

NENs (NETs) appendix

Περιεχόμενα

NENs (NETs) της σκωληκοειδούς απόφυσης (aNENs)	1
Επιδημιολογία	3
Ιστοπαθολογία	5
NENs	5
NECs.....	6
MANECs	7
Παθογένεια	8
Μοριακή παθολογία	8
Κλινική εικόνα	9
Διάγνωση.....	9
Ακτινολογικές εξετάσεις.....	12
Βιοχημικές εξετάσεις - Δείκτες.....	13
Κλασσικοί και ιδιαίτεροι ιστοπαθολογικοί νευροενδοκρινικοί δείκτες	13
Σταδιοποίηση	13
Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα νεοπλασμάτων υψηλού κινδύνου....	16
Περίληψη κύριων προγνωστικών κριτηρίων των aNENs (Εικ. 14):	16
Μεταστατική νόσος.....	19
Θεραπεία (κυρίως Χειρουργική Θεραπεία)	19
Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας.....	21
Επιβίωση και Πρόγνωση	24
Συμπερασματικά	28
Παρακολούθηση	29
Σύνοψη	30
Βιβλιογραφία.....	32

NENs (NETs) της σκωληκοειδούς απόφυσης (aNENs)

Τα NETs όπως και αντίστοιχα GI-NETs (GEP-NETs) όπως οι περισσότεροι τα γνωρίζουμε, άλλαξαν ονομασία πρόσφατα από την ENETS και ονομάζονται NENs και αντίστοιχα GI-NENs. Η ENETS συνιστά τη χρήση του όρου ομπρέλα, Νευροενδοκρινική Νεοπλασία (NEN). Ο όρος NEN περιλαμβάνει **μόνον** NET χαμηλής και μέσης βαθμονόμησης

(grade) (G1/G2)¹, αλλά η προσωπική μας εμπειρία λέει ότι χρήση κάθε φορά άλλων όρων δεν οδηγεί πουθενά και είμαστε σίγουροι ότι και τα επόμενα χρόνια οι οροί αυτοί θα αλλάξουν όπως έχει γίνει όλες τις τελευταίες δεκαετίες.

Τα GEP-NENs ή GI-NENs (γαστρεντερικά νευροενδοκρινή νεοπλάσματα) αναγνωρίζονται όλο και πιο συχνά, με μια εκτιμώμενη επίπτωση 2-5/100.000 ετησίως¹⁻³. Ενώ προηγούμενα επιδημιολογικά δεδομένα θεωρούσαν ότι τα NENs/NETs² της σκωληκοειδούς απόφυσης (ΣΑ) (appendiceal NENs, aNENs) ήταν τα πιο συχνά, το συνολικό ποσοστό των aNENs έχει μειωθεί από 17-28%, σε 2-5% του συνόλου των GEP-NENs (Εικ. 1), μετά από τη συνολική αύξηση όλων των GEP-NENs, όπως τα γαστρικά και του ορθού, λόγω ίσως της αύξησης των ενδοσκοπήσεων^{4,5}. Σε απόλυτους όρους, η επίπτωση των aNENs έχει αυξηθεί κατά την τελευταία δεκαετία από 70 – 133%^{1,6} με μια συχνότητα εμφάνισης 6,7/100.000 ατόμων το 2011⁷ πιθανόν λόγω του αυξημένου αριθμού των λαπαροσκοπήσεων που πραγματοποιούνται, στις γυναικολογικές επεμβάσεις^{4,6,8,9} αν και άλλες μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση τους παραμένει σταθερή¹⁰.

Γενικά πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα aNENs αναγνωρίζονται στο 0,2 -0,7% όλων των σκωληκοειδεκτομών, και είναι ο πιο συχνός όγκος της ΣΑ, και τα aNENs αντιστοιχούν από 30-80% όλων των νεοπλασμάτων της ΣΑ, ανάλογα με την μελέτη^{11,12}. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 38-51 έτη¹¹. Ωστόσο, aNENs υπάρχουν και σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες 4,5-19,5 έτη^{11,13,14} αλλά δεν υπάρχουν πληθυσμιακές μελέτες για τέτοιους ασθενείς.

Η κατάταξη της WHO του 2010¹⁵ κατέταξε τα aNENs σε 4 κατηγορίες³:

1. καλά διαφοροποιημένα NENs/G1 (NET G1)⁴.
2. καλά διαφοροποιημένα NENs/G2, (NET G2)⁵.
3. φτωχά διαφοροποιημένα (high grade) νευροενδοκρινή καρκινώματα, NEC/G3⁶.
 - a. Μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινή καρκινώματα⁷.
 - b. Μικροκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα⁸.
4. Μικτά αδενονευροενδοκρινικά καρκινώματα (MANECs)⁹,

Σύμφωνα με την κατάταξη της WHO του 2010¹⁵, τα NENs της σκωληκοειδούς (aNENs) από πλευράς ιστολογικής καταγωγής μπορεί να χαρακτηριστούν ως (Εικ. 2):

1. NETs (καρκινοειδή) από κύτταρα EC (με παραγωγή σεροτονίνης), (Enterochromaffin cell (EC), serotonin-producing NENs)¹⁰.

¹ Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τις διαφορές μεταξύ της «differentiation = διαφοροποίησης», η οποία είναι ο βαθμός στον οποίο τα νεοπλασματικά κύτταρα μοιάζουν με τα ομόλογα τους των μη καρκινικών ιστών, και του «grade = βαθμονόμησης ή βαθμού», η οποία είναι η έμφυτη επιθετικότητα του όγκου.

² Οι οροί NENs και NETs θεωρούνται πλέον **σχεδόν** ταυτόσημοι κατά την ENETs και ίσως δεν θα καταλάβετε καμιά διάκριση μεταξύ αυτών στο κείμενο αυτό.

³ Όπως θα δείτε παραθέτουμε και αρκετές παλιές ονομασίες για σκοπούς και μόνο να βοηθηθεί ο αναγνώστης να βρει αυτούς τους όγκους σε παλιότερη βιβλιογραφία. Ο όρος NEN πολύ πρόσφατα επικράτησε του όρου NET αλλά πρακτικά δεν έχουν καμία διαφορά και χρησιμοποιούνται αδιακρίτως.

⁴ Συνώνυμα: κακοήγη καρκινοειδή, malignant carcinoid tumor, MCT. ICD-O Code: 8240/3

⁵ Code: 8249/3.

⁶ Συνώνυμα: poorly differentiated (high-grade) neuroendocrine carcinoma, NEC/G3. ICD-O Code: 8246/3

⁷ Συνώνυμα: Large cell neuroendocrine carcinoma. ICD-O Code: 8013/3).

⁸ Συνώνυμα: Small cell neuroendocrine carcinoma. ICD-O Code: 8041/3.

⁹ Συνώνυμα: Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs). ICD-O Code: 8244/3.

¹⁰ ICD-O Code: 8241/3

2. NETs (καρκινοειδή) από καλυκοειδή κύτταρα (goblet cell carcinoid, GCC) ¹¹.
3. NETs από L κύτταρα (L cell, Glucagon-like peptide-producing και PP/PYY-producing NENs) ¹².
4. NETs (καρκινοειδή) από σωληνοειδή κύτταρα (Tubular carcinoid) ¹³.

Επιδημιολογία

Η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών έχει δείξει **πρόσφατα** ότι τα aNENs είναι το τρίτο πιο συχνά GEP-NEN (16,7%), μετά από το λεπτό έντερο (44,7%) και το ορθό (19,6%) ^{4, 16}. Ωστόσο, τα aNENs όπως και αλλά NENs, που την τελευταία δεκαετία είναι ξεκάθαρο ότι ανήκουν στις κακοήθειες, καταγράφονται τελευταία ως τέτοια στις βάσεις δεδομένων όπως το SEER κ.ά., και περιμένουμε η πραγματική συχνότητα τους να διαφανεί καλύτερα στο μέλλον ^{4, 5}. Σε παιδιατρικές σειρές, όπου τα aNENs είναι εξαιρετικά ασυνήθιστα, είναι ο πρώτος ή ο δεύτερος πιο συχνός τύπος GI-NENs, ανάλογα με την μελέτη ^{4, 17, 18}.

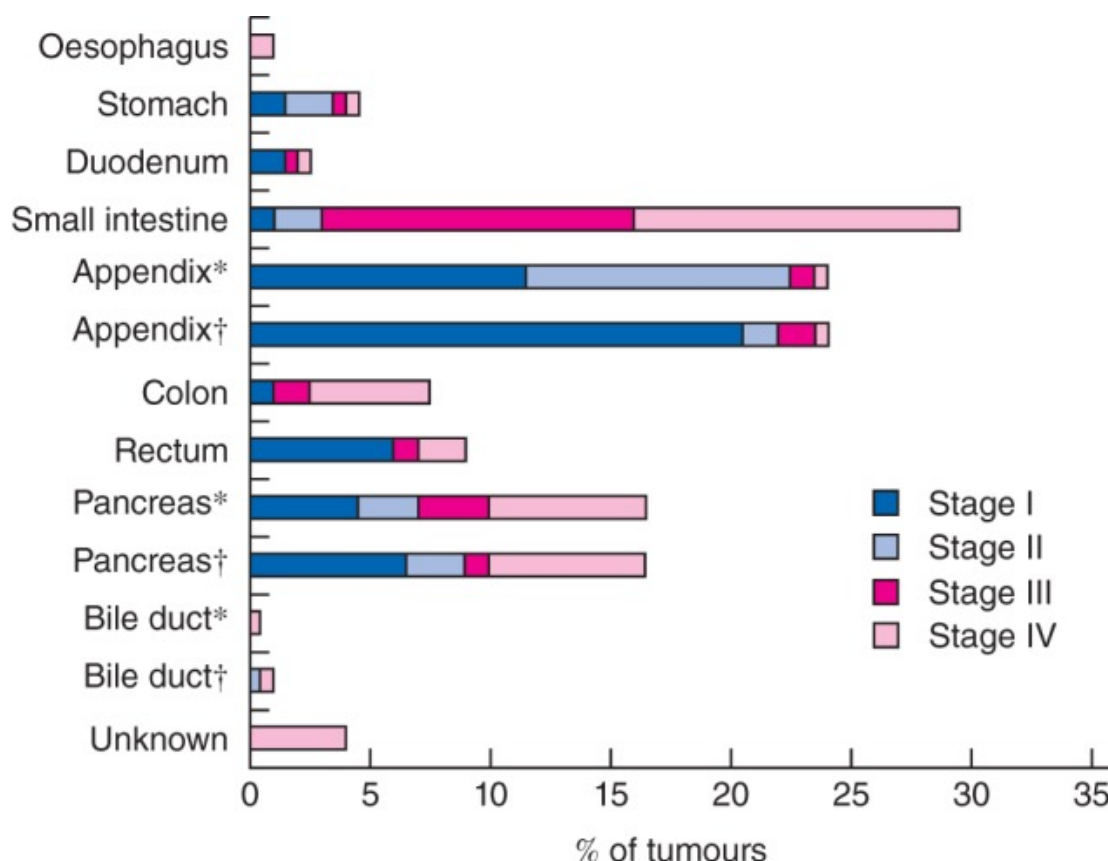
Σε ενήλικες και παιδιά, τα aNENs συνήθως διαγιγνώσκονται τυχαία, κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική θεραπεία οξείας σκωληκοειδίτιδας ή άλλης ενδοκοιλιακής νόσου ^{4, 19}. Το ποσοστό των aNENs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σκωληκοειδεκτομή φέρεται να είναι 0,16-2,3% ^{4, 20}. Τα aNENs είναι το 43-57% των πρωτοπαθών κακοήθων όγκων της σκωληκοειδούς αποφύσεως ⁴. Είναι ενδιαφέρον, ότι στην βάση δεδομένων SEER, η επικράτηση των aNENs μεταξύ όλων των νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς είναι 17,3-19,7% μέχρι το 1998-2001 ^{21, 22}, ενώ στη συνέχεια, μειώθηκε σε 9,4% διότι μόνο τα “κακοήγη” νεοπλάσματα συμπεριλήφθηκαν ^{4, 23}.

Σύμφωνα με τους Hsu C et al. ²³ σε μια μελέτη που περιελάμβανε 2812 ασθενείς από την SEER, με όγκους σκωληκοειδούς απόφυσης με NE διαφοροποίηση, η πιο συχνή ιστολογική υποκατηγορία ήταν τα GCCs (59,6%), ακολουθούμενη από άλλα κακοήγη aNENs (32,1%) και από μικτά GCC-As (6,9%) ²³.

¹¹ ICD-O Code: 8243/3

¹² L cell, Glucagon-like peptide-producing and PP/PYY-producing NETs. Αυτά τα σπάνια NETs παράγουν glucagon-like peptides (GLP1, GLP2, και τα enteroglucagons, glicentin και oxyntomodulin) και PP/PYY. Τα νεοπλάσματα αυτά γενικά έχουν συνήθως μέγεθος μόνο 2-3 mm σε διάμετρο και είναι τα αντίστοιχα στην σκωληκοειδή απόφυση, των L-cells NETs του ορθού, δείχνοντας παρόμοιο ανοσοφαινότυπο. ICD-O Code: 8152/1

¹³ Tubular carcinoid. Τα NETs αυτά χαρακτηρίζονται ιστολογικά από μικρούς σωληνίσκους, παρά από συμπαγείς φωλιές κυττάρων του όγκου. Σε αντίθεση με τα ECL cell NETs G1, έχουν πολύ μικρή επαφή με τον βλεννογόνο της σκωληκοειδούς απόφυσης και λόγω αυτής της ιδιαιτερότητας και επειδή δεν έχουν την εικόνα των NETs G1 συχνά διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως ένα μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα. Χρήσιμα κριτήρια για τη διάγνωση αυτού του νεοπλάσματος είναι η αρχή τους από τη βάση των κρυπτών του βλεννογόνου της ΣΑ, η ακεραιότητα του βλεννογόνου αυλού, οι ομαλές διευθετήσεις, και η απουσία των κυτταρολογικών αλλοιώσεων και μιτώσεων. Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα του όγκου είναι συχνά θετικά για χρωμογρανίνη Α, γλυκαγόνη και σεροτονίνη, αλλά αρνητικά για πρωτεΐνη S100. ICD-O Code: 8245/1



Εικόνα 1: Κατανομή των όγκων ανάλογα με το όργανο και σύμφωνα με το στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης.*¹⁴ †¹⁵. Από ²⁴

Τα aNENs φαίνεται να είναι λίγο πιο συχνά σε γυναίκες ενώ στους άνδρες τα NENs του λεπτού εντέρου είναι πιο συχνά, όπως και έχουν σχετικά ασυνήθιστα πρώιμη έναρξη με μια μέγιστη συχνότητα στις ηλικίες 15 – 19 ετών στις γυναίκες και 20 – 29 ετών στους άνδρες σύμφωνα με μια μελέτη ^{4,25}. Σύμφωνα με άλλες μελέτες η μέγιστη έναρξη είναι στις ηλικίες των 32 – 42,2 ετών, όταν αντίστοιχα άλλα GEP-NENs και άλλα νεοπλασμάτα της ΣΑ ανευρίσκονται σε πολύ μεγαλύτερες ηλικίες (62,9 και 61,9 έτη), αντίστοιχα ⁴. Σε μια μεγάλη σειρά από την Ολλανδία, τα aNENs ήταν τα πιο συχνά NENs σε ηλικίες < 35 ετών ²⁶, ευρήματα από επιβεβαιώθηκαν και με άλλες σειρές ⁴.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες παλιότερες σειρές που ανέδειξαν ότι ασθενείς με μεγάλους όγκους και μεταστατική νόσο ήταν νεότεροι από ασθενείς με μικρούς όγκους και κλινικά πιο καλοήθεις όγκους (η μέση ηλικία ασθενών με όγκους ≥ 2 cm ήταν 31 έτη, αυτών με μεταστάσεις 29 έτη και αυτών με μη μεταστατικούς όγκους < 2cm, 42 έτη) ^{27,28}

¹⁴ European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) criteria (based on 200 patients; lack of information for staging in 4 patients).

¹⁵ International Union Against Cancer (UICC) criteria (based on 201 patients; lack of information for staging in 3 patients). Where the ENETS and UICC criteria are similar for a given location, a single column is presented. Otherwise, data for the two classification systems are shown separately.

WHO Classification of Tumours

Types and characteristics of neuroendocrine neoplasms of the appendix.

Type	Subtype	Characteristics
Neuroendocrine tumour (NET)	Enterochromaffin cell (EC cell) NET	Majority of tumours Produce serotonin, substance P; S100-positive May show muscular invasion, lymphatic or perineural invasion and invasion of peritoneum
	L cell NET	Minority of tumours Produce glucagon-like peptides, PP/PYY Tubular and trabecular pattern Mostly 2–3 mm in size
	Tubular carcinoid	Affect younger patients (average age, 29 years) Little contact with the mucosa Small tubules with mucin in lumina; no cell nests Originate from base of the crypts Produce glucagons, serotonin; no S100-positive cells
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)	Goblet cell carcinoid	Affect older patients (average age, 52 years) Submucosal concentric growth Positive staining for mucin Produce serotonin, somatostatin, carcinoembryonic antigen (CEA)
Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell NEC	Extremely rare Mostly associated with adenocarcinoma

Εικόνα 2: Η ταξινόμηση των aNENs κατά WHO (2010). Από ²⁹.

Ιστοπαθολογία

NENs

Ο ιστοπαθολογικός χαρακτηρισμός των aNENs περιλαμβάνει ανοσοϊστοχημική απόδειξη της οντότητας ενός νευροενδοκρινικού όγκου (NET) με την ανοσοϊστοχημική χρώση με συναπτοφυσίνη και CgA, καθώς και τον δείκτη Ki-67 για να προσδιοριστεί η πολλαπλασιαστική ικανότητα του όγκου ¹¹. Ο δείκτης Ki-67 και οι μιτώσεις καθορίζουν και την βαθμονόμηση του όγκου (tumor grading) σύμφωνα με την ισχύουσα ταξινόμηση της WHO (Εικ. 3) ¹¹.

Τα aNENs είναι συνήθως G1 ή G2 (Ki-67 index < 20%) και έτσι πρέπει να θεωρούνται NET ³⁰. Τα G2 aNENs θεωρούνται ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπή ή/και μεταστάσεις. Ωστόσο, άμεση απόδειξη για αυτό ακόμα δεν υπάρχει και μάλιστα η προσέγγιση αυτή έχει αμφισβητηθεί ³¹ και ίσως δούμε εδώ εξελίξεις στο άμεσο μέλλον.

Σε περιπτώσεις όγκων με υψηλό grade, πρέπει να υποπτευόμεθα ένα GCC ή ένα μικτό αδενονευροενδοκρινές καρκίνωμα (mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC),

αλλά και σε σπάνιες περιπτώσεις ένα «αληθές» νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (G3 NEC). Καμιά από τις τελευταίες 3 οντότητες δεν θεωρείται NET, και κατά συνέπεια είναι πέραν από τους σκοπούς αυτού του κεφαλαίου. Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση αυτών των νεοπλασμάτων είναι ανάλογη με τα αντίστοιχα αδενοκαρκινώματα της ΣΑ ^{11, 19, 32, 33} και παρακάτω μόνο μικρή αναφορά θα κάνουμε κυρίως για λόγους κατανόησης των aNENs.

Grade	Mitotic count (10HPF)*	Ki-67 index (%)**
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

* 10 HPF (High Power Field)=2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density; ** MIB1 antibody; % of 2000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling.

Εικόνα 3: Κατάταξη της WHO του 2010 σύμφωνα με το grading (βαθμονόμηση). Από ¹¹.

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η φυσική ιστορία αυτών των νεοπλασμάτων της ΣΑ (aNENs/G1, G2) είναι μάλλον ήπια και νωχελική, και μόνο μια μειονότητα εμφανίζει εκτεταμένη νόσο ³⁴. Για το λόγο αυτό, υπήρξε σημαντική συζήτηση ως προς το κατά πόσον αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να διερευνώνται για την παρουσία υπολειμματικής νόσου μετά θεραπευτική παρέμβαση και φυσικά και ως προς την ένταση και τη διάρκεια της μετέπειτα παρακολούθησης ^{35, 36}.

Τα NETs G1, είναι η συντηρητική πλειοψηφία των NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης (Εικ. 4). Τα NECs και τα MANECs, είναι πολύ σπάνια στην σκωληκοειδή απόφυση ¹⁵.

NECs

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα, (NEC) είναι φτωχά διαφοροποιημένα (high grade) κακοήγη νεοπλάσματα, που αποτελούνται από μικρά κύτταρα ή μεγάλα ενδιάμεσα κύτταρα, με χαρακτηριστικά που μοιάζουν με νευροενδοκρινικό όγκο (NET), όπως διάχυτα εκφράζουν τους γενικούς δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης (διάχυτη έκφραση συναπτοφυσίνης, ελαφρά ή εστιακή χρώση για χρωμογρανίνη Α), με έντονη πυρηνική ατυπία, πολυεστιακή νέκρωση και ένα μεγάλο αριθμό μιτώσεων (> 20 ανά 10 HPF), high grade (G3). Ο ορισμός αυτός αναφέρεται σε νεοπλάσματα που προηγουμένως είχαν ταξινομηθεί ως μικροκυτταρικό καρκίνωμα, μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ή φτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικό καρκίνωμα.

Τα NECs είναι εξαιρετικά σπάνια στην σκωληκοειδή απόφυση και έχουν ιστολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά που συνάδουν με εκείνα άλλων NECs του ΓΕΣ. Από τις δύο περιπτώσεις NECs της σκωληκοειδούς απόφυσης που έχουν ανακοινωθεί μέχρι στιγμής, ένα συνδέθηκε με αδενοκαρκίνωμα και ο ασθενής ήταν ζωντανός 65 μήνες μετά τη διάγνωση, ενώ ο άλλος ασθενής επέζησε μόνο 2 μήνες μετά την επέμβαση, πορεία η οποία

είναι σύμφωνη με τα συνολικά κακή πρόγνωση των NECs άλλων γαστρεντερικών περιοχών
15 .

MANECs

Τα MANECs έχουν ένα κακόηθες εξωκρινές και ένα κακόηθες ενδοκρινές τμήμα (στοιχείο), και το κάθε ένα στοιχείο από αυτά πρέπει να υπερβαίνει το 30% του όγκου ως απαραίτητη αρχή για να ταυτοποιηθούν σαν MANEC. Κακόηθες στοιχείο από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι σπάνιο

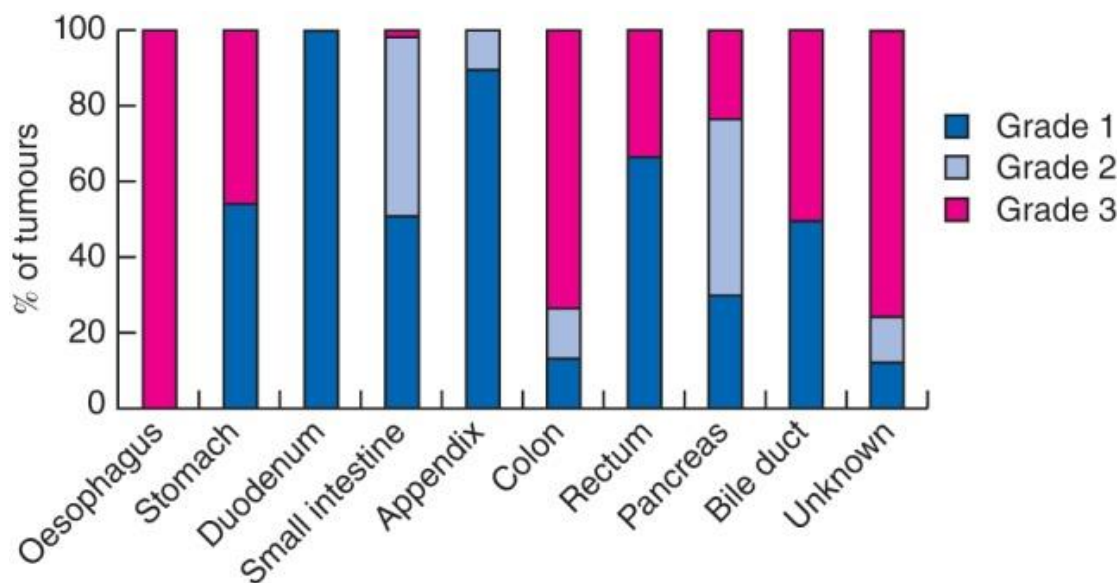
Ο εντοπισμός σε ένα αδеноκαρκίνωμα διάσπαρτων νευροενδοκρινικών κύτταρων από την ανοσοϊστοχημεία δεν πληροί τις προϋποθέσεις για αυτόν τον ορισμό ³⁷. Στην ΣΑ, ο όρος MANEC έχει προταθεί να ορίζει καρκινώματα που προκύπτουν ως εξέλιξη από ένα GCC ³⁰, αλλά μπορεί να βρεθούν και κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet-ring) ή ένα φτωχά διαφοροποιημένο αδеноκαρκίνωμα ^{15, 30, 38}. Ο τελευταίος τύπος παρουσιάζει συνήθως ανοσοϊστοχημική έκφραση των p53 και MUC1, μαζί με την απώλεια έκφρασης της MUC2 ³⁰. Τα τελευταία αυτά καρκινώματα συνήθως συμβαίνουν χωρίς προφανείς νεοπλασματικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο του βλεννογόνου της ΣΑ ³⁹.

Τα NETs (καρκινοειδή) από καλυκοειδή (goblet) κύτταρα (GCC), ανήκουν στα μικτά αδενονευροενδοκρινικά καρκινώματα (MANECs), όπως και τα μικτά καρκινοειδή εκ καλυκοειδών κυττάρων-αδеноκαρκίνωμα (composite goblet cell carcinoid-adenocarcinoma, CGGC-A).

Τα Goblet cell καρκινοειδή (GCCs), αποτελούνται από κύτταρα με μερική νευροενδοκρινική διαφοροποίηση, αναμεμιγμένα με φωλιές signet ring like κυττάρων, με ήπια έως μέτρια δυσπλασία ³⁹. Οι όγκοι αυτοί, χαρακτηρίζονται κυρίως από υποβλεννογόνια ανάπτυξη, και τυπικά διηθούν το τοίχωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης με ομόκεντρο τρόπο, παράγοντας έτσι έναν όγκο με δύσκολα αφοριζόμενα όρια. Ο βλεννογόνος χαρακτηριστικά δεν συμμετέχει στον όγκο, με εξαίρεση τις συνδέσεις των κυτταρικών φωλεών του όγκου με τις βάσεις των κρυπτών. Τα κύτταρα δείχνουν ήπια έως μέτρια ατυπία, μικρή μιτωτική δραστηριότητα με ένα δείκτη Ki67 < 20%. Τα καρκινικά κύτταρα εδώ είναι ανοσοϊστοχημικά εστιακά θετικά για synaptophysin, chromogranin A, και CD56 και διάχυτα θετικά για cytokeratin 20 και MUC2 ⁴⁰.

Τα GCCs, είναι πιο επιθετικά από τα άλλα καρκινοειδή της ΣΑ, και το 20% των περιπτώσεων έχουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης ^{30, 41}. Αυτά (goblet cells carcinoids, GCCs), υποκατηγοριοποιούνταν μέχρι πριν λίγο καιρό, ιστολογικά ως τυπικά καρκινοειδή εκ καλυκοειδών κυττάρων, αδеноκαρκινώματα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet ring cell), και ως φτωχής διαφοροποίησης αδеноκαρκινώματα, και η επιβίωση των ασθενών εξαρτάται από αυτούς τους υποτύπους ³⁰. Οι όγκοι αυτοί, GCCs και GCC-As, έχουν πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά ⁴² και συγχέονται καμμιά φορά και μπορεί να διαγνωσθούν κατά λάθος ως αδеноκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης αν και η θεραπεία είναι ίδια .

Σήμερα τα καρκινώματα από καλυκοειδή κύτταρα (Goblet cell carcinomas, GCCs και GCC-As) **δεν** θεωρούνται πλέον ως ένα υποσύνολο του aNENs, αλλά, μια και εμφανίζουν χαρακτηριστικά NENs και αδеноκαρκινωμάτων της σκωληκοειδούς αποφύσεως και διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά την φυσικής τους ιστορία, την θεραπεία και την πρόγνωση από τα NETs, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως αδеноκαρκινώματα ¹⁹ και δεν θα συζητηθούν περαιτέρω στο παρόν κεφάλαιο.



Εικόνα 4: Η κατανομή των NENs κατά την κατάταξη της WHO grade κατά όργανο. Φαίνεται η ευρεία διακύμανση στην διαφοροποίηση του όγκου μεταξύ των οργάνων. Οι low-grade όγκοι συναντώνται συχνότερα στο δωδεκαδάκτυλο, το λεπτό έντερο και την σκωληκοειδή απόφυση. Από ²⁴.

Παθογένεια

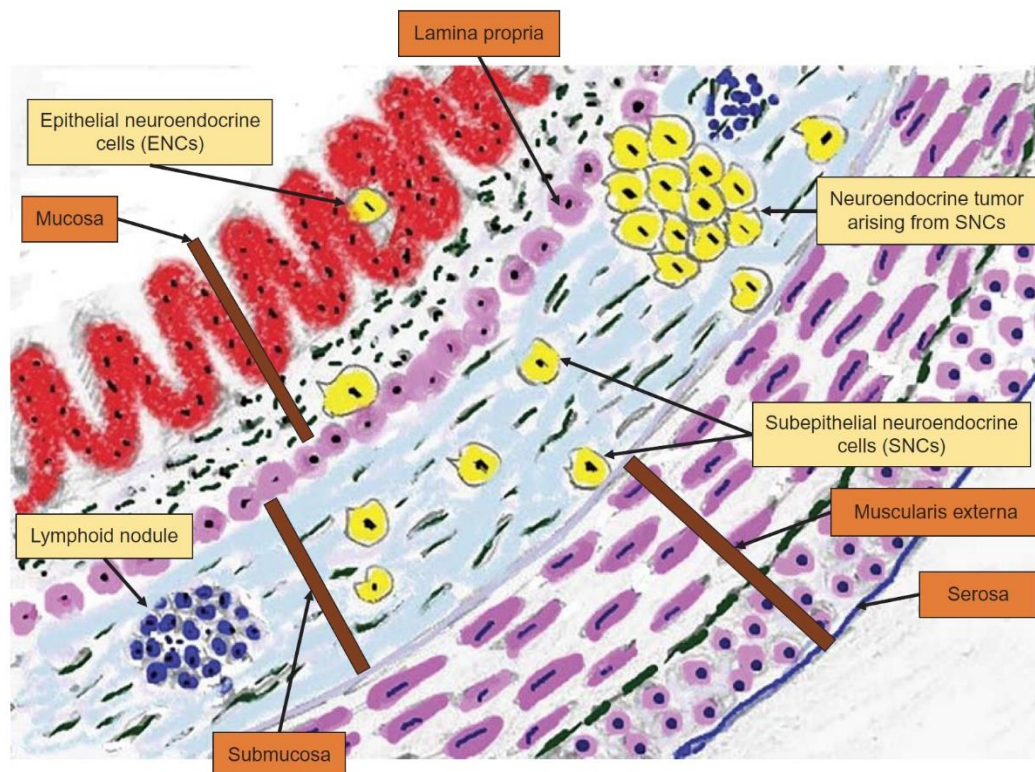
Τα aNENs προέρχονται από τα υποεπιθηλιακά NE κύτταρα που βρίσκονται στο βασική στοιβάδα (lamina propria) ¹⁶ και τον υποβλεννογόνο χιτώνα του τοιχώματος της σκωληκοειδούς απόφυσης ^{43, 44} (Εικ. 5). Αρχικά, ο Masson το 1928, προσδιόρισε αυτά τα υποεπιθηλιακά κύτταρα, ως την προέλευση των aNENs, και απέδειξε ότι τα νευροεκκριτικά κύτταρα αυτά, που εμφανίζουν χαρακτηριστικά τόσο ενδοκρινικών όσο και νευρικών, είναι αναπόσπαστα μέρη του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος ^{45, 46}. Αυτά τα κύτταρα είναι πιο πολυάριθμα στην κορυφή της ΣΑ, σε αντίθεση με τα επιθηλιακά NE κύτταρα, τα οποία κατανέμονται εξίσου σε όλες τις τοποθεσίες μέσα στην ΣΑ, η δε πυκνότητα των NE αυτών κυττάρων είναι μικρή κατά τη βρεφική ηλικία και αυξάνει με την ηλικία ⁴⁴.

Τα διακριτικά γνωρίσματα των aNENs σε σύγκριση με άλλα GEP-NENs που προέρχονται από άλλες ανατομικές θέσεις μπορεί να αποδοθεί σε αυτή την διαφορετική καταγωγή τους και μπορεί να εξηγήσει την πιο ευνοϊκή πρόγνωση και ήπια πορεία τους ^{44, 47, 48}. Η υποεπιθηλιακή προέλευσή τους μπορεί επίσης να εξηγήσει το μικρότερο μέγεθος τους και την νεαρότερη ηλικία των ασθενών κατά την εμφάνισή τους όπως και τα μοναδικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως η έκφραση s-100 ^{49, 50}.

Μοριακή παθολογία

Αρκετά μεταγραφικά γονίδια έχουν μετρηθεί με ποσοτική RT-PCR (qRT-PCR) στα aNENs. Αυξημένα χρωμογρανίνη Α (CgA) διαπιστώθηκε σε δείγματα ιστών με εικόνα οξείας σκωληκοειδίτιδας αλλά χωρίς ιστολογική ένδειξη ενός όγκου, υπονοώντας ότι η έκφραση CgA μπορούν να προσδιορίσει συγκεκαλυμμένες αλλοιώσεις ⁵¹. Επίσης, και πολλοί άλλοι μοριακοί δείκτες έχουν επίσης μελετηθεί ⁴.

¹⁶ Η βασική στοιβάδα ή lamina propria (πιο σωστά lamina propria mucosæ) είναι ένα λεπτό στρώμα από συνδετικό ιστό (χαλαρό ή πυκνό), το οποίο βρίσκεται κάτω από το επιθήλιο και μαζί με το επιθήλιο αποτελεί το βλεννογόνο.



Εικόνα 5: Γραφική παράσταση διατομής της ΣΑ, που δείχνει τα τέσσερα στρώματα που σχηματίζουν το τοίχωμα της ΣΑ σκωληκοειδούς από έξω προς τα μέσα: ορογόνο (serosa), μυϊκό χιτώνα (muscularis externa), υποβλεννογόνιο χιτώνα (submucosa) και βλεννογόνο (mucosa). Νευροενδοκρινή κύτταρα (NE) βρίσκονται στο βλεννογόνο (ENCs, Epithelial neuroendocrine cells) και στον υποβλεννογόνιο χιτώνα (υποεπιθηλιακά νευροενδοκρινή κύτταρα (SNCs, subepithelial neuroendocrine cells)). Από ⁴.

Κλινική εικόνα

Τα aNENs παρουσιάζονται συνήθως ως οξεία σκωληκοειδίτις (54%) ^{52, 53}, είτε λόγω αποφρακτικών στοιχείων από τον όγκο (25%) ⁵⁴ είτε όχι, μια και η πλειοψηφία των aNENs ανευρίσκονται στην κορυφή της και έτσι δεν προκαλούν απόφραξη όπως όταν ανευρίσκονται στην βάση αυτής ^{4, 11, 55} (Εικ. 6).

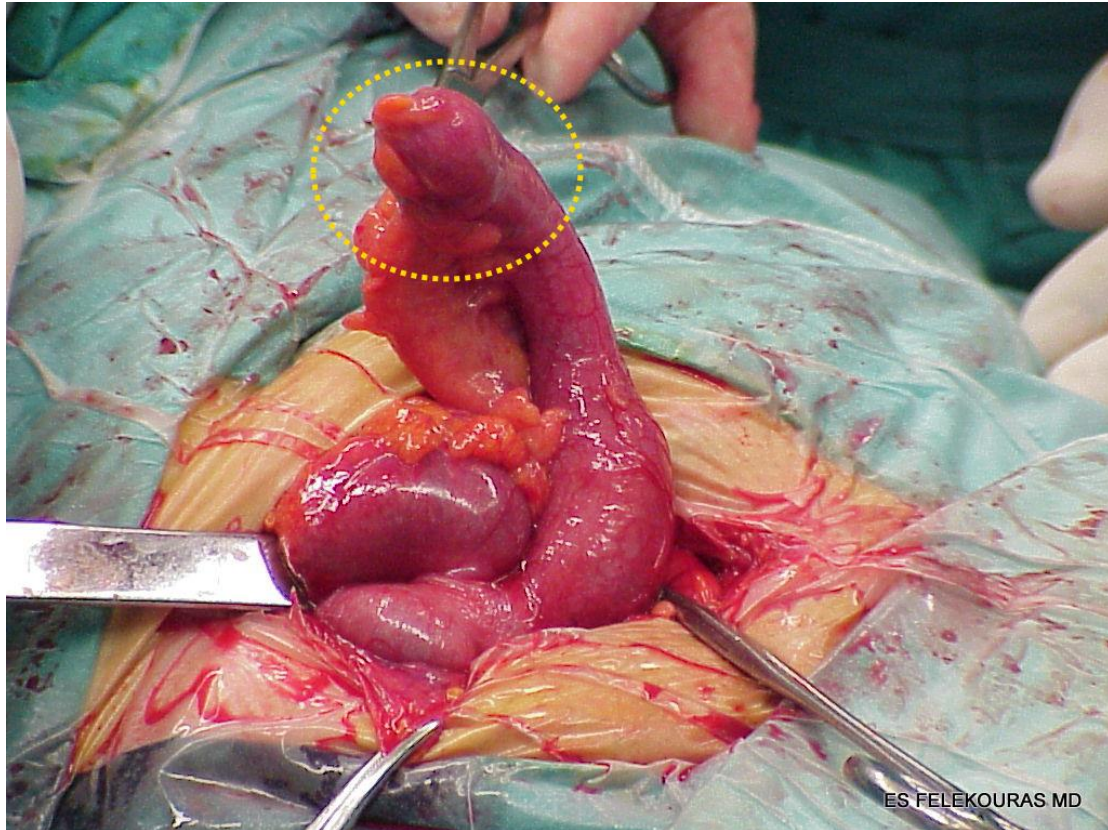
Πολύ πιο σπάνια τα συμπτώματα είναι ακαθόριστο κοιλιακό άλγος στον δεξιό λαγόνιο βόθρο (ΔΛΒ) από ατελή απόφραξη του αυλού της ΣΑ ⁴. Πιο σπάνιες μορφές κλινικής εικόνας, είναι το μη ειδικό άλγος στον ΔΛΒ από την ατελή η περιοδική απόφραξη του αυλού της ΣΑ από το aNEN ^{53, 54, 56, 57} (Εικ. 7).

Το καρκινοειδές σύνδρομο (carcinoid syndrome, CS) είναι πολύ σπάνιο σε ασθενείς με aNENs ^{36, 58}, και εμφανίζεται ως επί το πλείστον μαζί με μεταστάσεις, όπως στην περίπτωση και των άλλων GI-NENs. Το καρκινοειδές σύνδρομο όπως έχουμε ήδη πει, πιο πιθανό είναι να σχετίζεται με ένα si-NEN ¹¹. Άλλα λειτουργικά σύνδρομα με αιτία ένα aNEN έχουν περιγραφεί, αλλά πολύ πιο σπάνια (Εικ. 8) ⁴.

Διάγνωση

Η διάγνωση μπαίνει συνήθως με την ιστολογική εξέταση της ΣΑ μια και τα aNENs διαγιγνώσκονται τυχαία μετά από σκωληκοειδεκτομή (Εικ. 9). Συνεπώς οι διαγνωστικές εξετάσεις, αφορούν περισσότερο μετεγχειρητική σταδιοποίηση και παρακολούθηση.

Η ενδοσκόπηση δεν προσφέρει πολλά, μια και μπορεί να ανιχνεύσει μόνο μεγάλους όγκους που έχουν διηθήσει το τυφλό, πράγμα πολύ σπάνιο, συνεπώς δεν συνίσταται ως διαγνωστική μέθοδος των aNENs¹⁹. Όμως δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η κολonosκόπηση είναι εξέταση που πρέπει να γίνεται τακτικά σύμφωνα με τις οδηγίες του screening του κολοορθικού καρκίνου και αυτοί οι ασθενείς με aNENs δεν εξαιρούνται και εδώ μάλλον έχουμε μεγαλύτερη συχνότητα άλλων νεοπλασμάτων του πεπτικού μέχρι και 18%⁵⁹.



Εικόνα 6: Οξεία σκωληκοειδίτις με NET στην κορυφή της ΣΑ



Εικόνα 7: NET βάσεως της ΣΑ μετά από σκληροειδεκτομή για άτυπο περιοδικό κοιλιακό άλγος ΔΛΒ.

Authors, Date	Functional syndrome	Case reports/series
(Markgraf and Dunn 1964)	Carcinoid syndrome	1
(Prunty 1965)	Cushing's syndrome	1
(Miller, et al. 1971)	Cushing's syndrome	1
(Johnston and Waisman 1971)	Cushing's syndrome	1
(Goldfine and Balthazar 1979)	Carcinoid syndrome	1
(Bhagat and Patoria 1981)	Carcinoid syndrome	1
(Sjoblom, et al. 1987)	Carcinoid syndrome	1
(Sjoblom 1988)	Carcinoid syndrome	1/28
(Urbanczyk and Tomaszewska 1994)	Insulinoma	1
(Dobnig, et al. 1996)	Cushing's syndrome	1
(Grossman, et al. 2006)	Cushing's syndrome	1
(Liu, et al. 2010)	Carcinoid syndrome	4/51
(Perakakis, et al. 2011)	Cushing's syndrome	1
(Beddy and Larson 2011)	Cushing's syndrome	1
(Grozinsky-Glasberg, et al. 2013)	Carcinoid syndrome	2/28

Εικόνα 8: Αναφορές περιστατικών με λειτουργική σύνδρομα σε ασθενείς με aNENs. Από ⁴.



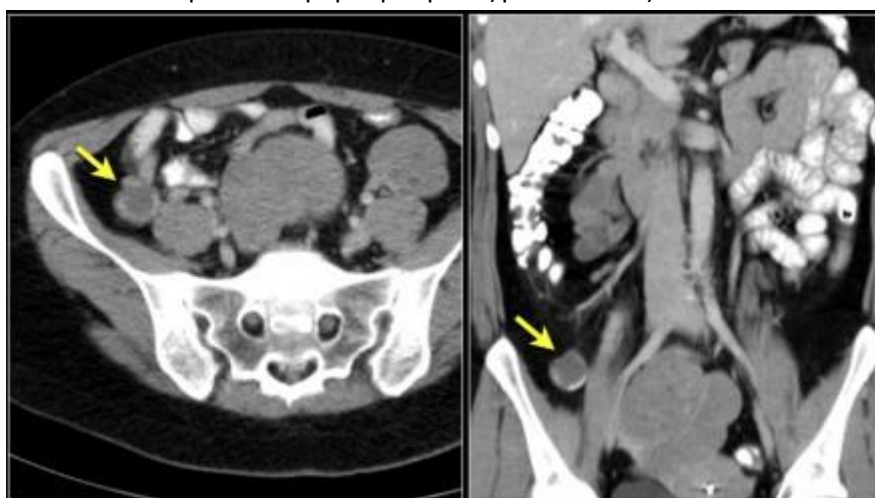
Εικόνα 9: NET της κορυφής της ΣΑ (Αρ.) και της βάσης κι του σώματος (δεξ.).

Ακτινολογικές εξετάσεις

Δεν υπάρχουν διαφορετικές εξετάσεις από τα si-NENs (NENs του λεπτού εντέρου) εκτός από τις παραδοσιακές που είναι η ΑΤ και η MRI που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της έκτασης της τοπικοπεριοχικής νόσου και την ανίχνευση απομεμακρυσμένων μεταστάσεων¹¹ και πάρα πολύ σπάνια ανιχνεύουν aNENs προεγχειρητικά (Εικ. 10)

Τα aNENs που περιορίζονται στην ΣΑ μπορεί να ανιχνευθούν με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, μια μη επεμβατική μέθοδο, μια εξέταση που όμως είναι υποκειμενική μια και εξαρτάται από τον εξεταστή, και από το μηχάνημα του υπερηχογραφήματος και δεν έχει επικυρωθεί σε μεγάλες σειρές.

Η ανίχνευση και απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS) με ¹¹¹In-somatostatin receptor scintigraphy (με SPECT), ή PET με ⁶⁸Ga labelled somatostatin analogues συνίσταται σε περιπτώσεις που η θεραπευτική εκτομή μπορεί να θεωρηθεί ατελής ή όταν υποπτευόμεθα απομεμακρυσμένες μεταστάσεις⁶⁰.



Εικόνα 10: ΑΤ ασθενούς με όγκο στο ΔΛΒ που απεδείχθη να είναι aNEN ΣΑ. Από⁶¹.

Βιοχημικές εξετάσεις - Δείκτες

Η CgA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως καρκινικός δείκτης στα aNENs όπως και στα si-NENs, και είναι πολύ χρήσιμη στην ΔΔ ενός aNEN, από ένα GCC μια και αναφέρεται ότι αυξάνεται στα aNENs^{62, 63}. Καθώς υπάρχει στενή συσχέτιση του επιπέδου της CgA με το φορτίο του όγκου, και επειδή το μέγεθος των aNENs στη μεγάλη πλειοψηφία είναι < 2 cm^{52, 64}, τα επίπεδα της CgA είναι γενικά εντός του φυσιολογικού εύρους σε ασθενείς με aNENs^{36, 65} και την αξία του ως ένα εργαλείο ανίχνευσης δεν έχει αποδειχθεί.

Έτσι και ο ρόλος της στην παρακολούθηση για την ανίχνευση υποτροπής της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί^{65, 66}, όμως ενδείκνυται για την παρακολούθηση στην μεταστατική νόσο όπως και σε κάθε άλλο NEN¹¹.

Φυσικά στην περίπτωση του σπάνιου καρκινοειδούς συνδρόμου απαραίτητη είναι η μέτρηση του 5-HIAA στα ούρα⁶⁷.

Κλασσικοί και ιδιαίτεροι ιστοπαθολογικοί νευροενδοκρινικοί δείκτες

Πολλοί είναι οι δείκτες αυτοί, αλλά δυστυχώς μη ειδικοί. Σε > 83% των aNENs, η CgA ανιχνεύθηκε με ανοσοϊστοχημεία σε > 50% των κυττάρων του όγκου⁶⁸, ενώ η NSE και το CD56 επίσης εκφράζονται⁶⁹. Ιδιαίτεροι παθολογοανατομικοί (ανοσοϊστοχημικοί) δείκτες έχουν περιγραφεί που ίσως βοηθήσουν στην διάγνωση των aNENs (Εικ. 11). Υπάρχουν και άλλα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των aNENs που βοηθούν τους παθολογοανατόμους στην διάκριση των aNENs από άλλους όγκους της ΣΑ, αλλά η παράθεση τους εδώ ξεφεύγει από τους σκοπούς του κεφαλαίου αυτού και περισσότερα μπορείτε να βρείτε εδώ^{4, 69-74}.

Secretoneurin	33 amino-acid peptide; detected more frequently (94%) than Chromogranin A in aNENs	(Prommegger, et al. 1998)
CDX2 (caudal type homeobox 2)	histological marker for aNENs, duodenal and siNENs: involved in the process of intestinal cell proliferation, differentiation, adhesion and apoptosis → considered specific for enterocytes	(Desouki, et al. 2013; Lin, et al. 2007; Saqi, et al. 2005; Srivastava and Hornick 2009)
Catestatin	neuropeptide derived from Chromogranin A (93% of aNENs)	(Prommegger, et al. 2004)
beta-catenin	neuropeptide (71% of aNENs)	(Barshack, et al. 2002)
Calbindin-D28k	neuroendocrine marker	(Katsetos, et al. 1994).

aNENs: appendiceal neuroendocrine neoplasms

Εικόνα 11: Ιδιαίτεροι ιστοπαθολογικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα για να προσδιοριστεί ο ιστός καταγωγής μεταστατικών εστιών ή/και του μεταστατικού δυναμικού των GI-NENs. Από⁴.

Σταδιοποίηση

Όμως έξω από τις κατατάξεις της WHO (definition, grading), η σταδιοποίηση κατά TNM (UICC/AJCC ή/και ENETS) πρέπει να χρησιμοποιείται για να καθορίζουμε την πρόγνωση των ασθενών μας¹¹ (Εικ. 12, 13). Η σταδιοποίηση κατά TNM όπως και στα NENs του λεπτού εντέρου, έχει μεγάλη προγνωστική αξία ανάλογη του grade και είναι απαραίτητη.

Φυσικά εκτός από την ταξινόμηση της WHO (grading), η σταδιοποίηση κατά TNM (UICC/AJCC classification ή/και ENETS guidelines) ή και με τις δυο είναι απαραίτητη για την σταδιοποίηση και πρόγνωση και όχι μόνο τόσο λόγω μεγάλων διαφορών αλλά περισσότερο για συλλογή δεδομένων ¹¹ για μελλοντικές καλύτερες ταξινομήσεις μια και είναι φανερό ότι οι μέχρι σήμερα ταξινομήσεις και σταδιοποιήσεις δεν είναι τέλειες.

TNM staging for appendiceal NEN according to either the ENETS guidelines or the UICC/AJCC classification

ENETS guidelines		UICC/AJCC classification
<i>T – primary tumor</i>		
x	primary tumor not assessed/assessable	
0	no evidence of any primary tumor	
1	tumor ≤1 cm with infiltration of the submucosa and muscularis propria	
1a		tumor ≤1 cm
1b		tumor >1 cm but ≤2 cm
2	tumor ≤2 cm with infiltration of the submucosa, muscularis propria and/or minimal (≤3 mm) infiltration of the subserosa and/or mesoappendix	tumor >2 cm but ≤4 cm or with extension into the cecum
3	tumor >2 cm and/or extensive (>3 mm) infiltration of the subserosa and/or mesoappendix	tumor >4 cm or with extension into the ileum
4	tumor with infiltration of the peritoneum and/or other neighboring organs	tumor with perforation of the peritoneum or invasion of other adjacent structures
<i>N – regional lymph node metastasis</i>		
Nx	regional lymph nodes not assessed/assessable	
N0	no regional lymph node metastasis	
N1	locoregional lymph node metastasis/-es	
<i>M – distant metastasis</i>		
Mx	distant metastasis not assessed/assessable	
M0	no distant metastasis	
M1	distant metastasis/-es	

ENETS		UICC/AJCC	
<i>T primary tumour</i>		<i>T primary tumour</i>	
Tx	Primary tumour cannot be assessed	Same as ENETS staging	
T0	No evidence of primary tumour	Same as ENETS staging	
T1	Tumour ≤ 1cm invades muscularis propria and submucosa		
T1a		Tumour ≤ 1 cm in greatest dimension	
T1b		Tumour > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension	
T2	Tumour ≤2 cm invades muscularis propria, submucosa and/or minimally (< 3 mm) invading subserosa/mesoappendix	Tumour >2 cm but ≤ 4 cm or with extension to the caecum	
T3	Tumour >2 cm and/or extensive (>3 mm) invasion of subserosa/ mesoappendix	Tumour >4 cm with extension to the ileum	
T4	Tumour invades peritoneum or other organs	Tumour perforates peritoneum and invades other adjacent organs or structures, e.g. abdominal wall and skeletal muscle	
<i>N – regional lymph nodes</i>		<i>N – regional lymph nodes</i>	
Nx	Cannot be assessed	Same as ENETS staging	
N0	No regional lymph nodes metastasis	Same as ENETS staging	
N1	Regional lymph node metastasis	Same as ENETS staging	
<i>M – distant metastasis</i>		<i>M – distant metastasis</i>	
Mx	Cannot be assessed	Same as ENETS staging	
M0	No distant metastasis	Same as ENETS staging	
M1	Distant metastasis	Same as ENETS staging	
<i>Disease stage according ENETS</i>		<i>Disease stage according UICC/AJCC</i>	
0	Tis N0 M0		
I	T1 N0 M0	I	T1 N0 M0
IIa	T2 N0 M0	II	T2-3 N0 M0
IIb	T3 N0 M0	III	T4 N0 M0
IIIa	T4 N0 M0		Any T N1 M0
IIIb	Any T N1 M0	IV	Any T Any N M1
IV	Any T Any N M1		

Εικόνα 12: Η σταδιοποίηση των αNENs κατά TNM (ENETS και UICC/AJCC 7th ed.). Από ¹¹.

T – Primary Tumour^a

TX Primary tumour cannot be assessed
 To No evidence of primary tumour

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 4 cm or with subserosal invasion or involvement of the mesoappendix

T4 Tumour perforates peritoneum or invades other adjacent organs or structures, other than direct mural extension to adjacent subserosa, e.g., abdominal wall and skeletal muscle^b

Notes

^a High-grade neuroendocrine carcinomas, mixed adenoneuroendocrine carcinomas and goblet cell carcinoid, are excluded and should be classified according to criteria for classifying carcinomas.

^b Tumour that is adherent to other organs or structures, macroscopically, is classified T4. However, if no tumour is present in the adhesion, microscopically, the classification should be classified pT1–3.

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

No No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

Mo No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Hepatic metastasis(is) only

M1b Extrahepatic metastasis(is) only

M1c Hepatic and extrahepatic metastases

pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories. For pM see page 8.

pNo Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 12 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pNo.

Stage

Stage I	T1	No	Mo
Stage II	T2, T3	No	Mo
Stage III	T4	No	Mo
	Any T	N1	Mo
Stage IV	Any T	Any N	M1

TNM Clinical Classification**Colon and Rectum****T – Primary Tumour**

Εικόνα 13: Η σταδιοποίηση των aNENs σύμφωνα με την AJCC 8th ed. 2017. Από ⁷⁵.

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα νεοπλασμάτων υψηλού κινδύνου

Μετά από την ιστοπαθολογοανατομική ανίχνευση ενός aNENs, θα πρέπει να διερευνηθούν αρκετοί παράμετροι για την διάκριση των όγκων που θα έχουν μια ήπια ή μια πιο επιθετική πορεία, έχουν δηλαδή μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικοπεριοχικής υποτροπής ή/και ανάπτυξης μεταστάσεων.

Περίληψη κύριων προγνωστικών κριτηρίων των aNENs (Εικ. 14):

1. Μέγεθος

- aNENs <1 cm (T1a σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και T1 σύμφωνα με την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 12). Οι όγκοι αυτοί

χρειάζονται απλή σκωληκοειδεκτομή με θαυμάσια απώτερη επιβίωση (σχεδόν 100%) σε ενήλικες και παιδιά ¹¹, αν και σε μερικές μελέτες έχουν περιγραφεί λεμφαδενικές μεταστάσεις ^{34, 76} ενώ σε άλλες όχι ^{77, 78}.

- b. aNENs >1 cm αλλά <2 cm (T1b σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και T2 σύμφωνα με την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 3). Οι όγκοι αυτοί είναι η πιο δύσκολη κατηγορία για τη λήψη αποφάσεων, γιατί μεταστάσεις φαίνεται να αναπτύσσονται μόνο σπάνια σε αυτή την υποομάδα, αλλά η υποομάδα καθαυτή αποτελεί το 5-25% όλων των aNENs. Εδώ, ο κίνδυνος μετάστασης φαίνεται να υπάρχει, ιδίως σε περιπτώσεις >1,5 cm ¹¹.
 - c. aNENs >2 cm (T2 σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και T3 σύμφωνα με την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 12). Οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι (< 10%) αλλά έχουν μεταστατικό κίνδυνο μέχρι και 40% ⁷⁹⁻⁸¹, και έτσι δικαιολογείται μια επιθετική ογκολογική επέμβαση και μακρά περίοδος παρακολούθησης, μια και σε αυτήν την κατηγορία αναδεικνύονται μεταστάσεις σε κάποιες περιπτώσεις ⁸¹ αλλά όχι σε όλες ⁸².
 - d. aNENs που επεκτείνονται πέρα από την ΣΑ, διηθώντας το περιτόναιο ή άλλα παρακείμενα όργανα (T4 σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 12) ή τους λεμφαδένες (N1 σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 12) ή εμφανίζουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα (M1 σύμφωνα με την σταδιοποίηση TNM UICC/AJCC και την TNM κατά ENETS guidelines, Εικ. 12), δεν θεωρούνται πλέον περιορισμένη νόσος και απαιτούν συστηματική ογκολογική αξιολόγηση λόγω φτωχότερης μακροπρόθεσμης έκβασης ^{11, 30, 32}.
2. **Θέση εντός της ΣΑ:** Τα περισσότερα aNENs ανευρίσκονται στην κορυφή του οργάνου (60–75%), ενώ ορισμένα βρίσκονται στο σώμα αυτής (μέση) (5-20%) και το μικρότερο κλάσμα (< 10%) στη βάση της ΣΑ. Αν και δεν υπάρχει καμία σαφής συσχέτιση με το αποτέλεσμα, η ατελής εκτομή (R1 ή R2) οδηγεί σε υποτροπή και μεταστάσεις πράγμα που είναι πιθανό να παρουσιαστεί συχνότερα με ένα aNENs της βάσης της ΣΑ ^{11, 32, 64}.
 3. **Έκταση διήθησης του μεσοσκληροειδούς και αγγειακή διήθηση:** Ασθενείς με aNENs με διήθηση του όγκου εντός του μεσοσκληροειδούς (T2 vs. T3 σύμφωνα με την TNM σταδιοποίηση των ENETS guidelines, δεν υπάρχει στην αντίστοιχη TNM της UICC/AJCC σταδιοποίησης, Εικ. 12), μπορεί σχετικά συχνά να μπουν σε παρακολούθηση (20% των ενηλίκων και έως το 40% των παιδιών) ¹¹. Ενώ διήθηση του ορογόνου της ΣΑ, δεν φαίνεται να συσχετίζεται με χειρότερη έκβαση, μια διήθηση του μεσοσκληροειδούς σχετίζεται με ένα υψηλότερο ποσοστό αγγειακής (V1) ή λεμφικής συμμετοχής (L1) από ό, τι σε περιπτώσεις χωρίς διήθηση του μεσοσκληροειδούς. Επιπλέον, ένα βάθος διήθησης > 3 mm, έχει προταθεί να αντανάκλα την επιθετικότητα της νόσου. Ως εκ τούτου, η TNM ταξινόμηση από την ENETS χρησιμοποιεί αυτό το κριτήριο για να διακρίνει T2 από T3 όγκους (ακόμη και σε περιπτώσεις όγκων < 2 cm) ^{11, 83}.
 4. **Άλλοι παράγοντες:** Οι δείκτες πολλαπλασιασμού ενός aNEN μπορούν να προβλέψουν το μεταστατικό δυναμικό του ^{19, 58, 65, 84} όπως, ένας υψηλός δείκτης

πολλαπλασιασμού Ki-67 έχει αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικός, επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς, στα GI-NENs⁸⁵. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι ένα υψηλός μιτωτικός δείκτης ή/και ένα υψηλό Ki-67 μπορεί να είναι ενδεικτικά μιας πιο κακοήθους συμπεριφοράς στα aNENs και έτσι μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν ως ένδειξη για δεξιά ημικολεκτομή (RHC)^{19, 64}. Αυξημένο Ki-67 συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση⁵⁸ και σε αυτή την μελέτη δεν αποδείχθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του όγκου και Ki-67 ή παρουσίαση με μεταστατική νόσο. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, που περιλάμβανε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε δεξιά ημικολεκτομή για aNEN, αναφέρθηκε ότι το 17% είχε ένα Ki-67 > 2% και το 50% από αυτούς (2 από 4) είχαν μετασταστική λεμφαδενική νόσο³⁶. Στην ίδια μελέτη, η αγγειακή διήθηση, ένα άλλος πρόσθετος παράγοντας επιθετικότητας των aNENs, βρέθηκε σε 10 ασθενείς (3,6%) και 6 (60%) είχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις και τέλος, 6 ασθενείς είχαν περινευρική διήθηση και 2 (33%), είχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις³⁶.

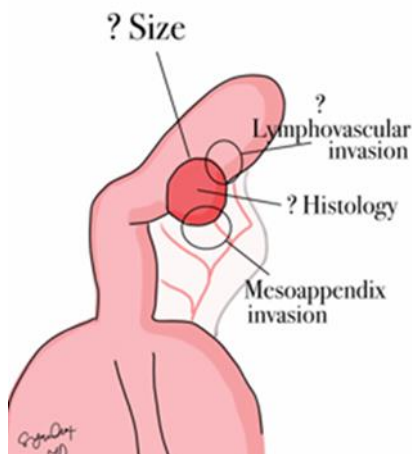
Είναι σαφές όμως ότι όλα τα ως άνω δεν είναι δυνατόν να μελετηθούν σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες και φυσικά υπάρχουν και οι αντίθετες απόψεις όπως σε μια πολυκεντρική μελέτη από την Γαλλία που **δεν** απέδειξε ότι η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) σε παιδιά και εφήβους προσφέρει τίποτα περισσότερο όσον αφορά την επιβίωση από την απλή σκωληκοειδεκτομή¹³.

Αυτά τα κριτήρια ή άλλως παράγοντες κινδύνου, πρέπει να χρησιμοποιούνται ως **λογικά και πιθανά**, μια και είναι μέχρι στιγμής επίσημα αναπόδεδεικτα, και έτσι οι αποφάσεις όπως και σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι εξατομικευμένες και στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

Όμως είναι σαφές για την καλύτερη δυνατή απόφαση του θεράποντος, πρέπει η ιστολογική εξέταση να αναδείξει αυτά τα στοιχεία και ως εκ τούτου, η παθολογοανατομική έκθεση θα πρέπει να περιέχει:

1. το pTNM στάδιο, με την εκτίμηση του Ki-67
2. την αγγειακή (V0/1) και την λεμφαδενική συμμετοχή (L0/1), και την περινευρική διήθηση
3. την έκθεση της διήθησης του μεσοσκληροειδούς και την έκταση αυτής.

Πρέπει ακόμα να τονίσουμε, ότι **δεν** έχει ακόμα αναφερθεί κάποια γενετική σύνδεση και, επομένως, δεν υπάρχει επί του παρόντος ανάγκη για οποιεσδήποτε γενετικές δοκιμασίες.



Εικόνα 14: Τα κυρία προγνωστικά κριτήρια των aNENs.

Μεταστατική νόσος

Ιστορικά, η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στα aNENs έχει αναφερθεί κυρίως σε μικρές μελέτες παρουσίασης περιστατικών (case reports) ⁴. Όταν ο πρωτοπαθής όγκος περιλαμβάνει διάχυτα το τοίχωμα της ΣΑ, τότε έχουμε λεμφαδενικές μεταστάσεις στο 50%, σύμφωνα με μια μελέτη με 21 περιπτώσεις ασθενείς ⁸⁶ και σε πολύ μικρότερα ποσοστά σε άλλες μελέτες ⁴.

Πιο πρόσφατα, η πλειοψηφία των πληροφοριών σχετικά με μεταστατική νόσο σε aNENs έχει ληφθεί από τη βάση δεδομένων SEER ⁶⁴, όμως και στο πλείστο των μελετών αυτών οι πληροφορίες για το μεταστατικό δυναμικό των όγκων αυτών είναι συγκεχυμένες και οι λόγοι είναι πολλοί ⁴ και δεν θα αναφερθούν εδώ. Όμως είναι σαφές ότι το μεταστατικό δυναμικό αυτών των όγκων υπάρχει, όμως είναι πιθανότατα μικρό, 1,6% σε 619 ασθενείς με aNENs από μια Ολλανδική μελέτη ²⁶.

Θεραπεία (κυρίως Χειρουργική Θεραπεία)

Η χειρουργική θεραπεία των aNENs, εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Έτσι για στάδια I, II, III, η θεραπεία είναι μεταξύ απλής σκωληκοειδεκτομής και ογκολογικής δεξιάς ημικολεκτομής (RHC) ¹⁷.

Σε προχωρημένα στάδια (IV) η νόσος πρέπει να θεραπεύεται όπως και όλα τα GI-NENs ⁸⁷, με δεξιά ημικολεκτομή εδώ, για την αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, ή/και ηπατεκτομή, ή/και συστηματική θεραπεία, και μερικοί αλγόριθμοι αντιμετώπισης είναι αυτοί που παρατίθενται στις Εικ. 15 ¹¹ και 16 ⁴.

Η θεραπεία των aNENs πρώιμου σταδίου, εξαρτάται από το μέγεθος και το βαθμό της επέκτασης της πρωτογενούς βλάβης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτοί οι όγκοι είναι **συνήθως** πολύ μικρές αλλοιώσεις, η διάγνωση τους συμπίπτει συνήθως με εκτομή τους (ανοικτή ή λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή) και **δεν** απαιτείται καμία περαιτέρω ενέργεια ⁸⁸.

Σύμφωνα με την σταδιοποίηση των aNENs (TNM ENETs εδώ, αλλά συνιστάται να γίνεται και με τα δυο συστήματα, Εικ. 12) η θεραπεία των aNENs είναι:

¹⁷ Η δεξιά ημικολεκτομή για κάθε όγκο είναι πάντα ογκολογική (δηλαδή με λεμφαδενικό καθαρισμό κλπ.) όπως για καρκίνο του δεξιού κόλου άρα ο όρος «ογκολογική» πιθανότατα είναι πλεονασμός αλλά εμφατικός και δεικνύει την ανάγκη του επαρκούς λεμφαδενικού καθαρισμού.

1. **Στάδιο I:** απλή σκωληκοειδεκτομή¹⁹.
2. **Στάδιο IIa:**
 - a. για όγκους ≤ 2 cm που διηθούν τον υποβλεννογόνιο, τον μυϊκό χιτώνα και τον υπορογόνιο χιτώνα ή/και το μεσοσκωληκοειδές μέχρι 3 mm, ή έχουν μέγεθος > 1 cm αλλά ≤ 2 cm, ιδιαίτερα αν διηθείται το μεσοσκωληκοειδές ή η βάση της ΣΑ: η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) είναι μια ισχυρή επιλογή, μια και οι ασθενείς αυτοί είναι σχετικά νέοι και δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με το στάδιο της νόσου τους και για το ότι τα πρόσφατα στοιχεία, τους θέτουν σε μια γκρίζα ζώνη³⁶.
 - b. σε περιπτώσεις εντόπισης του όγκου στη βάση της ΣΑ, ή μετά από ατελή εκτομή (R1), η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) θα μπορούσε να είναι μια ισχυρή επιλογή, όμως και εδώ, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με την υψηλότερη νοσηρότητα και τους περιεγχειρητικούς κινδύνους που όμως είναι πολύ μικροί για το μέγεθος αυτής της επέμβασης. Ωστόσο, και αντίθετα με την επιλογή της δεξιάς ημικολεκτομής σε ασθενείς που παρακολουθήθηκαν μέχρι και 30 χρόνια, μόνο ένας είχε μικροσκοπική υπολειμματική νόσο στο κολόβωμα της ΣΑ μετά από απλή σκωληκοειδεκτομή σε μια μελέτη⁸⁹.
 - c. Περαιτέρω επιχειρήματα (κριτήρια) υπέρ της δεξιάς ημικολεκτομής στο στάδιο αυτό έχουν προταθεί διάφορα, όπως ένα Ki-67 $\geq 3\%$, ένα NEN G2, ή η παρουσία αγγειακής ή νευρικής διήθησης^{19, 58}.
3. **Στάδιο IIb:** η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων και αυξημένων πιθανοτήτων υποτροπής του όγκου ή/και απομακρυσμένων μεταστάσεων στο απώτερο μέλλον³⁴. Ιστολογική ταυτοποίηση υπολειμματικής νόσου όμως μετά από δεξιά ημικολεκτομή (RHC) επί προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής αναδεικνύεται μόνο στο 12-36%^{36, 65, 90}. Έτσι, σε αντίθεση με παλαιότερες σειρές που υποστηρίζαν ότι η απλή σκωληκοειδεκτομή είναι επαρκής θεραπεία⁴⁴, σήμερα θεωρούμε ότι η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) είναι η σωστή θεραπεία, ιδιαίτερα σε αυτόν τον νεαρό πληθυσμό⁴.
 Δεν υπάρχουν επί του παρόντος κατευθυντήριες γραμμές για την θεραπεία ασθενών με διάτρηση σκωληκοειδούς σε έδαφος aNEN παρά μόνο μια δημοσιευμένη αναφορά σε μια περίπτωση που προτείνεται συμπληρωματική δεξιά ημικολεκτομή (RHC) για την αποφυγή της διασποράς⁹¹, πράγμα όπως πολύ αυθαίρετο και μάλλον πρέπει να μείνουμε στις οδηγίες για το στάδιο της νόσου.
 Δύο μελέτες σχεδιάστηκαν για να απαντήσουν στο ερώτημα αν η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) είναι η πρότερη επέμβαση, όταν ένα από τα κριτήρια που ετέθησαν από τους Sutton et al πληρούται^{19, 92}:
 - a. διάμετρος aNEN > 2 cm,
 - b. θέση στη βάση της ΣΑ,
 - c. διήθηση μεσοσκωληκοειδούς,
 - d. παρουσία αγγειακής ή νευρικής διήθησης, ή ένα Ki-67% $> 2\%$
 αλλά δεν υπήρξαν κάποια αποτελέσματα προς το παρόν που να επιβεβαιώνουν ότι η δεξιά ημικολεκτομή (RHC), βελτιώνει τον έλεγχο των συμπτωμάτων ή την επιβίωση ή ότι προλαμβάνει την εκδήλωση μεταστάσεων άλλων από

προϋπάρχουσες.^{34, 36, 65} Όμως σε αυτούς τους ασθενείς, και όσον αφορά το είδος της χειρουργικής επέμβασης, σε μια πρόσφατη μελέτη από τη βάση δεδομένων SEER⁷, από τους 510 ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, το 7,8% είχε μόνον σκωληκοειδεκτομή, το 50,2% έκαναν δεξιά ημικολεκτομή (RHC) και το 43% και κάποια άλλη χειρουργική επέμβαση. Από τους 300 ασθενείς με περιοχική νόσο, το 2,6% είχαν απλή σκωληκοειδεκτομή, το 70,7% RHC και το 26,7% και κάποια άλλη χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς με απομεμακρυσμένη μεταστατική νόσο μακρινό είχαν κυτταρομειωτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

4. **Στάδιο III και IV:** Για τη μειονότητα των ασθενών που παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο νόσου (στάδιο III και IV), η χειρουργική επέμβαση με θεραπευτική πρόθεση θα πρέπει πάντα να εξετάζεται, όταν είναι δυνατόν¹⁹. Επιπλέον, υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμες, μια σειρά από συστηματικές θεραπείες για αυτούς τους ασθενείς^{19, 65}. Πρόσφατα ευρήματα σε ασθενείς με προχωρημένα aNENs³⁶ έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs), σχετίζεται με πιο παρατεταμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo)¹⁹. Επειδή τα aNENs φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από άλλα GI-NENs, ακόμη και επί παρουσίας εκτεταμένης νόσου, η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες φαίνεται μια κατάλληλη προσέγγιση πρώτης γραμμής¹⁹, αν και εμείς οι χειρουργοί πάντα εξετάζουμε την δυνατότητα χειρουργικής παρέμβασης όπου είναι δυνατόν πριν η μετά από συστηματική θεραπεία. Για τους ασθενείς με πρόοδο νόσου παρά την αγωγή με SSAs, έχουμε και περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές, όπως τις τοπικοπεριοχικές με εμβολισμό ή/και καταστροφή με RFA/MWA σε συνδυασμό με ηπατεκτομή σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, και την χορήγηση μοριακά στοχευμένων θεραπειών και ραδιοφαρμάκων¹⁹. Αν και παραδοσιακά τα GI-NENs, εκτός από αυτά του παγκρέατος, δεν θεωρούνται χημειοευαίσθητα, πρόσφατα δεδομένα έχουν προτείνει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν σε χημειοθεραπεία με βάση την temozolomide^{93, 94}. Στα λειτουργικά aNENs, που είναι πολύ σπάνια, η θεραπεία με SSAs θα πρέπει να χορηγείται^{65, 95, 96}, ωστόσο, λόγω της σπανιότητας των περιπτώσεων αυτών, οι ακριβείς ενδείξεις και η διάρκεια της εν λόγω θεραπείας δεν έχουν ακόμη καθορισθεί¹⁹.

Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας

Είναι σαφές μετά από όλα τα πιο πάνω, ότι χρειαζόμαστε μια σύνοψη της χειρουργικής θεραπείας^{11, 19, 59, 97}. Έτσι:

1. aNENs (G1/2) <2 cm: χρειάζονται απλή σκωληκοειδεκτομή εκτός εάν έχουν R1 εκτομή (πχ διηθείται το όριο εκτομής), ή όταν υπάρχει οποιοσδήποτε από τους παράγοντες κίνδυνου που συζητήθηκαν πιο πάνω, που τότε η θεραπεία επιλογής είναι η δεξιά (ογκολογική) ημικολεκτομή, μετά την αρχική διαγνωστική σκωληκοειδεκτομή.
2. aNENs (G1/2) >2 cm: χρειάζονται πάντα δεξιά ημικολεκτομή.
3. aNENs T1 (ENETS) ή T1a (UICC/AJCC) NET (πχ. <1 cm): χρειάζονται απλή σκωληκοειδεκτομή (R0), εκτός εάν:
 - a. το aNEN ευρίσκεται στην βάση της ΣΑ ή

- b. το μεσοσκληροειδές (MAI) έχει διήθηση >3 mm στην ιστοπαθολογική έκθεση.
- c. Υπάρχει αγγειακή και λεμφαγγειακή διήθηση.
Σε αυτές τις περιπτώσεις η δεξιά ημικολεκτομή είναι το επόμενο βήμα αν και το όφελος της είναι αναπόδεικτο, και ίσως πρέπει να σκεφθούμε και τις επιπλοκές της επέμβασης που όμως είναι πολύ μικρές ¹¹.
- 4. aNENs T2 (ENETS) ή T1b (UICC/AJCC) NET (πχ. >1 cm αλλά <2 cm): χρειάζονται δεξιά ημικολεκτομή μια και εδώ η λεμφαδενική διασπορά ή οι μεταστάσεις είναι πολύ σπάνια αλλά υπαρκτά γεγονότα και έχουν αναφερθεί αρκετές φορές ¹¹, γνωρίζοντας ότι έχουμε λίγο πιο αυξημένη νοσηρότητα με την δεξιά ημικολεκτομή, πρέπει όμως να γνωρίζουμε ότι αυτοί είναι νέοι ασθενείς και το όφελος είναι ίσως μεγάλο μια και ο κίνδυνος υποτροπής μετά από μια απλή σκληροειδεκτομή είναι υπαρκτός στην πορεία του χρόνου. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι υψηλότερος, εάν το μέγεθος του όγκου είναι > 1,5 cm, ιδιαίτερα στα παιδιά, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις για να αποκλείσουμε ασθενείς με aNENs < 1,5 cm από αυτές τις εκτιμήσεις.
 - a. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου έχουν καθοριστεί για την παροχή βοήθειας στη λήψη αποφάσεων υπό αυτές τις συνθήκες και είναι:
 - i. WHO grading: G2
 - ii. Αγγειακή (V1) ή λεμφαγγειακή διήθηση (L1)
 - iii. Διήθηση μεσοσκληροειδούς >3 mm
 Εάν ένας ή περισσότεροι από αυτούς του παράγοντες κινδύνου υπάρχουν τότε θα πρέπει να συζητάμε και να προτείνουμε την δεξιά ημικολεκτομή στον ασθενή.
- 5. aNENs T3 (ENETS) ή T2 (UICC/AJCC) ή πιο προχωρημένο στάδιο (πχ. >2 cm): χρειάζονται δεξιά ημικολεκτομή μια και ο κίνδυνος λεμφαδενικής διασποράς και υποτροπής της νόσου είναι υπαρκτός ¹¹.
- 6. aNECs (G3, Ki-67 >20%) ¹⁸: χρειάζονται δεξιά ημικολεκτομή ανεξαρτήτως μεγέθους και πρέπει γενικά όπως έχουμε πει να θεραπεύονται όπως τα αδενοκαρκινώματα της ΣΑ ¹¹.
- 7. Σε ασθενείς με μικτή ιστολογική εμφάνιση (goblet cell carcinoid, adenocarcinoid) ¹⁹ τότε όπως έχουμε ήδη πει η δεξιά ημικολεκτομή είναι απαραίτητη και πρέπει να θεραπεύονται όπως τα αδενοκαρκινώματα της ΣΑ.
- 8. Στα παιδιά με aNENs το αποτέλεσμα μετά σκληροειδεκτομή είναι εξαιρετικά ακόμα και σε ασθενείς με όγκους > 2 cm ¹⁴, συνεπώς αυτοί οι κανόνες **δεν** ισχύουν στα παιδιά ¹¹ που συνήθως αρκεί η απλή σκληροειδεκτομή ¹⁴. Επί του παρόντος δεν γίνεται κατανοητός ο λόγος για την ακόμα καλύτερη έκβαση των aNENs, στον παιδιατρικό πληθυσμό ^{11, 98, 99}.

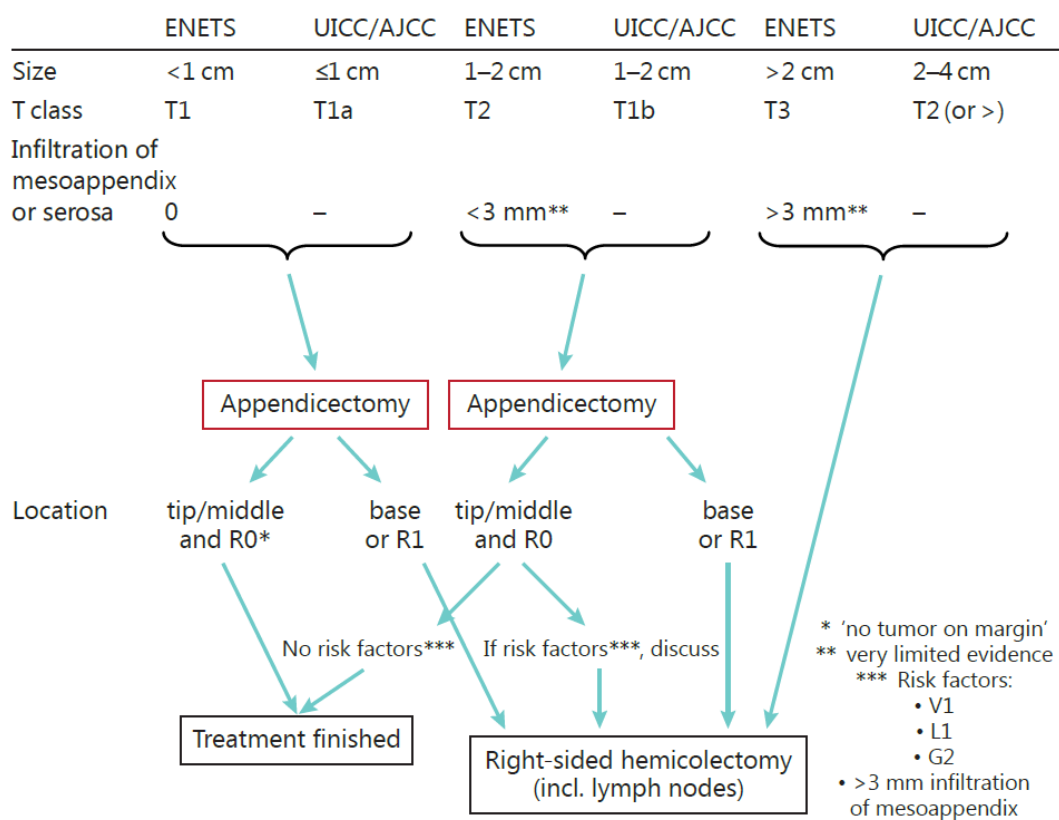
Συνεπώς η κυρίαρχη θεραπεία σε όλα τα aNENs είναι η απλή σκληροειδεκτομή για όλα τα aNENs < 2 cm ανεξάρτητα από την θέση του όγκου στην ΣΑ. Εξαιρέση αποτελούν οι όγκοι 1-2 cm με θετικά ή ασαφή όρια εκτομής (R1 σκληροειδεκτομή), ή με διήθηση του μεσοσκληροειδούς > 3 mm (ENETS T2), ή G2 όγκοι, ή όγκοι με αγγειακή ή/και με

¹⁸ Τα aNECs δεν ανήκουν πλέον στα aNENs όπως από την αρχή του κεφαλαίου αυτού έχουμε ξεκαθαρίσει

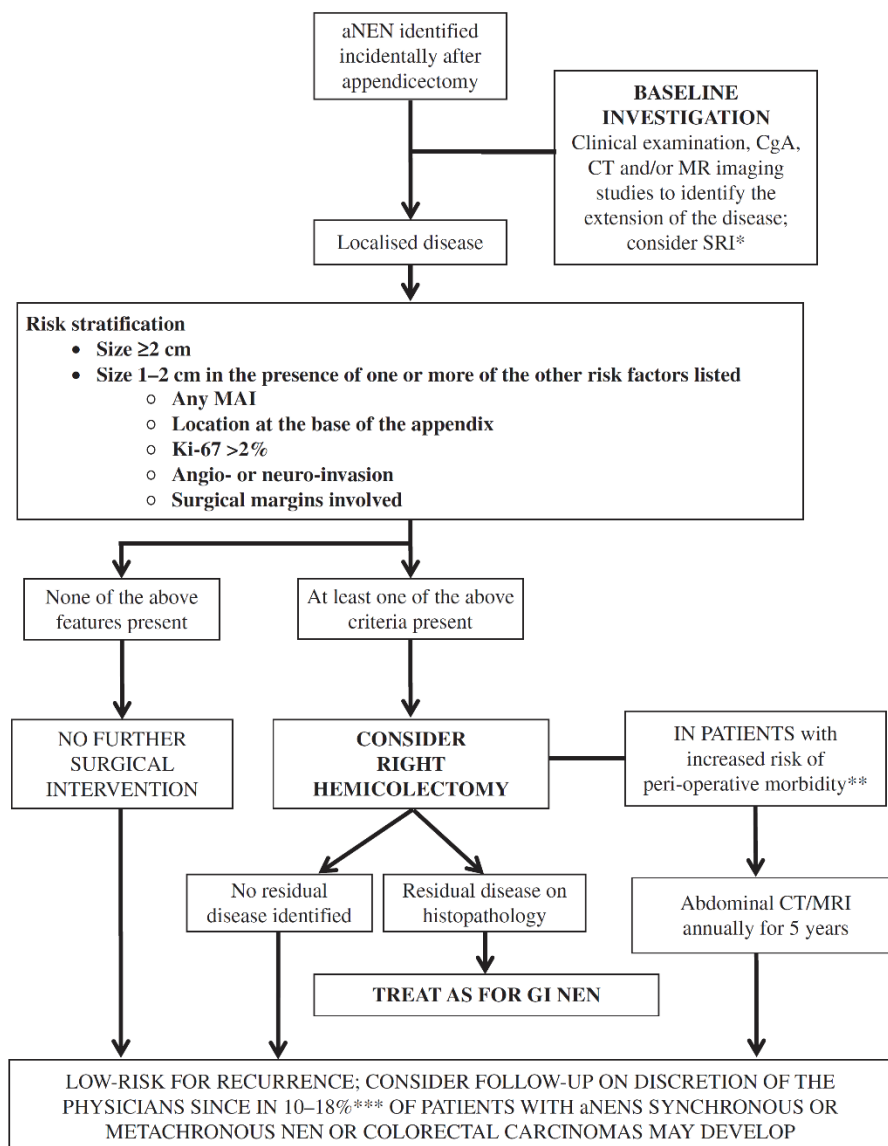
¹⁹ Οι όγκοι αυτοί δεν ανήκουν πλέον στα aNENs όπως από την αρχή του κεφαλαίου αυτού έχουμε ξεκαθαρίσει

λεμφαγγειακή διήθηση και φυσικά όγκοι >2 cm που πρέπει να θεραπεύονται με δεξιά ημικολεκτομή^{11, 97}.

Μια σχηματική σύνοψη της θεραπευτικής προσέγγισης που ακολουθούμε δίνεται στους παρακάτω αλγορίθμους (Εικ. 15 και 16).



Εικόνα 15: Ο θεραπευτικός αλγόριθμος της ENETs για aNENs. V1 = Vascular invasion, L1 = lymphatic invasion, G2 = grade 2 tumors (Ki-67: 3–20%). Από¹¹.



Εικόνα 16: Αλγόριθμος θεραπείας και παρακολούθησης για aNENs που τυχαία ανακαλυφθήκαν λόγω σκωληκοειδεκτομής, για οξεία σκωληκοειδίτιδα ή άλλη χειρουργική επέμβαση της κοιλίας. aNENs = appendiceal neuroendocrine neoplasms, MAI = mesoappendiceal fat invasion, MRI = magnetic resonance imaging, NEN = neuroendocrine neoplasm, SRI = somatostatin receptor imaging, US = ultrasound scan. (*SRI) Η χρήση του θα εξαρτηθεί από την εμπειρία και την επιλογή του θεράποντος μια και δεν υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία που να δικαιολογούν την χρήση του. (**) Ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργικές θεραπείες, ή δεν μπορούν να υποβληθούν, λόγω συν-νοσηρότητας. (***)^{4, 59, 88}. Από ⁴.

Επιβίωση και Πρόγνωση

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα μας δείχνουν ότι τα aNENs έχουν σημαντικά καλύτερη επιβίωση (και πάνω από 95%) σε σύγκριση με άλλα νεοπλάσματα της ΣΑ ⁴¹, ενώ οι ασθενείς είναι νεότεροι, πιο συχνά γυναίκες με ένα υψηλό ποσοστό εντοπισμένης νόσου, όπως και πιο πάνω αναλύθηκε.

Αυτή η σχετικά καλοήθης πορεία μπορεί να αντανάκλα την ανατομική θέση του όγκου, την έγκαιρη ανίχνευση και εκτομή του, την ίδια την βιολογία του όγκου¹⁰⁰, ή το στάδιο και το μέγεθος του με αποτέλεσμα μια υψηλότερη 5-ετή επιβίωση και μια καλύτερη έκβαση από ότι άλλα GI-NENs^{21, 54, 101-103}, όπως φαίνεται και από το πιο κάτω πίνακα (Εικ 16). Υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές που περιγράφουν θανατηφόρο έκβαση λόγω ενός aNEN^{104, 105}.

Μελετώντας προσεκτικά τον πίνακα θα δούμε ότι η 5-ετής επιβίωση είναι πολύ καλή μέχρι και πάνω από 95%¹⁰⁶, και φαίνεται ότι η ηλικία, το στάδιο και η θέση εντός της ΣΑ είναι παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση αλλά και ακόμα και ασθενείς με τοπικοπεριοχική νόσο έχουν πολύ καλή επιβίωση ίδια ή και καλύτερη από αυτούς με τοπική νόσο²⁶ (Εικ. 17).

Μια γερμανική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης μας δείχνει ότι τα aNENs εμφανίζουν μια 5-ετή συνολική επιβίωση (OS) 83,1% vs. 49,2% για τους μη-καρκινοειδείς όγκους της ΣΑ¹⁰³. Ακόμα σε περαιτέρω μεγάλες μελέτες από την βάση δεδομένων SEER, στρωματοποιημένες για το μέγεθος του όγκου, οι συγγραφείς δεν εντόπισαν οποιαδήποτε σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε δεξιά ημικολεκτομή (RHC) και εκείνων που υποβλήθηκαν σε απλή σκωληκοειδεκτομή⁸⁰, και αυτό επιβεβαιώθηκε από μια πιο πρόσφατη μελέτη από την ίδια βάση δεδομένων⁷, υπονοώντας ότι είτε η RHC δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα ή ότι η μάλλον η RHC βελτιώνει την έκβαση σε ασθενείς με πιο σοβαρό στάδιο νόσου.

Όσον αφορά το στάδιο της νόσου, η 5-ετής επιβίωση για εντοπισμένες βλάβες ήταν 94%, για τοπικοπεριοχική νόσο 84,6% και για απομακρυσμένες μεταστάσεις 33,7%^{101, 107}, και αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες από την SEER που τεκμηριώνουν μια 5-ετή επιβίωση ειδική της νόσου στο 93% για aNENs¹⁰². Αυτές οι υψηλές επιβιώσεις έχουν επιβεβαιωθεί και σε μικρότερες σειρές⁴.

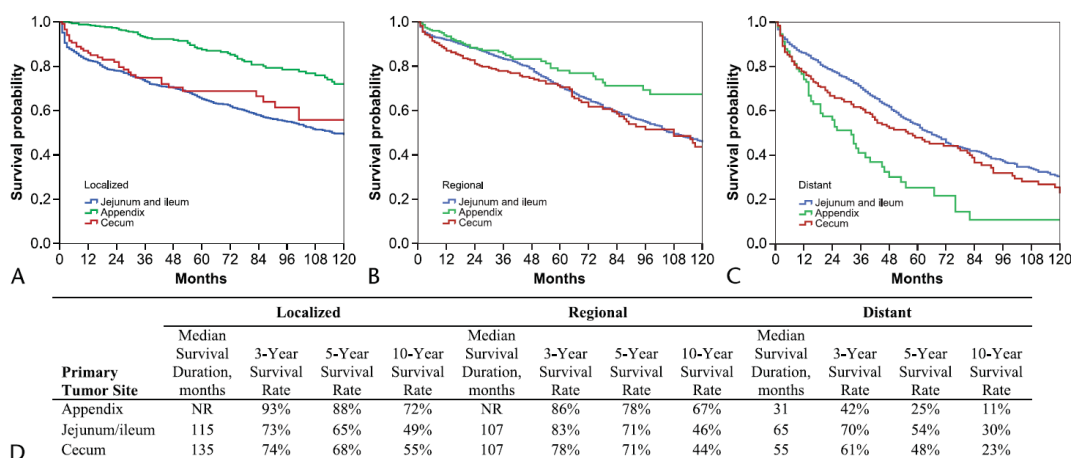
Υπάρχουν κάποιες αναφορές για υποτροπή της νόσου μετά παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης. Σε μια σειρά από 64 νέους ασθενείς που διαγνώστηκαν με aNEN σε ηλικία < 40 ετών και παρακολούθηθηκαν για 10 – 33 χρόνια μετά την χειρουργική επέμβαση (σκωληκοειδεκτομή?), μόνο σε έναν ασθενή τεκμηριώθηκε υποτροπή με όγκο > 2 cm και τοπικές μεταστάσεις¹⁰⁸. Σε μια μικρή σειρά από επτά ασθενείς, μόνο ένας ασθενής, με όγκο > 2 cm με διήθηση μεσεντεριδίου (MAI) και λεμφαδενικές μεταστάσεις, που υπεβλήθη σε RHC, αναπτύχθηκαν ηπατικές μεταστάσεις 6 χρόνια μετά την επέμβαση αλλά επέζησε μετά από την ηπατεκτομή⁸¹. Μεταστάσεις πνεύμονα αναφέρθηκαν επίσης 2 χρόνια μετά RHC σε έναν ασθενή με διήθηση μεσεντεριδίου (MAI)¹⁰⁹.

Είναι σαφές και πρέπει να το τονίσουμε ότι πολύ χειρότερες επιβιώσεις όπως αυτές τις εικόνες 18, δεν αντανάκλουν την σημερινή πραγματικότητα μια και παλιότερα και άλλοι όγκοι εκτός από τα καλά διαφοροποιημένα aNENs (G1 και G2) συμπεριλαμβάνονταν στις βάσεις δεδομένων όπως η SEER⁵⁹. Η ταξινόμηση εκείνη την περίοδο ανάλογα με τα ισχύοντα τότε στάδια ήταν αυτή της εικόνας 19.

Origin	STUDY PERIOD	Size of Population studied	5-year survival rate (%)
Sweden (Ahlberg, et al. 1980)	1969-1970	22 aNENs in patients <30 years old	100
Finland (Sjoblom 1988)	1968-1986	28 aNENs	96*
New Zealand (Shaw and Canal 1989)	1976-1987	56 aNENs	95*
Tuscany Tumour Registry (Crocetti 1997)	1985-1991	7 aNENs	100
SEER DATA/ ERG/ TNCS (Modlin and Sandor 1997; Sandor and Modlin 1998)	1950-1991 (SEER) 1973-1991 (ERG) 1950-69 (TNCS) 1969-71)	1570 aNENs	
		410 (SEER)	85.9
		Localised	94
		Regional invasion	84.6
		Distant metastases	33.7
Netherlands Survival Data (Quaedvlieg, et al. 2001)	1980-1997	198 aNENs	95
		186 Localised	96
		8 Regional	100
		2 Distant	0
		2 Unknown	55
SEER DATA (McCusker, et al. 2002)	1983-1997	1061 appendiceal malignancies: 324 malignant aNENs	>90%
SEER DATA (Modlin et al. 2003)	1973-1991	13,715 NENs: 1679 aNENs	83±1.9
	1992-1999		71±5.9
	1973-1991	localised	92.3
	1992-1999		80.8
	1973-1991	regional	81.3
	1992-1999		88.1
	1973-1991	distant	30.6
	1992-1999		9.6
	1973-1991	unstaged	62.5
	1992-1999		66.7
Switzerland (Bucher et al. 2004)	1991-2003	21 aNENs with laparoscopic resection	100
		21 aNENs with open resection	94
Padua (pediatric) (Dall'Igna, et al. 2005)	1986-2001	14 aNENs	100
SEER DATA (McGory, et al. 2005)	1973-2001	435 aNENs	83
		localised	94
		Regional	83
		Distant	31
SEER DATA (Landry, et al. 2008)	1977-2004	900 NE malignancies®	90
		Stage I	100
		Stage II	100
		Stage III	78
		Stage IV	32
Genova (Fornaro, et al. 2007)	1990-2000	7 aNENs	100
German (Benedix, et al. 2010)	2000-2004	31341 malignancies: 196 appendiceal: 48 aNENs®	83.1
		Localised	92.2
		Regional	80
		Distant	50
		sized <1 cm	100
		sized 1-1.9 cm	80
		sized ≥ 2 cm	50
SEER DATA (Groth, et al. 2011)	1988-2005	576 aNENs	
		131 unknown size	98 vs. 92 ^{cr}
		61 sized <1 cm	100 vs. 100 ^{cr}
		46 sized 1-1.9 cm	100 vs. 96 ^{cr}
		34 sized ≥ 2 cm	95 vs. 91 ^{cr}
		131 unknown size	89 vs. 84 ^o
		61 sized <1 cm	100 vs. 89 ^o
		46 sized 1-1.9 cm	87 vs. 76 ^o
SEER DATA (Mullen and Savarese 2011)	1988-2003	34 sized ≥ 2 cm	88 vs. 80 ^o
		4 aNENs ≤ 1 cm with (+)ve LNs	100*
		16 aNENs > 1 cm but ≤ 2 cm with (+)ve LNs	92*
SEER DATA (Turaga, et al. 2012)	1973-2007	24 aNENs > 2 cm with (+)ve LNs	91*
		5655 appendiceal malignancies: 625 malignant aNENs	93*
US National Cancer Database (Hsu, et al. 2013)	1998-2007	2,812 NE malignancies: 902 malignant aNENs	86.3
		Colectomy: 519 aNENs	88.3
SEER DATA (Murray, et al. 2014)	1994-2010	31 aNENs <1 cm	100
SEER DATA (Shaib, et al. 2015) ^o	1973-2011	1021 aNENs	NR
		Localised	NR
		Regional	NR
		Distant	32 (95% CI, 13- NR)#

*: 10-year survival; **: 7-year survival; † NE malignancies: Neuroendocrine neoplasms of the appendix include malignant carcinoid tumour, goblet cell carcinoid (GCCs), composite goblet cell carcinoid-adenocarcinoma; °AE: appendectomy only vs. RHC: right hemicolectomy; °: cancer specific survival; ®: including GCCs; ° in the specific study median overall survival was calculated in months; #: months; aNENs: appendiceal neuroendocrine neoplasms; CI: confidence interval; ERG: End Results Group; NR: not reached; TNCS: Third National Cancer Survey;

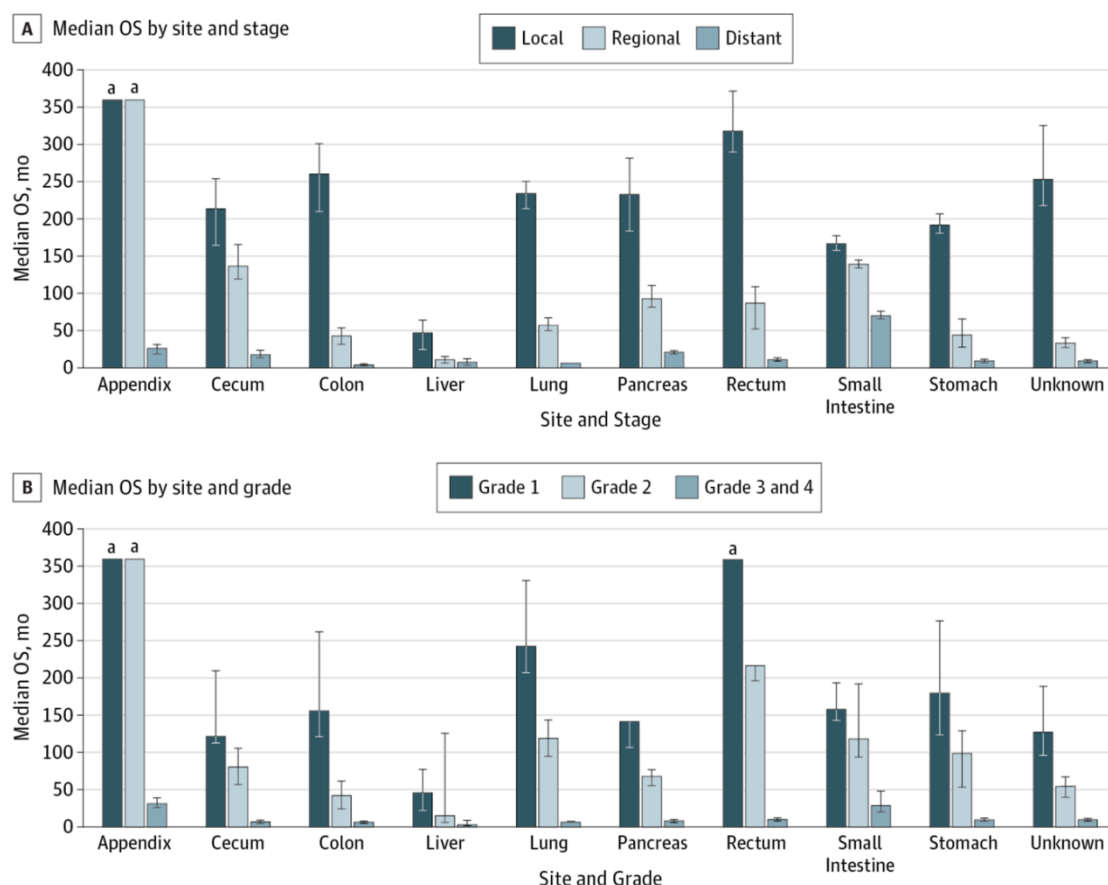
Εικόνα 17: Η 5-ετής επιβίωση για τα αNENs όπως αναφέρθηκε σε διαφορετικές σειρές από την βιβλιογραφία. Από ⁴.



Εικόνα 18: Η συνολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών με GI-NENs. Επιβίωση ανά στάδιο και ανατομική θέση σε ασθενείς με G1/G2 που διαγνώστηκαν από το 1988 έως το 2004. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από βάση δεδομένων SEER (1973Y2004) χρησιμοποιώντας διεθνή πρότυπα (International Classification of Diseases for Oncology 3rd edition histology codes 8150Y8157, 8240Y8246, and 8249). (A) = Εντοπισμένη τοπική νόσος, (B) = τοπικοπεριοχική νόσος, (C) = απομεμακρυσμένη νόσος, (D) = επιβίωση ανάλογα με το στάδιο και την πρωτοπαθή ανατομική περιοχή. Από ⁵⁹.

Primary Site	Stage		
	Localized	Regional	Distant
Jejunum/ileum	29%	41%	30%
Cecum	14%	42%	44%
Appendix	60%	28%	12%

Εικόνα 19: Η κατανομή των σταδίων των GI-NENs του εντέρου κατά την διάγνωση ασθενών από την βάση δεδομένων SEER (1973Y2004). Από ^{1, 59}.



Εικόνα 20: Διάμεση συνολική επιβίωση (OS) όλων των ασθενών με NETs: Α, σύμφωνα με το στάδιο της νόσου και την ανατομική θέση και Β, σύμφωνα με την ανατομική θέση και το grade. Είναι σαφές ότι τα aNENs έχουν την καλύτερη επιβίωση από όλα τα NETs. Οι γραμμές σφάλματος έχουν 95% CI. a= ο μέγιστος χρόνος παρακολούθησης ήταν 360 μήνες. Από ¹¹⁰.

Συμπερασματικά

Η πρόγνωση της πλειοψηφίας των aNENs είναι εξαιρετική όταν το TNM στάδιο της νόσου είναι μικρό, με ποσοστά 5-ετους επιβίωσης (YSR), κοντά στο 100% ¹¹. Ωστόσο, όταν συμπεριληφθούν όλα τα στάδια της νόσου δεν έχουμε τόσο ευνοϊκή πρόγνωση, με 5-YSR που κυμαίνεται μεταξύ 70-85% ¹¹. Σε προχωρημένα στάδια με απομακρυσμένες μεταστάσεις η πρόγνωση είναι μη ευνοϊκή με 5-YSR από 12 – 28% ^{1, 11, 26, 111}. Ωστόσο, δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό περισσότερο “κακοήθεις όγκοι” όπως τα καρκινοειδή εκ καλυκοειδών κυττάρων (GCC) ή μικτά αδενονευροενδοκρινικά καρκινώματα, που έχουν πτωχότερη πρόγνωση, έχουν συμπεριληφθεί σε αυτές τις σειρές. Τα aNENs σπάνια ανευρίσκονται και στα παιδιά με άριστα μακροχρόνια αποτελέσματα.

Από τα διαθέσιμα στοιχεία, φαίνεται ότι ένα aNEN < 1 cm, με διήθηση του υπορογονίου χιτώνα της ΣΑ ή του μεσοσκληροειδούς αυτής μέχρι 3 mm και καθαρά χειρουργικά όρια **δεν** ενέχει περαιτέρω κίνδυνο υποτροπής μετά την σκληροειδεκτομή μια και το 70% αυτών των όγκων ανευρίσκονται στην κορυφή της ΣΑ. Έτσι ασθενείς με ένα καλά διαφοροποιημένο aNEN (G1 ή G2) με μέγιστη διάμετρο < 1 cm και R0 εκτομή δεν χρειάζονται περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπεία ¹¹.

Για καλά διαφοροποιημένους όγκους με διάμετρο 1-2 cm δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα και έτσι η AT ή η MRI είναι απαραίτητες για την ανίχνευση τοπικοπεριοχικής νόσου στους λεμφαδένες ή απομεμακρυσμένων μεταστάσεων ¹¹ και πάντα ανάλογα με τους παράγοντες κίνδυνου πρέπει να σκεφτόμαστε την δεξιά ημικολεκτομή.

Όγκοι στη βάση της ΣΑ, όγκοι με 1–2 cm διάμετρο και όγκοι με > 3 mm διήθηση του μεσοσκληροκοειδούς ή με όρια εκτομής θετικά ενέχουν κίνδυνο υποτροπής και πρέπει να σε αυτούς τους ασθενείς να συμπληρώνεται ο διαγνωστικός έλεγχος με AT ή και MRI και με SRS ή SR-PET/CT. Συμπληρωματικές επεμβάσεις όπως η δεξιά ημικολεκτομή (RHC) είναι απαραίτητες σε αυτούς τους ασθενείς παρόλο δεν υπάρχουν δεδομένα να αποδείξουν το απόλυτο όφελος επιβίωσης με μια τέτοια πιο επιθετική χειρουργική επέμβαση ¹¹.

Παρακολούθηση

Στις κατευθυντήριες γραμμές της ENETS δεν υπάρχουν συστάσεις παρακολούθησης για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε απλή θεραπευτική σκληροκοειδεκτομή (RO) για όγκους < 1 cm ^{11, 19} και συνεπώς δεν συνιστάται.

Το ίδιο ισχύει και για τις περιπτώσεις που οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με RHC για ένα aNEN > 1cm παρουσία κάποιου πρόσθετου παράγοντα κινδύνου, αλλά χωρίς τεκμηρίωση λεμφαδενικής συμμετοχής ή οποιασδήποτε υπολειμματικής νόσου στο χειρουργικό παρασκεύασμα της δεξιάς ημικολεκτομής ¹¹. Έτσι, φαίνεται, σύμφωνα με τα τρέχοντα στοιχεία ότι αυτοί οι ασθενείς δεν χρειάζονται τακτική παρακολούθηση, με το σχετικό κόστος και άγχος για τον ασθενή.

Ωστόσο, η τακτική μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη (αν και ως επί το πλείστο αναπόδεικτη με τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα) σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές:

1. όταν υπάρχει λεμφαδενική συμμετοχή ή
2. τοπικοπεριοχική νόσος έχει αναδειχθεί μετά την RHC, ή τέλος,
3. στα υψηλότερα στάδια ακόμα και μετά από RHC ^{11, 19} λόγω την αποδεδειγμένης διηθητικότητας του όγκου.

Φυσικά η τακτική παρακολούθηση είναι **απαραίτητη** σε ασθενείς με ένα μέγεθος όγκου μεταξύ 1 και 2 cm (> 1 cm και < 2 cm) και ορισμένους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως η διήθηση του μεσεντεριδίου (MAI) > 3 mm ή ο εντοπισμός στην στη βάση της ΣΑ, ή G2 NET, η αγγειακή διήθηση, αλλά χωρίς ολοκλήρωση της θεραπείας με δεξιά ημικολεκτομή για οποιοδήποτε λόγο, λόγω του κινδύνου ύπαρξης ή ανάπτυξης λεμφαδενικών μεταστάσεων. Όμως τα οφέλη της πρόληψης ή της ανίχνευσης της υποτροπής ή η επίδραση της παρακολούθησης στη μακροπρόθεσμη έκβαση είναι αναπόδεικτα ¹¹ και δεν μπορεί ένα σαφές σχήμα παρακολούθησης να προταθεί .

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η μέτρηση βιοχημικών δεικτών, και συγκεκριμένα της CgA, έχει προταθεί να διεξάγονται ετησίως. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση της CgA στην υποτροπή των aNENs, αυτός είναι ο μόνος βιοχημικός δείκτης που έχει μελετηθεί συστηματικά μέχρι στιγμής στα GI-NENs ^{36, 65}. Αξιολόγηση των επιπέδων ούρων 5-HIAA πρέπει να προορίζεται για περιπτώσεις με κλινικά συμπτώματα καρκινοειδούς συνδρόμου ¹¹².

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανάγκη να γίνεται κάποιου είδους απεικόνισης για τον προσδιορισμό της υπολειμματικής νόσου, ούτε ποια είναι η καλύτερη μέθοδος (AT, MRI, US), ούτε και για την συχνότητα επανάληψής της απεικόνισης ούτε φυσικά και τη διάρκεια της παρακολούθησης. Αντίθετα, υπάρχει ανησυχία σχετικά με

την αθροιστική ακτινοβολία που θα πάρουν οι ασθενείς αυτοί, λαμβάνοντας υπόψη το νεαρό της ηλικίας των, χρησιμοποιώντας Αξονική Τομογραφία (ΑΤ). Όμως αντίθετα από αυτά σε παιδιά, για ευνόητους ίσως συναισθηματικούς λόγους, βλέπουμε μεγάλη χρήση της ΑΤ και της MRI χωρίς κανένα σημαντικό όφελος¹⁴ μια και εδώ η απλή σκωληκοειδεκτομή είναι θεραπευτική. Το US πιθανότατα δεν μπορεί να αναδείξει πρώιμη νόσο, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες όπως και το SRI (SRS) μια και οι όγκοι είναι πολύ μικροί για να ανιχνευθούν με αυτή την τεχνική, αν και αυτό μπορεί να μην ισχύει απαραίτητα για το ⁶⁸Ga-octetotide PET που πρέπει να μελετηθεί στο μέλλον, διότι δεν είναι ευρέως διαθέσιμο σήμερα. Ο ρόλος της κολονοσκόπησης επίσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Φαίνεται ότι κυρίαρχο λοιπόν ρόλο στην παρακολούθηση των ασθενών όπου χρειάζεται έχει η MRI¹¹. Ωστόσο, φαίνεται λογικό να γίνεται διακοιλιακό υπερηχογράφημα για να παρατείνεται το διάστημα μεταξύ των ΑΤ ή των MRI. Ένα σχήμα παρακολούθησης είναι στους 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά και μετά ετησίως, αν και αυτό είναι αναπόδεικτο¹¹.

Αν και αναπόδεικτη, η δυνατότητα των aNENs (που από την φύση τους αναπτύσσονται αργά) να υποτροπιάσουν είναι πλέον γνωστή, για τα aNENs > 2 cm ή > 1 cm με παράγοντες κινδύνου, συνεπώς η δια βίου ευαισθητοποίηση ασθενών και ιατρών είναι απαραίτητη^{11, 19, 113}.

Σύνοψη

Κλείνοντας, τα aNENs είναι σπάνια νεοπλάσματα, που απαντώνται σε νέους ασθενείς και για τα οποία δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες^{4, 19, 114}. Οι όγκοι αυτοί είναι καλά διαφοροποιημένοι, ως επί το πλείστο G1 (Ki-67 < 2%), και έχουν άριστη πρόγνωση μετά από απλή σκωληκοειδεκτομή. Όταν τα aNENs περιορίζονται στην ΣΑ, σπάνια έχουμε απώτερη εκδήλωση μεταστατικής νόσου στους λεμφαδένες και στο ήπαρ κυρίως^{4, 11, 59, 97}. Τα aNENs με μέγεθος < 1 cm, σπάνια κάνουν μεταστάσεις (< 3%), ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης μεταστάσεων (τοπικοπεριοχικοί λεμφαδένες και ήπαρ) είναι πολύ μεγαλύτερος σε βλάβες > 2 cm (30 – 60%)^{64, 90} χωρίς αυτό να ισχύει στα παιδιά που τα πράγματα είναι πολύ καλύτερα ειδικά για όγκους < 1,5 cm¹⁴.

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, εμείς προτείνουμε κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις CgA, και απεικονιστικές με MRI ή/και ΑΤ και SRS (SRI) ανάλογα με την εμπειρία της νοσηλευτικής μονάδας ή του θεράποντος ιατρού⁹⁵.

Η θεραπεία των όγκων αυτών είναι η απλή σκωληκοειδεκτομή και τα δεδομένα για την δεξιά ημικολεκτομή είναι περιορισμένα, όμως για όγκους > 2 cm, ή όγκους με θετικούς παράγοντες κινδύνου όπως αναπτύχθηκαν πιο πάνω η δεξιά ημικολεκτομή είναι απαραίτητη^{4, 11}. Για όγκους μεγέθους μεταξύ 1-2 cm, πιστεύουμε ότι είναι λογικό να προτείνεται η δεξιά ημικολεκτομή εάν ένας τουλάχιστον παράγοντας κινδύνου υπάρχει^{4, 36}. Επιπλέον, η διήθηση του μεσοσκωληκοειδούς (MAI) ανεξαρτήτως βάθους (χωρίς τον περιορισμό των 3 mm), πιστεύουμε ότι θα πρέπει να θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για πιο επιθετική συμπεριφορά του όγκου⁴.

Όσον αφορά την παρακολούθηση, κατά τη γνώμη μας, οι ασθενείς με aNENs χαμηλού κινδύνου (< 1 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο, χωρίς παρουσία MAI, ανατομική τοποθεσία στην κορυφή ή στο σώμα της ΣΑ, χαμηλό Ki-67 και καμία άλλη επέκταση) δεν χρειάζονται καμιά παρακολούθηση. Ομοίως και οι ασθενείς μεγαλύτερου κινδύνου δεν χρειάζονται καμιά παρακολούθηση όταν η δεξιά ημικολεκτομή δεν αναδείξει καμιά υπολειμματική νόσο στο χειρουργικό παρασκεύασμα.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς της προηγούμενης κατηγορίας που για κάποιο λόγο δεν θα υποβληθούν σε δεξιά ημικολεκτομή ή σε ασθενείς με υπολειμματική νόσο μετρά από δεξιά ημικολεκτομή, είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση με διενέργεια ετησίως MRI μαζί με CgA ορού, τουλάχιστον αρχικά, τονίζοντας ότι δεν υπάρχουν δεδομένα για την διάρκεια που πρέπει να έχει η παρακολούθηση και φυσικά όλα αυτά είναι δική μας πρακτική και δίκες μας προτάσεις.

Στο Λαϊκό Νοσοκομείο λειτουργεί [Κέντρο Αριστείας Νευροενδοκρινών Όγκων](#) και εμείς συμμετέχουμε και διαμορφώνουμε τις προτάσεις μας για τους Έλληνες ασθενείς ανάλογα με την εμπειρία μας και τα Ελληνικά και διεθνή δεδομένα.

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

Βιβλιογραφία

1. Yao JC. 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; 26:3063-3072.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4):909-18.
3. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):691-703.
4. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, et al. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(1):R27-41.
5. Alexandraki KI, Griniatsos J, Bramis KI, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4):255-9.
6. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113(10):2655-64.
7. Shaib W, Krishna K, Kim S, et al. Appendiceal Neuroendocrine, Goblet and Signet-Ring Cell Tumors: A Spectrum of Diseases with Different Patterns of Presentation and Outcome. *Cancer Res Treat* 2016; 48(2):596-604.
8. Giesteira MVK, Venter PF, Westhuizen FWV. Carcinoid Tumour of the Appendix Discovered at the Time of Abdominal Hysterectomy and Incidental Appendicectomy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1980; 20(4):245-247.
9. Heller DS, Reich H, Rosenberg J, et al. Carcinoid tumors of the appendix detected at laparoscopy for gynecologic indications. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1999; 6(3):303-306.
10. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of Incidence and Survival of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors in the United States: A Seer Analysis. *Journal of Cancer* 2012; 3:292-302.
11. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):144-52.
12. Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16(2):123-9.
13. de Lambert G, Lardy H, Martelli H, et al. Surgical Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents: A Retrospective French Multicenter Study of 114 Cases. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(4):598-603.
14. Lobeck IN, Jeste N, Geller J, et al. Surgical management and surveillance of pediatric appendiceal carcinoid tumor. *J Pediatr Surg* 2017.
15. Komminoth P AR, Capella C. . Neuroendocrine neoplasms of the appendix. In: Bosman FT CF, Hruban RH., ed. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010:pp. 126–128.
16. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR, et al. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Archives of Surgery* 2008; 143(7):664-670.
17. Scott A, Upadhyay V. Carcinoid tumours of the appendix in children in Auckland, New Zealand: 1965-2008. *N Z Med J* 2011; 124(1331):56-60.
18. Diets IJ, Nagtegaal ID, Loeffen J, et al. Childhood neuroendocrine tumours: a descriptive study revealing clues for genetic predisposition. *Br J Cancer* 2016.

19. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):135-56.
20. Coskun H, Bostanci O, Dilege ME, et al. Carcinoid tumors of appendix: treatment and outcome. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006; 12(2):150-4.
21. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, et al. Primary malignant neoplasms of the appendix. *Cancer* 2002; 94(12):3307-3312.
22. McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al. Malignancies of the Appendix: Beyond Case Series Reports. *Diseases of the Colon & Rectum* 2005; 48(12):2264-2271.
23. Hsu C, Rashid A, Xing Y, et al. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: Importance of histologic subtype. *Journal of Surgical Oncology* 2013; 107(2):136-143.
24. Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson E, et al. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *The British Journal of Surgery* 2016; 103(3):226-232.
25. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92(8):2204-10.
26. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12(9):1295-300.
27. Ahlberg J, Bergstrand O, Holmstrom B, et al. Carcinoids of the colon and rectum in patients aged 30 and younger. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 500:33-5.
28. Moertel CL, Weiland LH, Telander RL. Carcinoid tumor of the appendix in the first two decades of life. *Journal of Pediatric Surgery*; 25(10):1073-1075.
29. WHO. <http://www.pubcan.org/page.php?pageid=52>.
30. Tang LH, Shia J, Soslow RA, et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(10):1429-43.
31. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(4):606-12.
32. Tang LH. Epithelial neoplasms of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(11):1612-20.
33. Lamarca A, Nonaka D, Lopez Escola C, et al. Appendiceal Goblet Cell Carcinoids: Management Considerations from a Reference Peritoneal Tumour Service Centre and ENETS Centre of Excellence. *Neuroendocrinology* 2016; 103(5):500-17.
34. Mullen JT, Savarese DM. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol* 2011; 104(1):41-4.
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. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, et al. Current Size Criteria for the Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix: Are They Valid? Clinical Experience and Review of the Literature. *Neuroendocrinology* 2013; 98(1):31-37.
37. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010.
38. Wang HL, Dhall D. Goblet or signet ring cells: that is the question. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4):247-54.
39. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, et al. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol* 1990; 94(1):27-35.

40. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5):437-48.
41. McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12):2264-71.
42. Deschamps L, Couvelard A. Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(6):871-5.
43. Lundqvist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986; 148(2):141-7.
44. Shaw PA. The topographical and age distributions of neuroendocrine cells in the normal human appendix. *J Pathol* 1991; 164(3):235-9.
45. Masson P. Carcinoids (Argentaffin-Cell Tumors) and Nerve Hyperplasia of the Appendicular Mucosa. *Am J Pathol* 1928; 4(3):181-212 19.
46. Sandor A, Modlin IM. A Retrospective Analysis of 1570 Appendiceal Carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3):422-428.
47. Shaw PAV. Carcinoid tumours of the appendix are different. *The Journal of Pathology* 1990; 162(3):189-190.
48. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*; 19(5):729-738.
49. Goddard MJ, Lonsdale RN. The histogenesis of appendiceal carcinoid tumours. *Histopathology* 1992; 20(4):345-9.
50. Moyana TN, Satkunam N. A comparative immunohistochemical study of jejunoileal and appendiceal carcinoids. Implications for histogenesis and pathogenesis. *Cancer* 1992; 70(5):1081-8.
51. Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2006; 4(5):526-547.
52. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217(4):385-90.
53. Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, et al. Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. *World J Surg* 2002; 26(12):1489-92.
54. O'Donnell ME, Carson J, Garstin WI. Surgical treatment of malignant carcinoid tumours of the appendix. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3):431-7.
55. Doede T, Foss HD, Waldschmidt J. Carcinoid tumors of the appendix in children--epidemiology, clinical aspects and procedure. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10(6):372-7.
56. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90(11):1317-22.
57. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
58. Liu E, Telem DA, Hwang J, et al. The clinical utility of Ki-67 in assessing tumor biology and aggressiveness in patients with appendiceal carcinoids. *J Surg Oncol* 2010; 102(4):338-41.
59. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6):753-66.
60. Virgone C, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Appendiceal neuroendocrine tumours in childhood: Italian TREP project. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(3):333-8.
61. <http://www.radiologyassistant.nl/en/p52e664d5a306a/small-bowel-tumors.html>. .

62. Prommegger R, Ensinger C, Adlassnig C, et al. Catestatin--a novel neuropeptide in carcinoid tumors of the appendix. *Anticancer Res* 2004; 24(1):311-6.
63. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Genetic differentiation of appendiceal tumor malignancy: a guide for the perplexed. *Ann Surg* 2006; 244(1):52-60.
64. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317(27):1699-701.
65. Alexandraki KI, Griniatsos J, Bramis KI, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4):255-9.
66. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1):33-41.
67. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):194-202.
68. Perez MA, Saul SH, Trojanowski JQ. Neurofilament and chromogranin expression in normal and neoplastic neuroendocrine cells of the human gastrointestinal tract and pancreas. *Cancer* 1990; 65(5):1219-27.
69. Jiang Y, Long H, Wang W, et al. Clinicopathological features and immunoexpression profiles of goblet cell carcinoid and typical carcinoid of the appendix. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(1):127-32.
70. Alsaad KO, Serra S, Perren A, et al. CK19 and CD99 immunoexpression profile in goblet cell (mucin-producing neuroendocrine tumors) and classical carcinoids of the vermiform appendix. *Int J Surg Pathol* 2007; 15(3):252-7.
71. Chetty R, Serra S. Lipid-rich and Clear Cell Neuroendocrine Tumors ("Carcinoids") of the Appendix: Potential Confusion With Goblet Cell Carcinoid. *The American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34(3):401-404.
72. La Rosa S, Finzi G, Puppa G, et al. Lipid-rich variant of appendiceal well-differentiated endocrine tumor (carcinoid). *Am J Clin Pathol* 2010; 133(5):809-14.
73. Chetty R, Serra S. Lipid-rich and clear cell neuroendocrine tumors ("carcinoids") of the appendix: potential confusion with goblet cell carcinoid. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):401-4.
74. Matsukuma KE, Montgomery EA. Tubular carcinoids of the appendix: the CK7/CK20 immunophenotype can be a diagnostic pitfall. *J Clin Pathol* 2012; 65(7):666-8.
75. James D. Brierley MKG, Christian Wittekind (Herausgeber). TNM Classification of Malignant Tumours (eBook). 8. Auflage 272 Seiten: Wiley-Blackwell (Verlag), 2016.
76. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45(2):234-43.
77. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):729-38.
78. Moertel CL, Weiland LH, Telander RL. Carcinoid tumor of the appendix in the first two decades of life. *J Pediatr Surg* 1990; 25(10):1073-5.
79. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, et al. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(8):1436-8.
80. Groth SS, Virnig BA, Al-Refaie WB, et al. Appendiceal carcinoid tumors: Predictors of lymph node metastasis and the impact of right hemicolectomy on survival. *J Surg Oncol* 2011; 103(1):39-45.
81. Fornaro R, Frascio M, Sticchi C, et al. Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? *Tumori* 2007; 93(6):587-90.
82. Bamboat ZM, Berger DL. Is right hemicolectomy for 2.0-cm appendiceal carcinoids justified? *Arch Surg* 2006; 141(4):349-52; discussion 352.

83. 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.
84. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, et al. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Annals of Oncology* 1999; 10(suppl_2):S9-S15.
85. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002; 33(11):1126-32.
86. Dunn JP. Carcinoid tumours of the appendix: 21 cases, with a review of the literature. *N Z Med J* 1982; 95(701):73-6.
87. 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.
88. Bucher P, Mathe Z, Demirag A, et al. Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 2004; 18(7):1063-6.
89. Bowman GA, Rosenthal D. Carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg* 1983; 146(6):700-3.
90. Gouzi JL, Laigneau P, Delalande JP, et al. Indications for right hemicolectomy in carcinoid tumors of the appendix. The French Associations for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(6):543-7.
91. Mathur A, Steffensen TS, Paidas CN, et al. The perforated appendiceal carcinoid in children: a surgical dilemma. *J Pediatr Surg* 2012; 47(6):1155-8.
92. Sutton R, Doran HE, Williams EM, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4):469-81.
93. Koumariou A, Kaltsas G, Kulke MH, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology* 2015; 101(4):274-88.
94. Smaldone GM, Richard SD, Krivak TC, et al. Pregnancy after tumor debulking and intraperitoneal cisplatin for appendiceal carcinoid tumor. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 Pt 2):477-9.
95. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.
96. Alexandraki KI, Kaltsas G. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: new insights in the diagnosis and therapy. *Endocrine* 2012; 41(1):40-52.
97. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
98. Boxberger N, Redlich A, Boger C, et al. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(1):65-70.
99. Henderson L, Fehily C, Folaranmi S, et al. Management and outcome of neuroendocrine tumours of the appendix-a two centre UK experience. *J Pediatr Surg* 2014; 49(10):1513-7.
100. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51.
101. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3):422-8.
102. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer* 2002; 94(12):3307-12.

103. Benedix F, Reimer A, Gastinger I, et al. Primary appendiceal carcinoma--epidemiology, surgery and survival: results of a German multi-center study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(8):763-71.
104. Kirkegaard P, Hjortrup A, Halse C, et al. Long-term results of surgery for carcinoid tumours of the gastro-intestinal tract. *Acta Chir Scand* 1981; 147(8):693-5.
105. Godwin JD, 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36(2):560-9.
106. Shaw JH, Canal A. Carcinoid tumours in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Surg* 1989; 59(3):229-33.
107. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4):813-29.
108. Svendsen LB, Bulow S. Carcinoid tumours of the appendix in young patients. *Acta Chir Scand* 1980; 146(2):137-9.
109. Safioleas MC, Moulakakis KG, Kontzoglou K, et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(61):123-7.
110. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017.
111. Hsu C, Rashid A, Xing Y, et al. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: importance of histologic subtype. *J Surg Oncol* 2013; 107(2):136-43.
112. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol* 2013; 19(46):8687-95.
113. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):227-33.
114. 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.