόμενων οργάνων (υπόφυση, παραθυρεοειδείς, επινεφρίδια, θύμος). Οι τριφασικές CT και MRI έχουν 85%-95% ευαισθησία για την ανίχνευση των ισσουλινωμάτων που μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την επιπρόσθετη χρήση του EUS, ενώ το SRS είναι θετικό σε μόνο το 50% των ισσουλινωμάτων. Η συνδυασμένη χρήση της CT (ή της MRI) και του SRS αποτελεί την αρχική ακτινολογική προσέγγιση για τους μη-χειρουργικά και τους πιο σπάνια λειτουργικά παγκρεατικά NENS. Το EUS ή/και το ⁶⁸Gallium-DOTATOC-PET ή το 18F-FDG-PET μπορεί να είναι χρήσιμα στους ασθενείς με μεγάλους ή επιθετικούς όγκους όταν οι προηγούμενες μελέτες αποβούν αρνητικές^{47, 48}.

H θεραπεία των GI-NENS

Η χειρουργική εκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο της νόσου^{1, 11, 19}. Εντούτοις, η πλειοψηφία των ασθενών με GI-NENS παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο νόσου με ηπατικές κυρίως μεταστάσεις και ο βαθμός διαφοροποίησης τους διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική προσέγγιση των GI-NENS^{1, 2, 19, 48}. Οι υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκοι εμφανίζουν υψηλό ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως υποδηλώνεται από την υψηλή έκφραση του Ki-67 LI, σχετίζονται με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων (SCLC) και αντιμετωπίζονται ως παρόμοιοι καρκίνοι^{1, 2, 48}. Εντούτοις, η πλειοψηφία των GI-NENS είναι καλά διαφοροποιημένοι και αργής ανάπτυξης όγκοι που εξαρτώνται κυρίως από την αγγειογένεση^{1, 2, 48}. Λόγω της υψηλής έκφρασης των sstrs, τα ανάλογα σωματοστατίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία τους, επιτυγχάνοντας σημαντικού βαθμού συμπτωματικό έλεγχο των λειτουργικών όγκων ενώ μια πρόσφατη προοπτική φάσης III μελέτη έχει τεκμηριώσει ότι επίσης ασκούν αντί-νεοπλασματική δράση^{1, 2, 19, 48, 50}. Ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων σε καλά διαφοροποιημένους GI-NENS είναι αρκετά διαφορετικός όπως απεικονίζεται από τους διάφορους μιτωτικούς δείκτες και τα επίπεδα έκφρασης του Ki-67 LI. Επίσης, η απάντησή τους στη χημειοθεραπεία φαίνεται να είναι διαφορετική σε σχέση με τους χαμηλής διαφοροποίησης όγκους που αποκρίνονται στη συνδυαστική χημειοθεραπεία με cisplatin και etoposide^{1, 2, 19, 48}. Μέχρι σήμερα, η μόνη διαπιστευμένη χημειοθεραπεία για τους καλά διαφοροποιημένους GI-NENS είναι η χορήγηση χημειοθεραπείας με streptozotocin σε παγκρεατικά GI-NENS σε συνδυασμό με doxorubicin και/ή τη 5-fluorouracil^{1, 2, 19, 48}. Οι πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπευτική διαχείριση των GI-NENS έχουν δημοσιευθεί υπό μορφή κατευθυντήριων οδηγιών από την ENETS και πρόσφατα από την εταιρεία

Νευροενδοκρινικών Όγκων της Βόρειας Αμερικής (North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS)^{1, 2, 19, 28, 34-36, 48}.

Χειρουργικές τεχνικές και τεχνικές μείωσης του φορτίου του όγκου

Η τυπική χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των περιοχικών λεμφαδένων όταν πρόκειται για εντοπισμένη ή περιορισμένη νόσο, στοχεύοντας σε μια R0 εκτομή (χωρίς υπολειμματική νόσο παθολογοανατομικά) ή/και τις περιοχικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις με στόχο την ίαση, ή τη μείωση του φορτίου του όγκου όταν πρόκειται για πιο προχωρημένη νόσο^{1, 2, 19, 20, 48}. Η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ή/και των μεταστάσεων που δε στοχεύει στην ίαση (εκτομή R1) ακολουθείται ως παρηγορητική θεραπεία σε περίπτωση αιμορραγίας, απόφραξης ή διάτρησης⁵¹. Το μέγεθος του όγκου, ο αριθμός και η θέση προέλευσης του όγκου επηρεάζουν τη μετεγχειρητική επιβίωση⁵¹. Ειδικότερα, οι ασθενείς με παγκρεατικούς όγκους έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους του γαστρεντερικού σωλήνα⁵¹.

Ειδική χειρουργική προσέγγιση για τους όγκους GI-NENS ανάλογα με την ανατομική περιοχή προέλευσης

Τα γαστρικά NENS τύπου 1 και 2 υποτροπιάζουν σε μεγάλο ποσοστό και θα πρέπει να παρακολουθούνται ενδοσκοπικώς ώστε να αφαιρούνται οι νέες βλάβες. Σε περίπτωση μεγάλων βλαβών (>2 cm) ή πολλαπλών, η αντρεκτομή μπορεί να βελτιώσει τη νόσο σε 70%-80% των περιπτώσεων^{11, 51}. Τα μικρά δωδεκαδακτυλικά NENS (<1 cm) μπορεί να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά εάν δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής προσπέλασης για τον εντοπισμό των όγκων. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν την ίδια προσέγγιση για βλάβες μεγέθους 1-2 cm, αλλά τόσο οι μεγαλύτερες βλάβες όσο και εκείνες που εντοπίζονται γύρω από το φύμα του Vater (περιληκυθικά) θα πρέπει να αφαιρεθούν χειρουργικά.

Η τοπική εκτομή είναι κατάλληλη για τους όγκους του ορθού αλλά όταν είναι μεγέθους >2 cm η πρόσθια εκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής^{11, 34, 39, 51}. Η τοπική αφαίρεση με ογκολογικά κριτήρια είναι κατάλληλη για τους όγκους του παχέος εντέρου, αλλά δεν είναι ακόμα γνωστό εάν η αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου παρέχει καλύτερη πρόγνωση³⁶. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα NENS της σκωληκοειδούς σε οποιαδήποτε θέση, με μέγεθος < 2 cm, και διήθηση του μεσεντεριδίου λίπους < 3 mm, είναι χαμηλού κινδύνου για υποτροπή και η σκωληκοειδεκτομή είναι συνήθως αρκετή, ενώ οι όγκοι των κυπελλοειδών κυττάρων (goblet cells) αντιμετωπίζονται με τρόπο παρόμοιο με τα αδενοκαρκινώματα³⁵. Η αφαίρεση των πρωτοπαθών όγκων του λεπτού εντέρου μπορεί να συνοδεύεται από καλύτερη επιβίωση αν και μέχρι σήμερα αυτή η προσέγγιση δεν έχει κατηγορηματικά αποδειχθεί^{11, 51}. Τα ισουλινώματα και οι παγκρεατικοί όγκοι με μικρή πιθανότητα διασποράς (μέγεθος <2 cm, 8-12% δυνητικά μεθίστανται) και σε απόσταση >1 cm από τον παγκρεατικό πόρο πρέπει να εκπυρηνίζονται. Η εκτομή απαιτείται όταν ο όγκος βρίσκεται κοντά στον παγκρεατικό πόρο (< 3 mm)^{11, 51}. Η λαπαροσκοπική αφαίρεση των ισουλινωμάτων έχει πρόσφατα υιοθετηθεί αλλά όχι και για τα γαστρινώματα^{13, 37}. Ασθενείς με MEN1 αντιμετωπίζονται με βάση την εντόπιση και την πιθανότητας ανάπτυξης μεταστάσεων λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής^{11, 51}.

Η μοναδική θεραπεία που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε ίαση τους ασθενείς με GI-NENS είναι η πλήρης χειρουργική αφαίρεση. Ωστόσο, ένα μεγάλο τμήμα των GI-NENS βρίσκονται κατά τη διάγνωση ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Η χειρουργική επέμβαση αναφοράς συμπεριλαμβάνει την εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης, των περιοχικών λεμφαδένων και/ ή των περιοχικών και των απομακρυσμένων μεταστάσεων έχοντας ως στόχο την ίαση ή την κυτταρομείωση ή ως παρηγορητική θεραπεία στις περιπτώσεις αιμορραγίας, διάτρησης ή ειλεού.

Το 2008 η ENETS πρότεινε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χειρουργική αφαίρεση της ηπατικής μεταστατικής νόσου βασισμένη σε τρεις διαφορετικές μορφές ηπατικής συμμετοχής²⁸:

1. Ο απλός τύπος που εμπλέκει έναν λοβό ή δύο παρακείμενα ηπατικά τμήματα (20%-25% των περιπτώσεων),
2. Ο σύνθετος τύπος όταν υπάρχει μια σημαντική εστία και άλλες βλάβες στον ετερόπλευρο λοβό (10%-15%) και
3. Η διάχυτη νόσος όπου εμπλέκονται και οι δύο λοβοί (60%-70%).

Στους ασθενείς με τον απλό τύπο ηπατικής συμμετοχής, η ανατομική εκτομή είναι αρκετή, ενώ στο σύνθετο τύπο, πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να είναι ευεργετικές με μικρή αύξηση της νοσηρότητας ή της θνητότητας²⁸. Αξίζει να σημειωθεί πως η συνολική 5-ετής επιβίωση κυμαίνεται από 46% σε παλιές σειρές σε 85–94% σε πιο πρόσφατες σειρές σε ασθενείς αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση με στόχο την ίαση⁵². Εντούτοις, η πλειοψηφία των ασθενών έχει διάχυτου τύπου μεταστάσεις και δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Σε τέτοιους ασθενείς οι περαιτέρω επιλογές περιλαμβάνουν κυρίως τον καυτηριασμό με ρεύμα ραδιοσυχνότητας (radiofrequency ablation, RFA), τον εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας και την εξελισσόμενη τεχνική εμβολισμού με χρήση μικροσφαιριδίων 90Y. Ο καυτηριασμός με ρεύμα ραδιοσυχνότητας μπορεί να εκτελεσθεί είτε διαδερμικά πριν η μετά τη χειρουργική επέμβαση είτε διεγχειρητικά, αλλά η αποτελεσματικότητά της περιορίζεται από τον αριθμό των βλαβών, τη θέση και το μέγεθος των μεμονωμένων όγκων (<5 cm)²⁸. Ο ηπατικός αρτηριακός εμβολισμός έχει εκτελεσθεί υιοθετώντας ποικίλες τεχνικές, συμπεριλαμβανομένου του απλού εμβολισμού ή του χημειοεμβολισμού²⁸. Αν και αυτές οι τεχνικές συνοδεύονται από σημαντικές απαντήσεις σε αναδρομικές μελέτες, δεν έχουν συγκριθεί σε ελεγχόμενη μελέτη ευρείας κλίμακας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι ο χημειοεμβολισμός μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός στα παγκρεατικά NENS από ότι στα καρκινοειδή⁵³. Οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι το RFA είναι μια αποτελεσματική μέθοδος με λιγότερες παρενέργειες⁵⁴. Εντούτοις, αυτές οι τεχνικές πρέπει να συγκριθούν σε προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες. Λόγω της φύσης των NENS που είναι αργής εξέλιξης και της τάσης τους να προκαλούν μεταστάσεις, κυρίως στο ήπαρ, τα NENS αποτελούν μια από τις λίγες ενδείξεις κακοήθων νεοπλασμάτων για μεταμόσχευση ήπατος επί μεταστατικής νόσου. Οι ασθενείς μικρότεροι των 50 ετών οι οποίοι δεν έχουν έξω-ηπατική επέκταση του όγκου και έχουν χαμηλό Ki-67 LI και έκφραση E-Cadherin είναι εκείνοι που πιθανόν να ωφεληθούν από την ηπατική μεταμόσχευση²⁸.

Φαρμακευτική θεραπεία των GI-NENS

Η λογική της φαρμακευτικής θεραπείας είναι να βελτιωθούν τα εκκριτικά συμπτώματα που οφείλονται στην παραγωγή ορμονών και ο έλεγχος των συμπτωμάτων που προκαλούνται τοπικά από τα πιεστικά φαινόμενα του όγκου ή τις

απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς και να αποτραπεί η περαιτέρω αύξηση των όγκων^{1, 2, 19, 20}.

Έλεγχος των εκκριτικών συνδρόμων (λειτουργικοί όγκοι)

Τα μακράς δράσης ανάλογα σωματοστατίνης (octreotide LAR, lanreotide autogel) παραμένουν οι ακρογωνιαίοι λίθοι για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τα λειτουργικά GI-NENS. Η λογική στη χρησιμοποίηση αυτών των παραγόντων βασίζεται στην υψηλή έκφραση των sstrs στην πλειοψηφία των GI-NENS^{1, 2, 19, 20}. Πέντε τύποι sstrs έχουν προσδιοριστεί μέχρι σήμερα αλλά οι sstr2 και sstr5 είναι οι πιο σημαντικοί για την αναστολή της ορμονικής έκκρισης και την επαγωγή μιας αντιπρολαπ्लाσιαστικής δράσης μέσω της αναστολής των αυξητικών παραγόντων ή/και της αγγειογένεσης^{1, 2, 19, 20}. Τα μακράς δράσης ανάλογα σωματοστατίνης προσφέρουν ανακούφιση των συμπτωμάτων και μείωση των βιοχημικών δεικτών σε περίπου 70%-80% των ασθενών με GI-NENS^{1, 2, 19, 20}. Υψηλές δόσεις octreotide LAR από 40 έως 90 mg, έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τον έλεγχο της διάρροιας, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως δόσεις έως τα 120mg δεν αύξησαν την τοξικότητα. Η μετρίου βαθμού διάρροια του CS μπορεί να αποκριθεί σε συμβατικά αντιδιαρροϊκά φάρμακα (λοπεραμίδη σε δόσεις έως 16mg ή κωδεΐνη), ενώ η χολεστυραμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση του άνω εντέρου, ενώ αντιβιοτική αγωγή πρέπει να χορηγηθεί στις περιπτώσεις ανάπτυξης βακτηρίων. Η κρίση του καρκινοειδούς αντιμετωπίζεται με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτιδίου. Για εκείνους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή σε περιπτώσεις που αναπτύσσεται αντίσταση στα ανάλογα σωματοστατίνης, το ανάλογο σωματοστατίνης pasireotide που είναι δραστικό σε όλους τους sstrs εκτός από τον sstr4, σε δόσεις 600-900μg δύο φορές την ημέρα, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε 25% τέτοιων ασθενών^{13, 37}, ενώ μια μελέτη φάσης III έδειξε παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ της pasireotide LAR 60mg και της octreotide LAR 40mg⁴³. Επιπλέον, οι αναστολείς της σύνθεσης της σεροτονίνης (telotristat etiprate) υποβάλλονται σε κλινική αξιολόγηση σε ασθενείς με CS που δεν απαντούν στην οκτρεοτίδη^{13, 37}. Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών με γαστρινώματα τα συμπτώματα υποχωρούν με υψηλές δόσεις PPIs (δόσεις ανάλογες με 60-80mg/ημέρα ομεπραζόλης) ή σε επείγουσες περιπτώσεις 80mg παντοπραζόλης με 15-λεπτη έγχυση ανά 8 ώρες. Οι ασθενείς με ισουλινώματα και αντίσταση στα συμπτώματα μπορεί να ωφεληθούν από τη φυσιολογική συχνή πρόσληψη υδατανθράκων (μικρά και συχνά γεύματα) και από του στόματος λήψη διαζοξίδης, που αναστέλλει τις αντλίες ATP που είναι ευαίσθητες στο κάλιο, σε δόσεις 50-300mg/ ημέρα έως μια μέγιστη δόση έως τα 600mg/ ημέρα^{1, 19}. Αξίζει να αναφερθεί πως οι παρενέργειες της διαζοξίδης περιλαμβάνουν γαστρεντερικές ενοχλήσεις, οιδήματα, νεφρική ανεπάρκεια και υπερτρίχωση και για το λόγο αυτό συνδυάζεται με θειαζιδικά διουρητικά. Πιο πρόσφατα, η θεραπεία με everolimus φαίνεται ελπιδοφόρος για τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας στο μεταστατικό ισουλίνωμα⁵⁵.

Τέλος, η telotristat etiprate, ένας από του στόματος αναστολέας της σεροτονίνης, είναι μια δυνητικά νέα εναλλακτική θεραπεία για το ανθεκτικό καρκινοειδές σύνδρομο^{56, 57}. Η telotristat etiprate δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό με αποτέλεσμα χαμηλό ποσοστό παρενεργειών, ενώ αναστέλλει το ένζυμο υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, το ένζυμο που περιορίζει τη μετατροπή της

τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη. Σε μια ελεγχόμενη φάσης III μελέτη με εικονικό φάρμακο (TELESTAR), η telotristat etiprate μείωσε με στατιστικά σημαντική διαφορά τη διάρροια σε ασθενείς με ανθεκτικό στην αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης καρκινοειδές σύνδρομο ^{57, 58}. Εφόσον πάρει έγκριση η telotristat etiprate, θα μπορεί να προστεθεί συμπληρωματικά στην αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής διάρροιας που συνοδεύει το καρκινοειδές σύνδρομο ⁵⁹.

Συνεχή έγχυση ενδοφλέβιας octreotide χρειάζεται 12 ώρες πριν από υψηλού κινδύνου παρεμβάσεις (διαγνωστικές ή θεραπευτικές, χορήγηση αναισθησίας ή άλλοι χειρισμοί των νεοπλασμάτων) με μια αρχική δόση 50-100 µg / ώρα (έως 3 mg) με μέση τιμή της δόσης 100-200 µg / ώρα. Συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων H1 και H2 μπορεί να χορηγηθούν μαζί με γλυκοκορτικοειδή ⁴³.

Έλεγχος της αύξησης των όγκων

Παραδοσιακά, ο έλεγχος των κακοήθων νοσημάτων μη υποκείμενων σε χειρουργική αφαίρεση γίνεται με τη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Ως απάντηση θεωρείται η μείωση του φορτίου του όγκου μετά από τη θεραπεία. Εντούτοις, η πλειοψηφία των GI-NENS αυξάνεται με αργό ρυθμό και για το λόγο αυτό δεν ανταποκρίνονται στα παραδοσιακά χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως συμβαίνει με τους άλλους όγκους. Η κυτταροστατική θεραπεία ξεκινά με τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης και ιντερφερόνης Α ενώ ακολουθεί πλέον η χορήγηση της λεγόμενης στοχευμένης μοριακής θεραπείας, φαίνεται πως με το συγκεκριμένο σχήμα οι όγκοι αυτοί ανταποκρίνονται οδηγώντας σε σταθερή νόσο σε αντιδιαστολή με τα παλαιότερα σχήματα όπου στους ίδιους όγκους θα αναδεικνυόταν πρόοδος νόσου ^{1, 2, 19, 20}.

Ανάλογα σωματοστατίνης

Η μεγάλη πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών που αξιολογούν τη θεραπευτική απάντηση των αναλόγων σωματοστατίνης είναι είτε αναδρομικές, συμπεριλαμβάνοντας ετερογενείς ομάδες ασθενών και/ή χρησιμοποιούν μη ενδεδειγμένη αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερθέντες περιορισμούς όλες αυτές οι μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι τα ανάλογα σωματοστατίνης οδηγούν σε σταθεροποίηση της νόσου στο 50%-60% των ασθενών με καλώς διαφοροποιημένους GI-NENS, ενώ αντικειμενική απάντηση βρίσκεται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών ^{1, 19}. Εντούτοις, με την πρόσφατη μελέτη PROMID (Placebo controlled, double-blind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine **MID**gut tumors) προέκυψαν αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τις αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις των αναλόγων σωματοστατίνης ⁵⁰. Σε αυτή, τη με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη, διπλή τυφλή, φάσης III μελέτη, περιεγράφηκε η επίδραση του μακράς διάρκειας και αργής αποδέσμευσης οκτρεοτιδίου στον έλεγχο της αύξησης του όγκου των ασθενών με καλά διαφοροποιημένα μεταστατικά NENS του μέσου αρχέγονου εντέρου ⁵⁰. Ο μέσος χρόνος για την πρόοδο της νόσου, στην ομάδα με οκτρεοτίδιο έναντι της ομάδας υπό εικονικό φάρμακο ήταν 14,3 και 6 μήνες (αναλογία κινδύνου [hazard ratio, HR], 0,34, P=0,00072) αντίστοιχα. Εντούτοις, το όφελος του οκτρεοτιδίου ήταν περισσότερο εμφανές στους ασθενείς που είχαν ηπατική νόσο λιγότερο από 10% και σε ασθενείς στους οποίους ο πρωτοπαθής όγκος είχε αφαιρεθεί ⁵⁰. Αν και η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας στους

ασθενείς με μεγαλύτερο φορτίο όγκου παραμένει αβέβαια, η χρήση της έχει υποστηριχτεί δεδομένου ότι συμπεριλαμβάνεται στην αναθεωρημένη έκδοση των Κατευθυντήριων Οδηγιών του Εθνικού Συνολικού Δικτύου (National Comprehensive Cancer Network) για τον καρκίνο ¹⁴. Μια παρόμοια πολυκεντρική, εικονικού φαρμάκου-ελεγχόμενη Ευρωπαϊκής φάσης III μελέτη, η CLARINET, σε ασθενείς με προχωρημένα, καλώς και μετρίως διαφοροποιημένα, μη λειτουργικά, με θετικούς υποδοχείς στη σωματοστατίνη NENS, βαθμού διαφοροποίησης 1 ή 2 (G1, G2: Ki-67 < 10%) και με ή χωρίς πρόοδο νόσου, με προέλευση από το πάγκρεας, το μέσο και το κατώτερο αρχέγονο έντερο και αγνώστου προέλευσης, χορηγήθηκε λανρεοτίδη (Lanreotide autogel) 120mg (101 ασθενείς) και εικονικό φάρμακο (103 ασθενείς). Στη μελέτη αυτή το 30% ήταν G2 (Ki67 3-10%) και το 33% είχαν ηπατική συμμετοχή > 25%. Η λανρεοτίδη οδήγησε σε στατιστικώς σημαντική αύξηση του χρόνου για την πρόοδο της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (η διάμεσος δεν προσδιορίστηκε στους 24 μήνες διάρκειας της μελέτης έναντι 18 μηνών, $P < 0.001$), ενώ το HR για πρόοδο νόσου ή θάνατο ήταν 0.47 (95% CI 0.30-0.73), ενώ το αναμενόμενο χρόνο για την πρόοδο της νόσου στους 24 μήνες ήταν 65.1% (95% CI, 54.0 - 74.1) στην ομάδα λανρεοτίδης και 33.0% (95% CI, 23.0 - 43.3) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα HR για πρόοδο νόσο ή θάνατο ανέδειξαν τη λανρεοτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου στα NENS με προέλευση από διαφορετικές πρωτοπαθείς εστίες (μέσο αρχέγονο έντερο 0.35 [εύρος 0.16-0.80], πάγκρεας 0.58 [εύρος 0.32-1.04], άγνωστης προέλευσης 0.21 [εύρος 0.04-1.03]) εκτός από τα NENS του κατώτερου αρχέγονου εντέρου (1.47 [εύρος 0.16-13.34]), ενισχύοντας την ύπαρξη κυτταροστατικής δράσης των αναλόγων σωματοστατίνης ^{50 60 14}.

Αυτά τα πρόσφατα στοιχεία μαζί με προηγούμενα που προκύπτουν από αναδρομικές και μη-τυχαιοποιημένες μελέτες αποκαλύπτουν ότι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η καθυστέρηση στην πρόοδο της νόσου, κυρίως όσον αφορά τη σταθερότητα της νόσου, εμφανίζονται σε 35%-70% των περιπτώσεων ^{1, 2, 19, 20, 48}. Οι υποομάδες των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από αυτή τη μορφή θεραπείας παραμένει να προσδιοριστούν, αλλά η ευεργετική επίδραση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα εμφανής στους ασθενείς με χαμηλό φορτίο όγκου, αφαίρεση των πρωτοπαθών όγκων και οι οποίοι εμφανίζουν αργή πρόοδο νόσου ¹⁴. Η χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης σχετίζεται με μια ουσιαστική βελτίωση των γαστρικών NENS τύπου 1 και 2, αλλά αυτές οι βλάβες υποτροπιάζουν με τη διακοπή της θεραπείας ¹⁹. Το πιο ισχυρό ανάλογο σωματοστατίνης, το pasireotide, έχει αποδειχθεί ότι ελέγχει τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου σε 25% των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με οκτρεοτίδιο ^{13, 14}. Μια κλινική δοκιμή που αξιολογεί τα αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα του pasireotide στους GI-NENS βρίσκεται εξέλιξη.

Θεραπεία με τα ραδιενεργά πεπτιδία (peptide-receptor radionuclide therapy, PRRT)

Η βασική αρχή της εφαρμογής θεραπείας με τα ραδιενεργά πεπτιδία (PRRT) στους GI-NENS στηρίζεται στη χρήση υψηλής ενέργειας β-ακτινοβολίας για να παράγει την επαγόμενη από τη ραδιενέργεια βλάβη στο DNA σε στοχευμένα με σωματοστατίνη καρκινικά κύτταρα ^{1, 27}. Κατά τη διάρκεια των ετών, διάφορα ραδιοϊσότοπα έχουν χρησιμοποιηθεί συμπεριλαμβανομένων των Indium-111, Yttrium-90 και Lutetium-177 (συνδυασμένη β και γ ακτινοβολία) ¹. Έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες χρησιμοποιώντας αυτή τη μορφή θεραπείας με την εφαρμογή

διαφορετικών ραδιενεργών πεπτιδίων, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι αμιγή λόγω διαφορών στους πληθυσμούς των ασθενών, στο σχεδιασμό της μελέτης, στα σχήματα και στις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ^{1, 27}. Να σημειωθεί πως απαραίτητη προϋπόθεση για την έγκριση της θεραπείας αυτής είναι η θετική πρόσληψη στο SRS.

Τα πιο λεπτομερή και ελπιδοφόρα αποτελέσματα προέρχονται από ένα μοναδικό κέντρο που θεράπευσε 310 ασθενείς χρησιμοποιώντας ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ⁶¹. Πλήρης ή μερική απάντηση σημειώθηκε σε 2% και 28% των ασθενών αντίστοιχα, με έναν σημαντικό αριθμό ασθενών να παρουσιάζουν σταθερή νόσο ⁶¹. Ο μέσος χρόνος για την πρόοδο νόσου ήταν 40 μήνες και η διάμεσος τιμή για τη γενική επιβίωση από την έναρξη της θεραπείας ήταν 46 μήνες. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα αποτελέσματα αυτά επιτεύχθηκαν με σχετικά λίγες παρενέργειες, κυρίως την ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και μια προσωρινή ηπατοτοξικότητα ⁶¹. Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά, δεν ήταν μια τυχαίοποιημένη μελέτη. Μόνο για το 43% των ασθενών ήταν γνωστό πως είχαν πρόοδο νόσου και το 50% ελάμβαναν επίσης ανάλογα σωματοστατίνης ¹⁴. Η μελέτη καταγραφής με ¹⁷⁷Lu-DOTATATE σε NENS του μέσου αρχέγονου εντέρου με πρόοδο νόσου (NETTER-1) πέτυχε το πρώτο της καταληκτικό σημείο με μια στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου για την πρόοδο νόσου σε σύγκριση με την υψηλή δόση οκτρεοτιδίου (60 mg/month).

Η θεραπεία με 90Y-edotreotide σε 90 ασθενείς με μεταστατικό CS και συμπτώματα ανθεκτικά στην οκτρεοτιδή ⁶², έδειξε πως η πλειοψηφία των ασθενών (74%) πέτυχε απαντήσεις μακράς διάρκειας, με επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με συνεχή βελτίωση στη διάρροια και με ένα αποδεκτό αναμενόμενο προφίλ παρενεργειών ⁶².

Λόγω της πιθανής αύξησης της τοξικότητας όπως συμβαίνει μετά από χημειοθεραπεία ή μετά από στοχευμένη θεραπεία, είναι απαραίτητη αφενός μια στενή παρακολούθηση των ασθενών και αφετέρου θα μπορούσε να δικαιολογηθεί η επιλογή των PRRT νωρίτερα στην πορεία της νόσου σε επιλεγμένους ασθενείς ⁵⁹.

Ιντερφερόνη

Η *ιντερφερόνη-α* (interferon-α, IFN-α) ασκεί μια αντί-πολλαπλασιαστική και αντί-εκκριτική δράση στους NENS μέσω της διέγερσης των T-κυττάρων και της αναστολής της προόδου του κυτταρικού κύκλου των όγκων ^{1, 19}. Μια αρχική μελέτη σε ασθενείς με CS ανέδειξε ποσοστά αντικειμενικής απάντησης των όγκων 11%, βιοχημικής απάντησης 50% και συμπτωματικής απάντησης 75% ^{1, 19}. Περαιτέρω μελέτες με ανασυνδυασμένη IFN-α έχουν παρουσιάσει παρόμοια ποσοστά απάντησης, κυρίως με σταθεροποίηση της νόσου αλλά ουσιαστική βιοχημική και συμπτωματική βελτίωση ^{1, 19}. Επόμενες μελέτες εξέτασαν εάν ο συνδυασμός των αναλόγων σωματοστατίνης και της IFN-α είχε μια συνεργιστική επίδραση. Ενώ τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ανέδειξαν ότι προσθέτοντας την IFN-α στα ανάλογα σωματοστατίνης βελτιώθηκε ο συμπτωματικός έλεγχος αλλά χωρίς περαιτέρω αντικειμενικές απαντήσεις των όγκων ¹. Διαφορετικές δόσεις έχουν χρησιμοποιηθεί, αλλά μια συνηθισμένη δόση είναι αυτή 3×10^6 IU τρεις φορές ανά εβδομάδα. Εντούτοις, οι παρενέργειες είναι συνηθισμένες και περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, πονοκέφαλο, κόπωση και κατάθλιψη και μυελοκαταστολή οι οποίες σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις ^{1, 19}. Η πεγκυλιωμένη

ιντερφερόνη που έχει πρόσφατα χρησιμοποιηθεί αναμένεται να προκαλεί λιγότερες παρενέργειες.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη ⁶³ διερεύνησε την αντι-νεοπλασματική δράση της IFN-α σε σύγκριση με το bevacizumab σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη 400 ασθενών με καρκινοειδές (από διαφορετικές πρωτοπαθείς εστίες) που ελάμβαναν παράλληλα και octreotide LAR (SWOG trial). Το κύριο καταληκτικό σημείο, ο διάμεσος χρόνος για την πρόοδο νόσου δεν διέφερε στην ομάδα που έπαιρνε IFN-α και στην ομάδα που έπαιρνε bevacizumab. Επομένως, η συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαίωσε την αντι-νεοπλασματική δράση της IFN-α 2b σε προχωρημένα G1/G2 NENS, NENS με πρόοδο νόσου ή με άλλο κακό προγνωστικό παράγοντα με διάμεσο χρόνο για την πρόοδο νόσου τους 15.4 μήνες.

Χημειοθεραπεία

Διάφορες μικρής έκτασης μελέτες έχουν δείξει ότι τα καλά διαφοροποιημένα NENS είναι σχετικά ανθεκτικά στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ^{1, 11, 19}. Αρχικές μελέτες πρότειναν υψηλά ποσοστά απάντησης σε συνδυασμούς βασισμένους στη streptozotocin αλλά αυτές δεν αναπαρήχθησαν σε επόμενες που υιοθέτησαν πιο αυστηρά ακτινομορφολογικά κριτήρια για να καθορίσουν την απάντηση στη θεραπεία ³⁷. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία είναι μη ιδιαίτερου οφέλους για την πλειοψηφία των ασθενών με μεταστατικά καλά διαφοροποιημένα NENS, αφού τα κλασικά σχήματα είχαν απάντηση σε ποσοστό $\leq 10\%$.

Η χημειοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική στα καλά διαφοροποιημένα παγκρεατικά NENS όταν χρησιμοποιούνται διάφορα φάρμακα συμπεριλαμβανομένου των streptozotocin, doxorubicin, 5-fluorouracil (5-FU) και dacarbazine ^{1, 11, 19}. Αν και οι αρχικές μελέτες πρότειναν μια εντυπωσιακή απάντηση (περίπου 63%-69%), οι επόμενες που υιοθέτησαν αυστηρότερα κριτήρια για την αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία τεκμηρίωσαν ένα ποσοστό απάντησης περίπου 33%-40% ^{1, 11, 19}. Αντιθέτως, τα λιγότερο διαφοροποιημένα NENS και τα παγκρεατικά NENS καταδεικνύουν υψηλότερα, αν και όχι μεγάλης διάρκειας, ποσοστά απάντησης ^{1, 11, 19}.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνοψίζουν τη θεραπεία που βασίζεται στη streptozotocin ως θεραπευτική επιλογή για τα παγκρεατικά NENS G1/G2 μαζί με τα ανάλογα σωματοστατίνης και τις νεότερες στοχευμένες θεραπείες. Συνιστώνται κυρίως σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου με/ ή χωρίς σχετιζόμενα κλινικά συμπτώματα και/ή σημαντική πρόοδο νόσου του νεοπλασματος σε λιγότερο από 6 με 12 μήνες. Αν και τα δεδομένα για τις χημειοθεραπείες που στηρίζονται σε τεμοζολαμίδη (σε συνδυασμό με την καπεσιταμπίνη) είναι λίγα, πιθανόν να αντικαταστήσουν το σχήμα STZ/5-FU σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο για τα παγκρεατικά NENS και μπορεί να τεθεί ως εναλλακτική σε G3 NENS ή σε υψηλού κινδύνου NENS άλλης πρωτοπαθούς αιτίας (NENS βρόγχων). Ωστόσο, στα G3 NEC, η χημειοθεραπεία που στηρίζεται σε σχήματα με πλατίνη θεωρείται ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Πράγματι, τα NEC με Ki-67 > 55% απάντησαν καλύτερα σε σχήματα με πλατίνη (cisplatin και etoposide). Εναλλακτικά σχήματα περιλαμβάνουν carboplatin αντί για cisplatin ή irinotecan αντί για etoposide.

Νέες θεραπευτικές επιλογές στα GI-NENS

Νέες στοχευμένες θεραπείες (everolimus και sunitinib) έχουν πάρει έγκριση για τα παγκρεατικά NENS στηριζόμενα σε δοκιμές εικονικού φαρμάκου-ελεγχόμενη σε προχωρημένα παγκρεατικά NENS. Το μέσο διάστημα για την πρόοδο της νόσου είναι περίπου 11 μήνες και με τα δύο φάρμακα ενώ ύφεση του όγκου παρατηρείται σε 5% και <10% των ασθενών υπό everolimus και sunitinib, αντίστοιχα ⁶⁴. Οι νέες θεραπευτικές έχουν οδηγήσει σε σημαντική κλινική βελτίωση τους διάφορους κακοήθεις όγκους ¹⁴. Μέχρι σήμερα, η κλινική εμπειρία με τέτοια νέα αντικαρκινικά φάρμακα σε GI-NENS προήλθαν πρώτιστα από μη ελεγχόμενες φάσης II μελέτες με περιορισμένους αριθμούς ασθενών αλλά οι ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες με εικονικό φάρμακο οδηγούν στη συλλογή δεδομένων αρκετά ισχυρών ώστε να μπορούν να επιτρέψουν την ανάδειξη σημαντικών κλινικών συμπερασμάτων ³⁷.

Αναστολή των VEGFR και PDGFR στους GI-NENS

Η αγγειογένεση διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των NENS ¹⁴. Τα καλά διαφοροποιημένα GI-NENS εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα των VEGF και PDGF και υψηλότερη πυκνότητα μικροαγγείων, σε σχέση με τους πτωχά διαφοροποιημένους όγκους, καθιστώντας τους, πιθανούς στόχους για τα φάρμακα που αναστέλλουν αυτά τα μονοπάτια. Η sunitinib είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που, μεταξύ άλλων, αναστέλλει τους VEGF1-3, PDGF, τον παράγοντα αρχέγονων κυττάρων, τον ουδετεροφιλικό παράγοντα που προέρχεται από τη γλοϊκή κυτταρική σειρά και τους ομοιάζοντες με της FMS τυροσινικής κινάσης 3 (Flt-3) υποδοχείς ενώ ασκεί αντί-αγγειογενετική και αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα ¹⁴. Με βάση μια μερική απάντηση που παρατηρήθηκε μεταξύ τεσσάρων ασθενών με NENS που περιλήφθηκαν στη φάση I μιας μελέτης, η sunitinib αξιολογήθηκε σε 107 ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα GI-NENS. Μερική απάντηση σημειώθηκε σε 16,7% των ασθενών με παγκρεατικούς και 2,4% με καρκινοειδείς όγκους, αλλά και οι δύο τύποι όγκων έδειξαν ένα υψηλό ποσοστό σταθεροποίησης της νόσου ¹⁴. Βάσει αυτών των ελπιδοφόρων προκαταρκτικών αποτελεσμάτων, μια διεθνής φάσης III μελέτη της sunitinib (37,5 mg/d) έναντι εικονικού φαρμάκου, διενεργήθηκε σε ασθενείς με παγκρεατικά NENS που εμφάνιζαν πρόοδο νόσου. Η στρατολόγηση διεκόπη αφότου στρατολογήθηκαν 169 ασθενείς αφού μια ανεξάρτητη ελεγκτική επιτροπή των στοιχείων επιβεβαίωσε ότι οι θεραπευθέντες ασθενείς εμφάνισαν επιβίωση ελεύθερη από πρόοδο νόσου 11,1 μηνών έναντι 5,5 μηνών της ομάδας ελέγχου [HR 0.41; 95% CI, 0.19-0.89, P<0.01] ¹⁵. Οι πιο κοινές βαθμού 3 και 4 παρενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ήταν οι εξής: ουδετεροπενία, υπέρταση, σύνδρομο χειρός-ποδιού, κοιλιακό άλγος, διάρροια και κόπωση ¹⁵. Διάφοροι άλλοι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που εξετάζονται κυρίως σε φάσης II μελέτες και συμπεριλαμβάνουν λιγότερους ασθενείς έχουν παραγάγει λιγότερο ισχυρά αποτελέσματα ¹⁴.

Αναστολή του μονοπατιού του mTOR

Το RAD001 (everolimus) είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας του παράγοντα mTOR που εξετάστηκε αρχικά σε μια φάσης II μελέτη σε 30 ασθενείς με καρκινοειδή και 30 με παγκρεατικά NENS σε συνδυασμό με το οκτρεοτίδιο LAR 30 mg κάθε 4 εβδομάδες χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές δόσεις everolimus είτε 5mg είτε 10mg. Οι ασθενείς που έλαβαν τη δόση 10 mg εμφάνισαν

μια υψηλότερη μερική απάντηση (partial response, PR) (30 έναντι 13%) και είχαν μια παρατεταμένη μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου της νόσου (72 έναντι 50 εβδομάδων) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν τη δόση 5 mg¹⁴. Μετά από αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα μια επιπλέον ανοικτή φάσης II μη-τυχαιοποιημένη μελέτη (RAD001 σε προχωρημένου σταδίου NET- RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors -RADIANT 1), αξιολόγησε την κλινική δραστηριότητα του everolimus 10 mg στους ασθενείς με μεταστατικά παγκρεατικά NENS που εμφάνιζαν πρόοδο νόσου υπό ή μετά από χημειοθεραπεία και τους στρωματοποίησε για να λάβουν μόνο το everolimus 10 mg ή το everolimus και μακράς δράσης οκτρεοτίδιο¹⁴. Οι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό σκευασμάτων επέτυχαν μερική απάντηση στο 4,4%, σταθεροποίηση της νόσου στο 80% και μια μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου της νόσου 16,7 μηνών με μόνο μικρές παρενέργειες παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση του everolimus ως μεμονωμένης παρέμβασης. Μια επόμενη φάσης III τυχαιοποιημένη μελέτη (RADIANT 3) αξιολόγησε 207 ασθενείς με προχωρημένους χαμηλού ή ενδιάμεσου βαθμού παγκρεατικά NENS με ακτινομορφολογική πρόοδο νόσου τους προηγούμενους 12 μήνες οι οποίοι ελάμβαναν 10 mg everolimus μαζί με την καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία έναντι 203 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο¹⁶. Η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 11 μήνες με everolimus έναντι 5,6 μηνών με εικονικό φάρμακο (HR 0,35), με σχετικά μικρές παρενέργειες κυρίως αναφυλαξία, διάρροια, κόπωση και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Βαθμού 3-4 παρενέργειες ήταν η αναιμία και η υπεργλυκαιμία. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και τα ευρήματα της RADIANT 2 μελέτης όπου ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους χαμηλού βαθμού ή μέτριου βαθμού διαφοροποίησης (λεπτού εντέρου, πνεύμονα, παχέος εντέρου, παγκρέατος, ήπατος) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν everolimus 10 mg με εικονικό φάρμακο ή everolimus 10 mg και μακράς δράσης οκτρεοτίδιο¹⁴ ανά 28 ημέρες. Παρά το γεγονός ότι μόνο 17% των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι απώλειες ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν πως ο συνδυασμός των σκευασμάτων βελτίωσε την ελεύθερη προόδου της νόσου επιβίωση ενώ οι παρενέργειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα στη συνδυαστική θεραπεία ήταν μόνο βαθμού 1 ή 2 (στοματίτιδα, εξάνθημα, κόπωση, διάρροια)(50). Βάσει της ελπιδοφόρου δράσης του everolimus, αρκετές φάσης II μελέτες συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών με temozolomide, sorafenib, bevacizumab και pasireotide είναι εν εξελίξει (www.clinicaltrials.gov).

Άλλα φάρμακα που στοχεύουν το VEGF

Το Bevacizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται ενάντια στο VEGF^{65, 66}. Λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο του VEGF στην αύξηση των NENS, το bevacizumab έχει χρησιμοποιηθεί είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με καλά αποτελέσματα¹⁴. Μια τυχαία φάσης III μελέτη συνέκρινε το συνδυασμό οκτρεοτιδίου με IFN alfa-2b ή bevacizumab σε προχωρημένους GI-NENS^{14 63} όπως προαναφέρθηκε. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορεί να δώσουν κατευθύνσεις για το εάν το bevacizumab θα μπορούσε να ενσωματωθεί σε μελλοντικές μελέτες προχωρημένων GI-NENS. Επιπλέον, μια φάσης II μελέτη που εξέτασε το συνδυασμό bevacizumab και temozolomide σε προχωρημένα παγκρεατικά NENS έδειξε μερική απάντηση στο 24%^{13, 37}, ενώ ο συνδυασμός

everolimus και bevacizumab αποδείχθηκε καλά ανεχτός παρουσιάζοντας ένα ποσοστό απάντησης 26% στους ασθενείς με προχωρημένους NENS ^{13, 37}.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση και άλλων στοχευμένων θεραπειών όπως sorafenib, pazopanib ή axitinib σε παγκρεατικά ή μη παγκρεατικά NENS. Αυτά τα σκευάσματα όπως και το bevacizumab και το sunitinib στα NENS του μέσου αρχέγονου εντέρου (SUNLAND study) μελετώνται σε προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ⁶⁴.

Νεώτερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Το Dacarbazine και το από του στόματος παράγωγό του temozolomide είναι μεθυλιωμένοι παράγοντες που διαθέτουν κάποια χημειοθεραπευτική δραστηριότητα, κυρίως σε παγκρεατικά NENS ¹⁴. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης II ο συνδυασμός temozolomide και thalidomide προκάλεσε ένα ποσοστό απάντησης 45% στους ασθενείς με παγκρεατικά NENS ⁶⁷. Σε μια παρόμοια αναδρομική μελέτη, ένα ποσοστό απάντησης 33% αναδείχθηκε στους ασθενείς με παγκρεατικά NENS υποδηλώνοντας ότι η επιτυχία της θεραπείας με αυτό τον παράγοντα μπορεί να εξαρτηθεί από την απουσία της O-6-μεθυλγουανίνης DNA τρανσφεράσης (O-6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT) ⁶⁸. Σε μια περαιτέρω αναδρομική μελέτη, το temozolomide χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς με προχωρημένους όγκους του ανώτερου αρχέγονου εντέρου επιτυγχάνοντας απαντήσεις μέχρι 53% σε παγκρεατικά NENS ⁶⁹. Σε αυτή τη μελέτη η έκφραση της (O6-methylguanine methyltransferase MGMT) δεν ήταν ικανή να προσδιορίσει τους ασθενείς που θα απαντήσουν στη θεραπεία. Με βάση τα *in vitro* στοιχεία που προτείνουν μια συνεργιστική δράση μεταξύ του temozolomide και του capecitabine, αυτός ο συνδυασμός έχει χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με παγκρεατικά NENS που είχαν αποτυχημένες προηγούμενες χημειοθεραπείες καθώς επίσης και ως θεραπεία πρώτης γραμμής, με εντυπωσιακά αποτελέσματα και υψηλά ποσοστά απάντησης στο 74% ⁷⁰. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη, οι ασθενείς με μεταστατικά, καλώς ή μετριώς διαφοροποιημένα παγκρεατικά NENS που δεν είχαν λάβει προγενέστερα συστηματική χημειοθεραπεία θεραπεύθηκαν με capecitabine (750 mg/m²) δύο φορές την ημέρα, τις ημέρες 1-14) και temozolomide (200 mg/m²) μια φορά την ημέρα (ημέρες 10-14) κάθε 28 ημέρες. Από τους 30 ασθενείς που θεραπεύθηκαν, 21 (70%) ασθενείς επέτυχαν μια αντικειμενική ακτινολογική απάντηση. Η διάμεσος τιμή της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 18 μήνες. Το ποσοστό επιβίωσης σε δύο έτη ήταν 92%. Μόνο 4 ασθενείς (12%) εμφάνισαν παρενέργειες βαθμού 3 ή 4. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα κλινικά καταληκτικά σημεία της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου των ποσοστών απάντησης, επιβίωσης, και τοξικότητας, με αυτούς τους συνδυασμούς είναι ανώτερα από αυτά που παρατηρήθηκαν με τα θεραπευτικά σχήματα που βασίζονται στη streptozotocin ⁷¹. Εντούτοις, παρά αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, το κλινικό όφελος του temozolomide στους GI-NENS παραμένει να καταδειχθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Περίληψη

Τα GI-NENS αποτελούν μια σχετικά σπάνια και ετερογενή ομάδα όγκων που παρουσιάζουν συνήθως μια αργή αύξηση και έχουν την ικανότητα να παραγάγουν βιολογικά δραστικές ουσίες. Η πλειοψηφία αυτών των όγκων είναι σποραδικοί ενώ

μια μειονότητα αυτών εμφανίζονται στα πλαίσια ενός οικογενούς συνδρόμου. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που προκαλούν οι βιολογικά δραστικές ουσίες διευκολύνουν τη διάγνωση των εκκριτικών όγκων, αλλά η πλειοψηφία των μη-εκκριτικών όγκων εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης. Αν και η χρωμογρανίνη Α αποτελεί ένα καθολικό βιοχημικό δείκτη, νεώτεροι πιο ευαίσθητοι δείκτες απαιτούνται. Μορφολογικές και λειτουργικές τεχνικές των απεικονιστικών μεθόδων χρησιμοποιούνται για να εντοπίσουν αυτούς τους όγκους και να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της απάντησής τους στη θεραπεία. Οι λειτουργικές μέθοδοι χρησιμεύουν για τη σταδιοποίηση και την επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για στοχευμένη θεραπεία με PRRT. Η χειρουργική επέμβαση παραμένει η θεραπεία εκλογής με στόχο την ίαση στους εντοπισμένους όγκους ενώ σε συνδυασμό με άλλες κυτταρομειωτικές θεραπείες μπορεί να μειώσει το φορτίο των όγκων σε πιο προχωρημένη νόσο. Τα ανάλογα σωματοστατίνης και οι ανασταλτικοί παράγοντες των αντλιών πρωτονίων έχουν πετύχει τον έλεγχο των περισσότερων συμπτωμάτων που αποδίδονται στους εκκριτικούς όγκους, αν και νέες ουσίες αναπτύσσονται για τις ανθεκτικές περιπτώσεις. Τα ανάλογα σωματοστατίνης, το *unitinib* και το *everolimus* έχουν καταδείξει αντί-νεοπλασματική δραστηριότητα σε μελέτες φάσης III. Λόγω της σχετικής αντίστασης μερικών GI-NENS στη συμβατική χημειοθεραπεία, γεγονός που αποδίδεται πιθανόν στον αργό ρυθμό αύξησής τους, οι νεώτεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματικοί και καλύτερα ανεκτοί από τα παλαιότερα κλασσικά σχήματα ενώ οι αντί-αγγειογενετικοί παράγοντες εισάγονται βαθμιαία στη θεραπεία. Η θεραπεία με τα στοχευμένα ραδιενεργά νουκλεοτίδια φαίνεται ελπιδοφόρος αλλά πρέπει να αξιολογηθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Η καθιέρωση τυποποιημένων ιστολογικών κριτηρίων και κριτηρίων σταδιοποίησης εξασφαλίζει τη σωστή διάγνωση και πρόγνωση καθώς και την επιλογή της σωστής θεραπείας ειδικά για τον κάθε ασθενή, όπως και τον κατάλληλο σχεδιασμό μελλοντικών μελετών.

Βιβλιογραφία

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr.Rev.* 2004; 25(3):458-511.
2. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J.Natl Cancer Inst.* 2008; 100:1282-1289.
3. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann.Oncol.* 1999; 10 Suppl 2:S3-S8.
4. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion.* 2000; 62 Suppl 1:51-8.:51-58.
5. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur.J Endocrinol.* 2004; 151(1):15-27.
6. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352(9130):799-805.
7. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N.Engl.J.Med.* 1999; 340(11):858-868.
8. Rindi G, D'Adda T, Froio E, et al. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr.Pathol.* 2007; 18(3):145-149.
9. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4):395-401.
10. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4):757-62.
11. Vinik AI, Anthony L, Boudreaux JP, et al. Neuroendocrine tumors: a critical appraisal of management strategies. *Pancreas* 2010; 39(6):801-18.
12. Zarebczan B, Chen H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2010; 39(4):801-810.
13. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, et al. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J.Hematol.Oncol.* 2011; 4(1):29.
14. Faivre S, Sablin MP, Dreyer C, et al. Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(4):811-26.
15. Raymond E. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364:501-513.
16. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.
17. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J.Surg.Oncol.* 2000; 75(4):310-316.
18. Petrou A, Papalambros A, Papaconstantinou I, et al. Gastric carcinoid tumor in association with hepatocellular carcinoma: a case report. *South Med J* 2008; 101(11):1170-2.
19. Modlin IM, Kidd M, Drozdov I, et al. Pharmacotherapy of neuroendocrine cancers. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2008; 9(15):2617-2626.
20. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
21. Kaltsas G, Androulakis II, de Herder WW, et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr.Relat Cancer* 2010; 17(3):R173-R193.
22. Mansencal N, Mitry E, Bachet JB, et al. Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. *Am.J.Cardiol.* 2010; 105(11):1588-1591.

23. H. R. Carcinoid syndrome. *CMAJ*. 2009; 180(13):1329.
24. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am.J.Cardiol*. 2008; 102(7):938-942.
25. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
26. Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin.Gastroenterol.Hepatol*. 2006; 4(5):526-547.
27. Druce MR, Lewington V, Grossman AB. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: principles and application. *Neuroendocrinology* 2010; 91(1):1-15.
28. 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.
29. 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.
30. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr.Relat.Cancer* 2010; 17:909-918.
31. Scherubl H, Streller B, Stabenow R, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol* 2013; 19(47):9012-9.
32. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119(6):1647-51.
33. Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J.Surg*. 1996; 20(2):168-172.
34. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):165-172.
35. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):20-30.
36. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):31-39.
37. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J.Clin.Oncol*. 2011; 29(7):934-943.
38. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):183-8.
39. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):173-82.
40. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001; 321(5):306-20.

41. Chang-Chretien K, Chew JT, Judge DP. Reversible dilated cardiomyopathy associated with glucagonoma. *Heart* 2004; 90(7):e44.
42. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp.Clin.Cancer Res.* 1998; 17(4):389-400.
43. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, et al. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(9):R423-36.
44. de Mestier L, Hentic O, Cros J, et al. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162(10):682-9.
45. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):R275-90.
46. Modlin IM, Gustafsson BI, Drozdov I, et al. Principal component analysis, hierarchical clustering, and decision tree assessment of plasma mRNA and hormone levels as an early detection strategy for small intestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Ann.Surg.Oncol.* 2009; 16(2):487-498.
47. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90:167-183.
48. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39(6):713-734.
49. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2004; 1014:246-57.:246-257.
50. Rinke A. 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; 27:4656-4663.
51. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):163-71, ix.
52. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5):R163-85.
53. 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.
54. 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):271-279.
55. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N.Engl.J.Med.* 2009; 360(2):195-197.
56. 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.
57. 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.
58. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T, et al. Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. *Clin Ther* 2016; 38(4):759-68.
59. Kulke MH, Horsch D, Caplin M, et al. 37LBA Telotristat etiprate is effective in treating patients with carcinoid syndrome that is inadequately controlled by somatostatin

- analog therapy (the phase 3 TELESTAR clinical trial). *European Journal of Cancer*; 51:S728.
60. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
 61. Kwekkeboom DJ. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26:2124-2130.
 62. 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.
 63. Yao J GK, Moran C, Strosberg J, Kulke M, Chan J, et al. . SWOG S0518: phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol* 2015; 33((suppl):abstr 4004.).
 64. 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.
 65. 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):4311-4318.
 66. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26(8):1316-1323.
 67. 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):3555-3561.
 68. Kulke MH. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin.Cancer Res.* 2009; 15:338-345.
 69. 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):2986-2991.
 70. Eriksson B. New drugs in neuroendocrine tumors: rising of new therapeutic philosophies? *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4):381-6.
 71. Strosberg JR. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117:268-275.