

Small Bowel Neuroendocrine Tumors

Περιεχόμενα

NENs (NETs) του λεπτού εντέρου (si-NENs) (προηγούμενη ονομασία καρκινοειδή, carcinoids)	2
SI-NENs και GI-NENs (GEP-NETs)	2
Επιδημιολογία	8
Αιτιοπαθογένεια και παράγοντες κινδύνου	12
Κλινική εικόνα	15
Διάγνωση	18
Βιοχημικές εξετάσεις	18
Ενδοσκόπηση και απεικονιστικές εξετάσεις	20
AT	26
MRI	26
SRS	28
PET	29
Ιστοπαθολογία	36
Σταδιοποίηση	46
Θεραπεία	53
Περιεγχειρητική φροντίδα	55
Χειρουργική	56
Τοπική εντερεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό	58
Χειρουργική επέμβαση	61
Λεμφαδενικές μεταστάσεις μεσεντερίου και δεσμοπλαστική αντίδραση	74
Λαπαροσκοπική προσέγγιση	86
Ηπατικές μεταστάσεις	86
Ηπατεκτομή	87
Τοπικοπεριοχικές θεραπείες	96
Radiofrequency ablation (RFA) και άλλες Τεχνικές τοπικής καταστροφής	96
Ενδαρτηριακές θεραπείες ήπατος (TACE, TAE, SIRT)	99
Κυτταρομείωση (Debulking Surgery)	100
Προφυλακτική χολοκυστεκτομή	102
Μεταμόσχευση ήπατος	102
Διάχυτη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση	109

Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής όγκος.....	121
NENs αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας	122
Εκτομή πρωτοπαθούς εστίας σε ανεγχείρητη MNH από si-NENs.....	123
Carcinoid Heart Disease (CHD, Hedinger Syndrome)	124
Νοσηρότητα - θνητότητα	125
Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας.....	125
Στάδιο I-III (θεραπευτική χειρουργική επέμβαση)	126
Στάδιο IV (παρηγορητική χειρουργική επέμβαση)	126
Συντηρητική θεραπεία	134
SSAs	136
SSAs για έλεγχο συμπτωμάτων	136
SSAs για έλεγχο του όγκου	137
Ιντερφερόνη άλφα (IFN alpha)	142
PRRT.....	143
Στοχευμένες θεραπείες.....	148
Χημειοθεραπεία	150
Επιβίωση και Πρόγνωση	152
Παρακολούθηση (Follow-up)	167
Συμπέρασμα.....	168
Βιβλιογραφία.....	169

NENs (NETs) του λεπτού εντέρου (si-NENs) (προηγούμενη ονομασία καρκινοειδή, carcinoids)

SI-NENs και GI-NENs (GEP-NETs)

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

Η συχνότητα τους αυξάνεται τα τελευταία χρόνια σε σχέση με τις άλλες κακοήθειες (Εικ. 3), (3,65/100.000/κατ' έτος) ². Οι όγκοι αυτοί είναι τόσο συχνοί όσο οι όγκοι των όρχεων, η νόσος του Hodgkin, τα γλοιώματα και το πολλαπλούν μυέλωμα ³, έχουν δε συνεχές ενδιαφέρον για πολλές διαφορετικές ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένης της

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

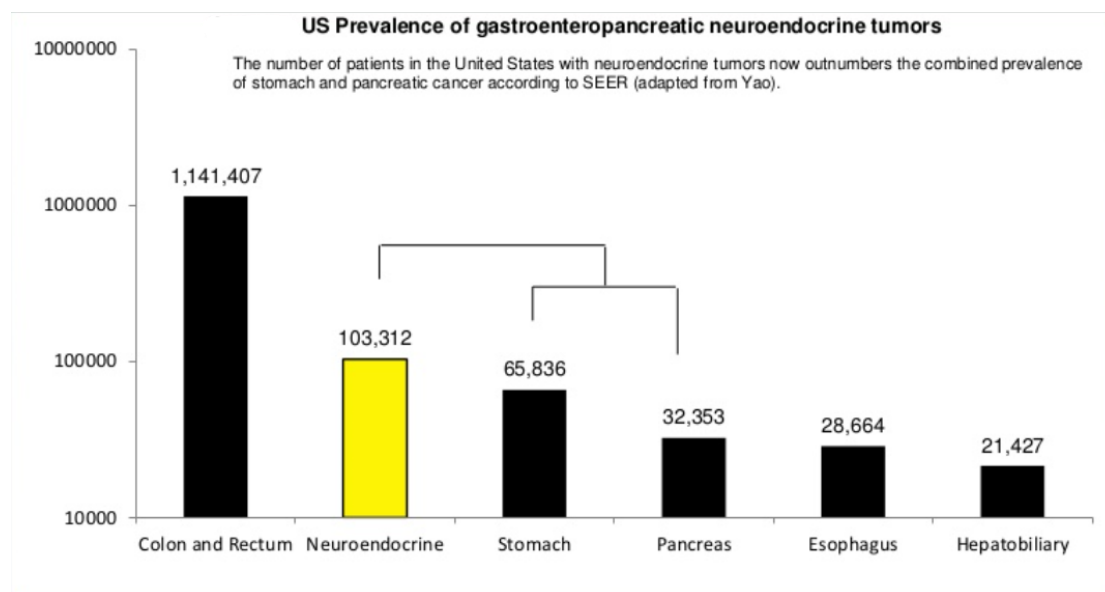
Ενδοκρινολογίας, της Χειρουργικής, της Ογκολογίας, της Ακτινολογίας και της Πυρηνικής Ιατρικής ⁴.

Οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι λειτουργικοί (ορμονικό κλινικό σύνδρομο) που είναι η μειοψηφία (20-30%), και μη λειτουργικοί (ορμονικά ανενεργοί) ⁵ (Εικ. 4). Μερικά από τα χαρακτηριστικά τους είναι κοινά σε όλα τα NETs και δη τα GI-NETs, ενώ άλλα είναι ανάλογα του οργάνου προέλευσης, και σε αυτό οφείλεται η παλιά ταξινόμηση τους, σε NETs από το foregut, midgut και hindgut ⁶.

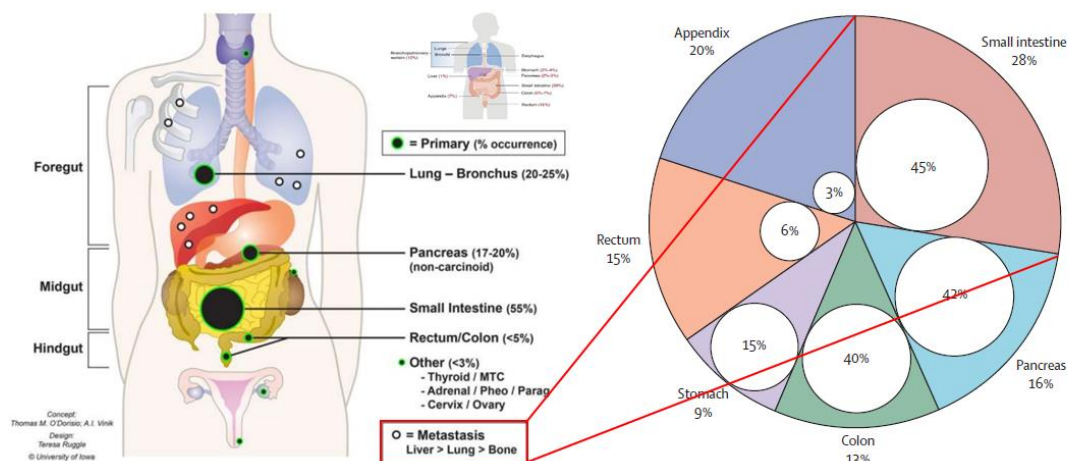
Αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν διαφορετικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και διαφορετική ορμονική εκκριτική ικανότητα ανάλογα με το όργανο και κυρίως το κύτταρο από το οποίο προέρχονται ^{7,8}, και αυτή η ετερογένεια εκδηλώνεται και στην κλινική συμπεριφορά τους (Εικ. 5).

Το 2000, η WHO κατέταξε τα NENs του λεπτού εντέρου σε NETs και NECs (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα) αντί του όρου καρκινοειδή ⁹ που είναι πλέον μια παλιά ονομασία σε ευρεία χρήση όμως???

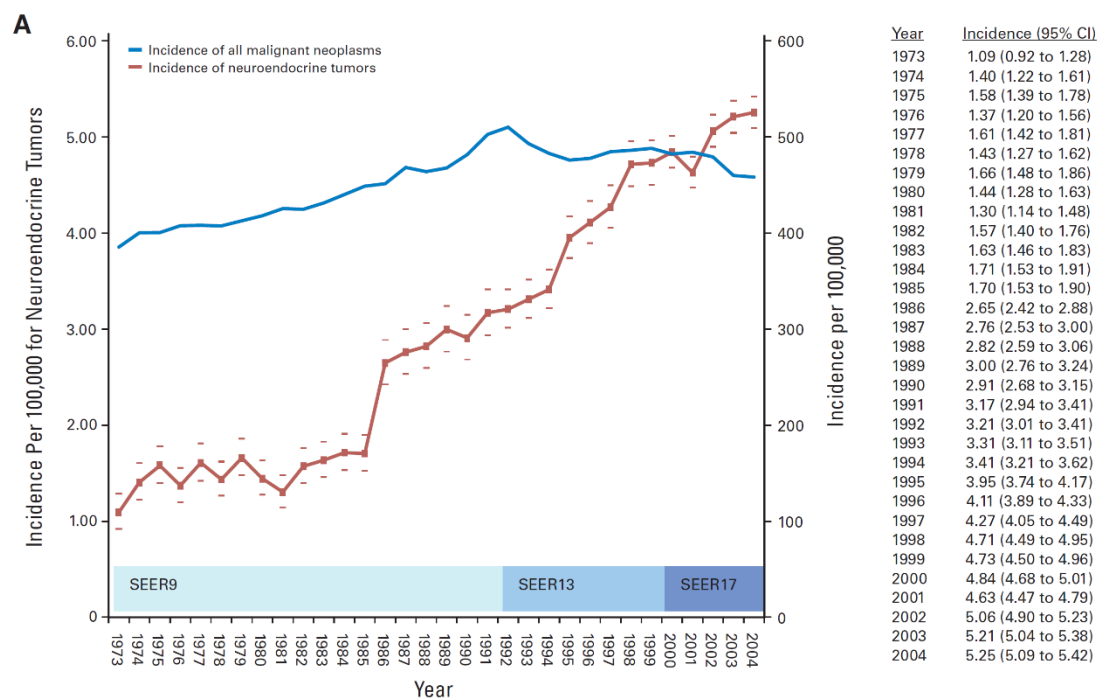
Τα καλά διαφοροποιημένα (G1/G2) νεοπλάσματα της νήστιδας, του ειλεού (si-NENs) και της σκωληκοειδούς απόφυσης (a-NENs) είναι πιο γνωστά ως καρκινοειδή του μέσου εντέρου (midgut carcinoids) και είναι τα πιο συχνά GI-NENs και τα πιο συχνά NETs μετά από αυτά του πνεύμονος (Εικ. 6, 7) ¹⁰. Τα τελευταία 30 χρόνια και μεταξύ των grade groups, η αύξηση του επιπολασμού των NETs, συνέβη κυρίως στα G1 NETs και για το ορθό, τον πνεύμονα και το λεπτό έντερο ¹⁰ (Εικ. 6, 7).



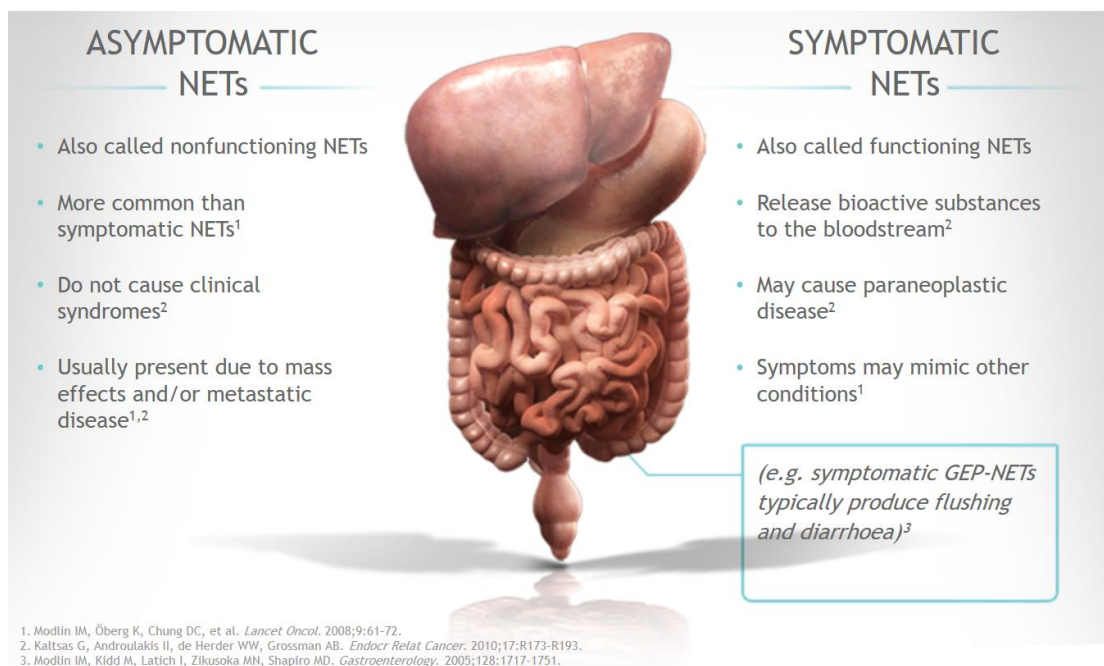
Εικόνα 1: Ο επιπολασμός των GEP-NETs στις ΗΠΑ. Τροποποιημένη από ¹.



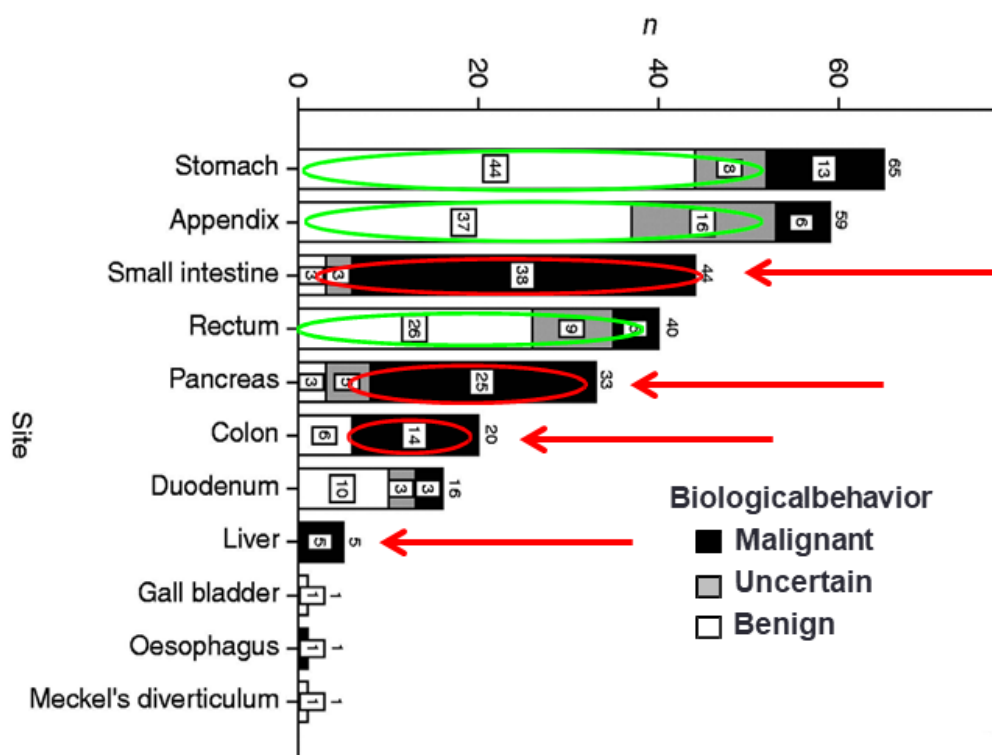
Εικόνα 2: Κατανομή και συχνότητα των NETs ανάλογα με την ανατομική τους θέση κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι φανερό ότι ανάλογα με τις μελέτες αλλάζει και η συχνότητα. Δεξιά φαίνεται ότι από τις μεταστάσεις του ήπατος στα GI-NENs οι πιο πολλές προέρχονται από τα si-NENs και μετά από τα pNENs. Τροποποιημένη από ¹¹.



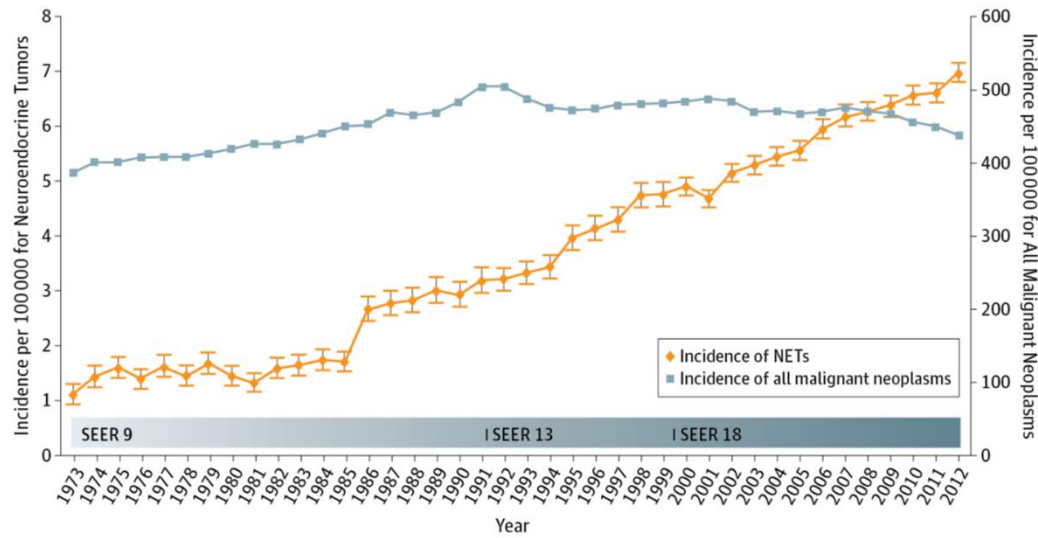
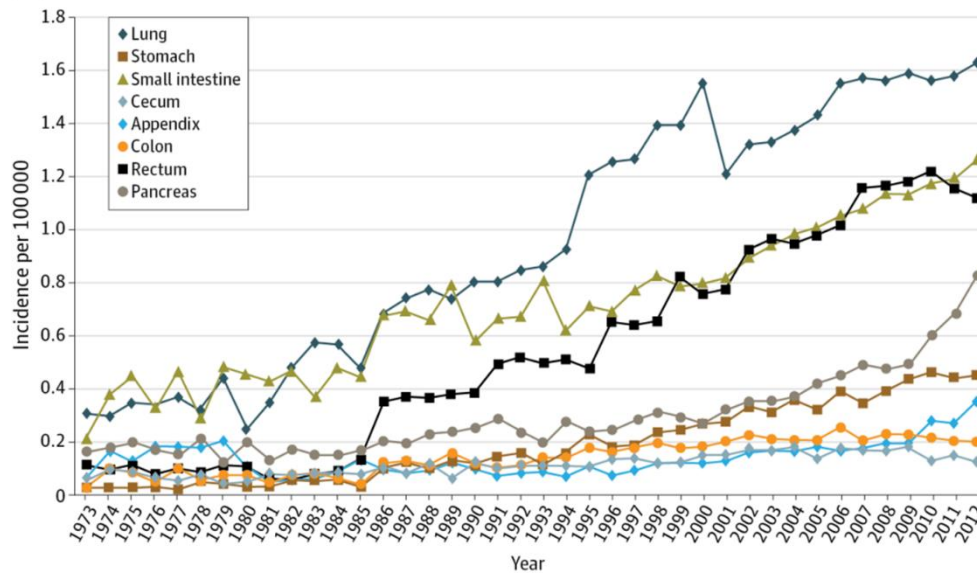
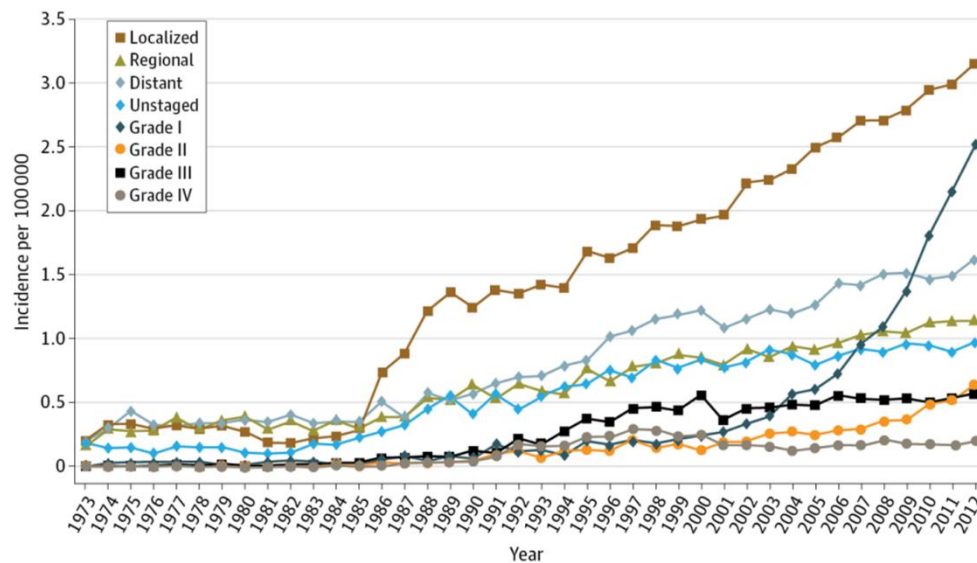
Εικόνα 3: Η συχνότητα των NENs στις ΗΠΑ συγκριτικά με τα άλλα κακοήγη νεοπλάσματα (1973-2004). Από ¹.



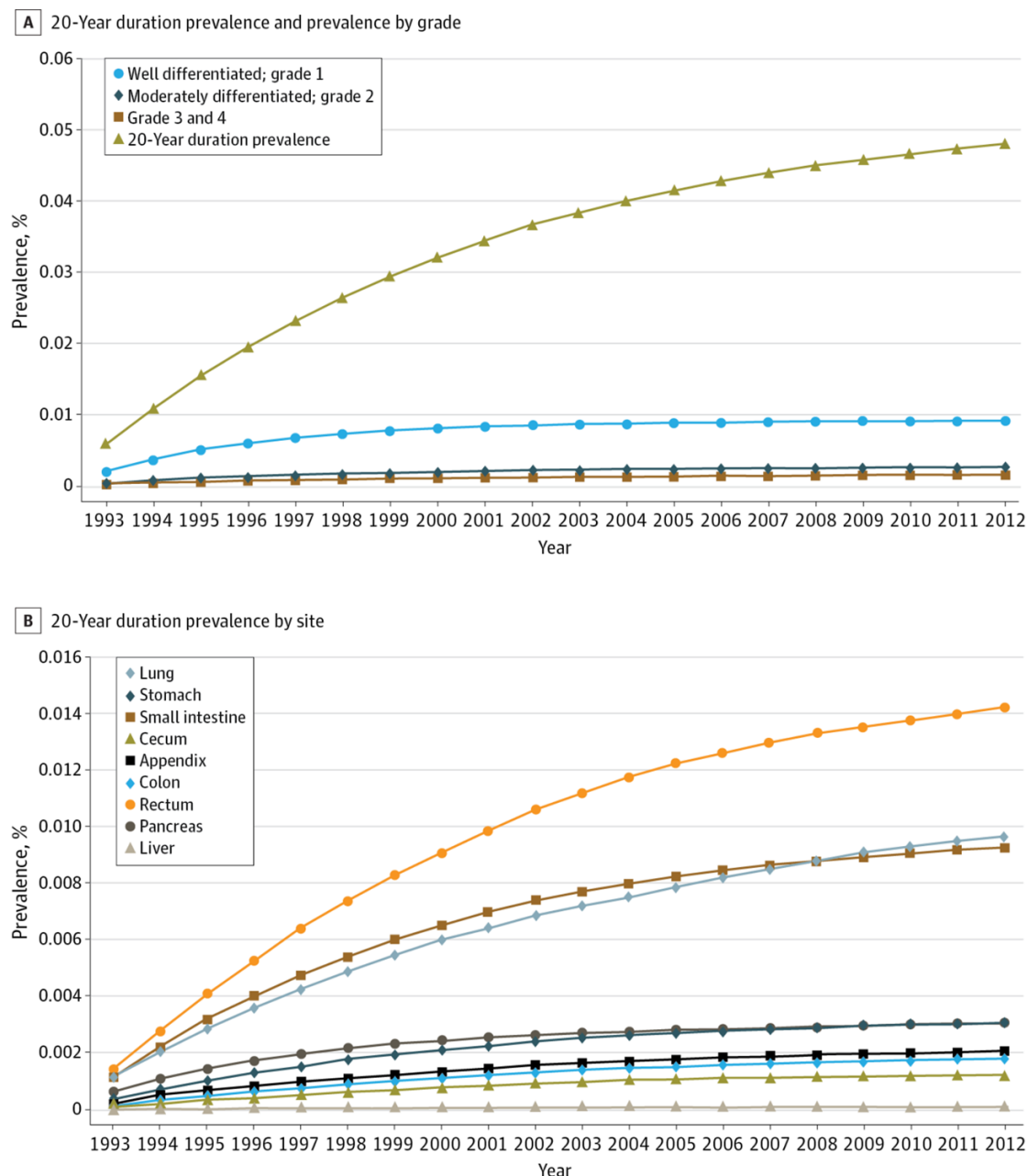
Εικόνα 4: Λειτουργικά και μη λειτουργικά NETs.



Εικόνα 5: Η ετερογένεια της κλινικής συμπεριφοράς των GI-NETs. Από ¹².

A All NETs and malignant neoplasms**B** NETs by site**C** NETs by stage and grade

Εικόνα 6: Η συχνότητα των NENs (1973-2012). Α, Η ετήσια επίπτωση (age-adjusted) όλων των νευροενδοκρινικών όγκων (NETs), συγκριτικά με όλα τα κακοήγη νεοπλασμάτα. Β, Η ετήσια επίπτωση (age-adjusted) όλων των νευροενδοκρινικών όγκων (NETs), ανάλογα με την ανατομική τους θέση και C, ανάλογα με το στάδιο ² και το grade. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το SEER histologic grade για την ταξινόμηση: grade G1= καλά διαφοροποιημένα, G2= μετρίως διαφοροποιημένα, G3= φτωχά διαφοροποιημένα, και G4= αδιαφοροποίητα ή αναπλαστικά. Οι G3 και G4 συγχωνεύθηκαν σε μια κατηγορία για όλες τις αναλύσεις αυτής της μελέτης. Από ¹⁰.



² Localized: Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί πέρα από το τοίχωμα του κύριου οργάνου. Regional: Ο όγκος έχει επεκταθεί στους περιοχικούς ιστούς (πχ., λεμφαδένες, λίπος, μύες κλπ.). Distant/metastatic: Ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα και ιστούς (απομετακρυσμένα).

Εικόνα 7: Ο επιπολασμός (prevalence)³ των NETs σε μια 20-ετία: Α, για όλα τα NETs και ανάλογα με το grade. Β για όλα τα NETs ανάλογα με την ανατομική τους θέση (1973-2012). Από ¹⁰.

Επιδημιολογία

Τα NENs του λεπτού εντέρου (νήστιδας και ειλεός) είναι τα πιο συχνά νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου και βρίσκονται κυρίως στον τελικό ειλεό και λιγότερο στην νήστιδα ^{4, 13, 14} (Εικ. 2 και 3). Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι μπορεί να αναπτυχθούν σπάνια στην μεκέλαιο απόφυση, στο μεσεντέριο και σε κύστεις μεσεντερίου και εντερικές κύστεις διπλασιασμού.

Οι όγκοι αυτοί (νήστιδα και ειλεός, si-NENs) μαζί με αυτούς της σκωληκοειδούς (aNENs) αποτελούν την πλειοψηφία των GEP-NENs και τρίτη μεγαλύτερη υποομάδα NENs του γαστροπαγκρεατικού συστήματος ¹² (στόμαχος 23%, σκωληκοειδής 21%, λεπτό έντερο 15% και ορθό 14%) όμως τα ποσοστά αυτά αλλάζουν ανάλογα με την μελέτη (Εικ. 2, 3 και 6, 7).

Τα si-NENs είναι συνήθως μονήρεις βλάβες, συνήθως < 2cm και πολλαπλοί όγκοι στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων ¹⁵ και είναι πιο συχνά από τα αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου (37,4% vs. 36,9% αντίστοιχα) ¹⁶⁻¹⁸. Η συχνότητα τους αυξάνεται τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες από 1,09/100.000/έτος το 1973 σε 5,25/100.000/έτος το 2004 ¹. Η αύξηση αυτή πιθανολογείται ότι οφείλεται σε όλη την πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών (συστήματα σταδιοποίησης, αύξηση του αριθμού των ενδοσκοπήσεων καθώς και σε βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων και της ιστολογικής τους αναγνώρισης) ^{1, 14, 16}. Σε μια μελέτη με ασθενείς με GEP-NENs από το 1973-1997, τα NENs του λεπτού εντέρου είναι το 44,7 %, ακολουθούμενα από τα NENs του ορθού με 19,6 %, της σκωληκοειδούς 16,7 %, του παχέος εντέρου 10,6 % και του στομάχου 7,2 % (Εικ. 8, 9), αν και με την πάροδο των ετών η συχνότητα των NENs του ορθού φαίνεται να αυξάνει ^{1, 4}. Φαίνεται από τις μελέτες αυτές, ότι από τα si-NENs, τα πιο συχνά είναι στον ειλεό σε > 50% των ασθενών.

Ενδιαφέρον είναι, ότι ενώ έχει αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης των NENs του λεπτού εντέρου, αυτά της σκωληκοειδούς μειώθηκαν από 31,8% των GEP-NENs το 1973 στο 12% το 1997 ⁴. Μια άλλη ανάλυση με 13,715 GEP-NENs από τις ΗΠΑ μεταξύ 1950 και 1999 διαπίστωσε παρόμοια ποσοστά ¹⁴.

Η διάμεση ηλικία στην διάγνωση των όγκων αυτών είναι 66 έτη, και το 52% των ασθενών είναι άνδρες ^{16 19} (Εικ. 10).

³ Η συχνότητα εμφάνισης (incidence, επίπτωση) δεν πρέπει να συγχέεται με τον επιπολασμό (prevalence, επικράτηση), που είναι η αναλογία των περιπτώσεων στον πληθυσμό σε δεδομένη χρονική στιγμή και όχι ο ρυθμός εμφάνισης νέων περιπτώσεων. Έτσι, η επίπτωση μεταδίδει πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ ο επιπολασμός δείχνει πόσο διαδεδομένη είναι η νόσος σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό μια χρονική περίοδο.

Incidence of Carcinoids (1973–1997)					
Site	1973 (per million)	1997 (per million)	PC	EAPC	P-value
All sites*	8.5	38.4	271%	+6.3%	<0.05
Stomach	0.2	1.7	463%	+9.4%	<0.05
Small intestine	1.9	8.1	176%	+4.3%	<0.05
Appendix	1.2	2.1	13%	+0.03%	NS
Colon	1.0	2.0	26%	+0.6%	NS
Rectum	0.4	4.2	856%	+11.1%	<0.05

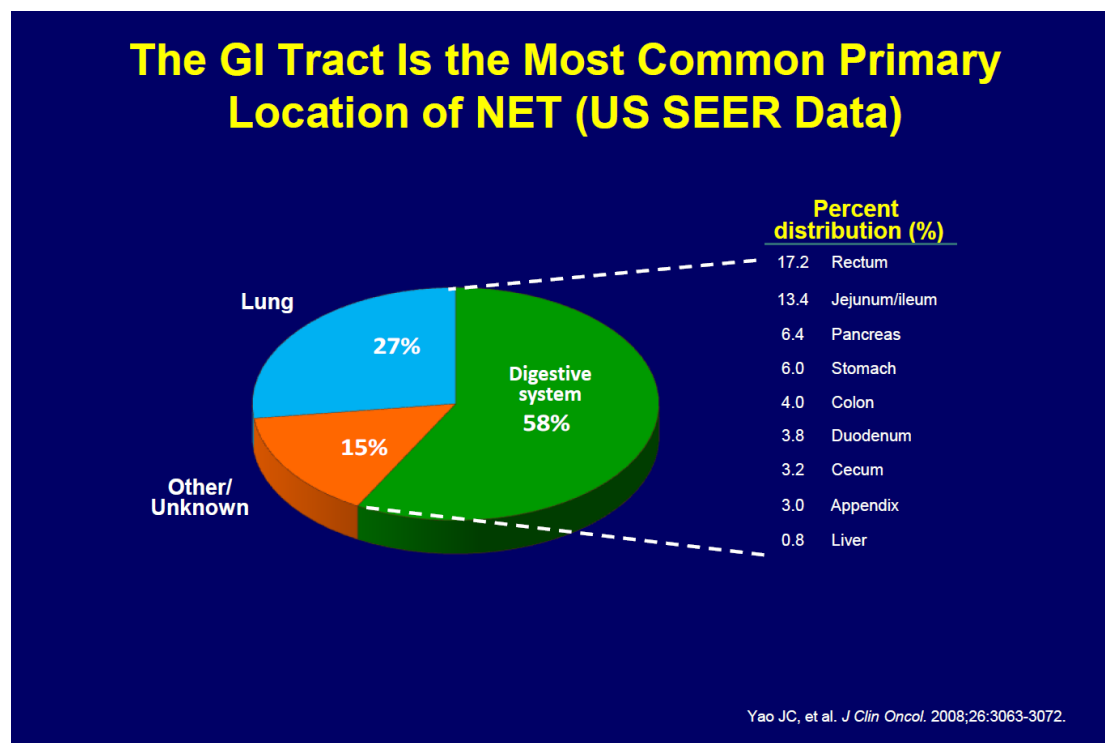
*All sites includes gastrointestinal and non-gastrointestinal carcinoid tumors.

PC, percent change as estimated from 1973 and 1997 values; EAPC, estimated annual percent change using weighted least squares technique.

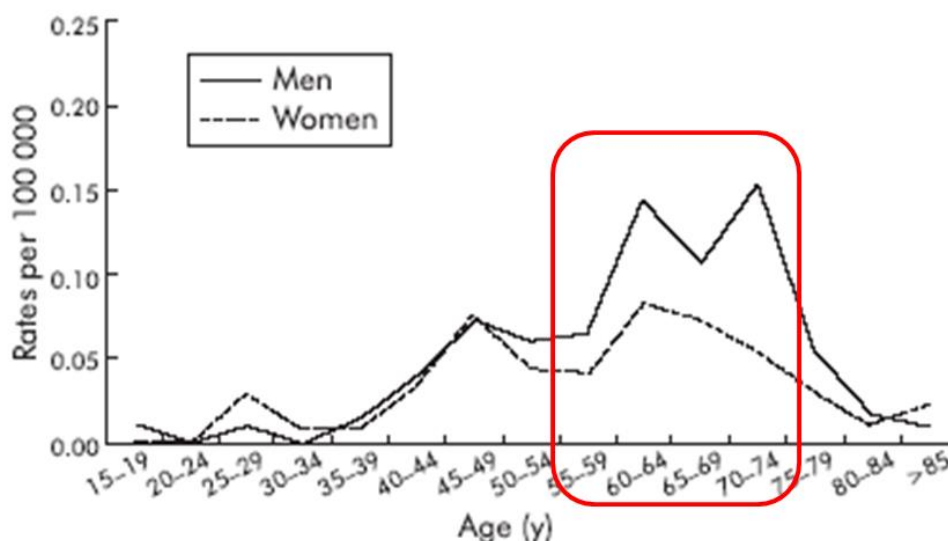
Incidence rates are per million and are age-adjusted to standard 2000 population.

Distribution of Gastrointestinal Carcinoids by Decade				
Site	All Years (1973–1997)	1973–1979	1980–1989	1990–1997
Stomach (<i>n</i> = 449)	7.2%	3.8%	6.4%	8.9%
Small intestine (<i>n</i> = 2778)	44.7%	44.9%	49.4%	41.9%
Appendix (<i>n</i> = 1040)	16.7%	31.8%	16.5%	12.0%
Colon (<i>n</i> = 661)	10.6%	10.1%	10.8%	10.7%
Rectum (<i>n</i> = 1217)	19.6%	8.1%	15.7%	25.4%
Other GI (<i>n</i> = 71)	1.2%	1.3%	1.1%	1.1%

Εικόνα 8: Η συχνότητα των GEP-NENs την περίοδο 1973-1977 στις ΗΠΑ. Από ⁴.



Εικόνα 9: Η σχετική συχνότητα των NENs του πεπτικού σε πιο πρόσφατη μελέτη. Τροποποιημένη από ¹.



Εικόνα 10: Η κατανομή των ηλικιών σε si-NENs.

Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι, κατά την διάγνωση, τα si-NENs έχουν απομεμακρυσμένη μεταστατική νόσο σε περίπου 30% των ασθενών και λεμφαδενική διασπορά στο 80%^{18, 20} (Εικ. 11). Ωστόσο, σε μια σειρά 603 χειρουργικών ασθενών με NENs λεπτού εντέρου, από ένα κέντρο μεγάλου όγκου περαστικών, οι Norlen et al. ανέφεραν ότι το 88% των ασθενών είχε μεταστατικούς μεσεντέριους λεμφαδένες και το 61% είχε ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης²¹. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε σφάλμα επιλογής (selection bias) μια και ήταν ασθενείς που χειρουργήθηκαν με μια πιο επιθετική προσέγγιση στη διάγνωση της νόσου¹⁶ όπως συμβαίνει συνήθως στα κέντρα αριστείας των NETs²²⁻²⁴.

Όμως λόγω της αργής ανάπτυξης των (είναι συνήθως G1 και πολύ λιγότερο G2), οι περισσότεροι ασθενείς με εντοπισμένα si-NENs (τοπική νόσος και λεμφαδένες), έχουν παρατεταμένη επιβίωση, με μια 5-ετή επιβίωση συνολικά 70–100%, ενώ αυτή είναι 35-60% σε ασθενείς που παρουσιάζουν απομεμακρυσμένες μεταστάσεις (κυρίως στο ήπαρ)^{21, 25, 26}.

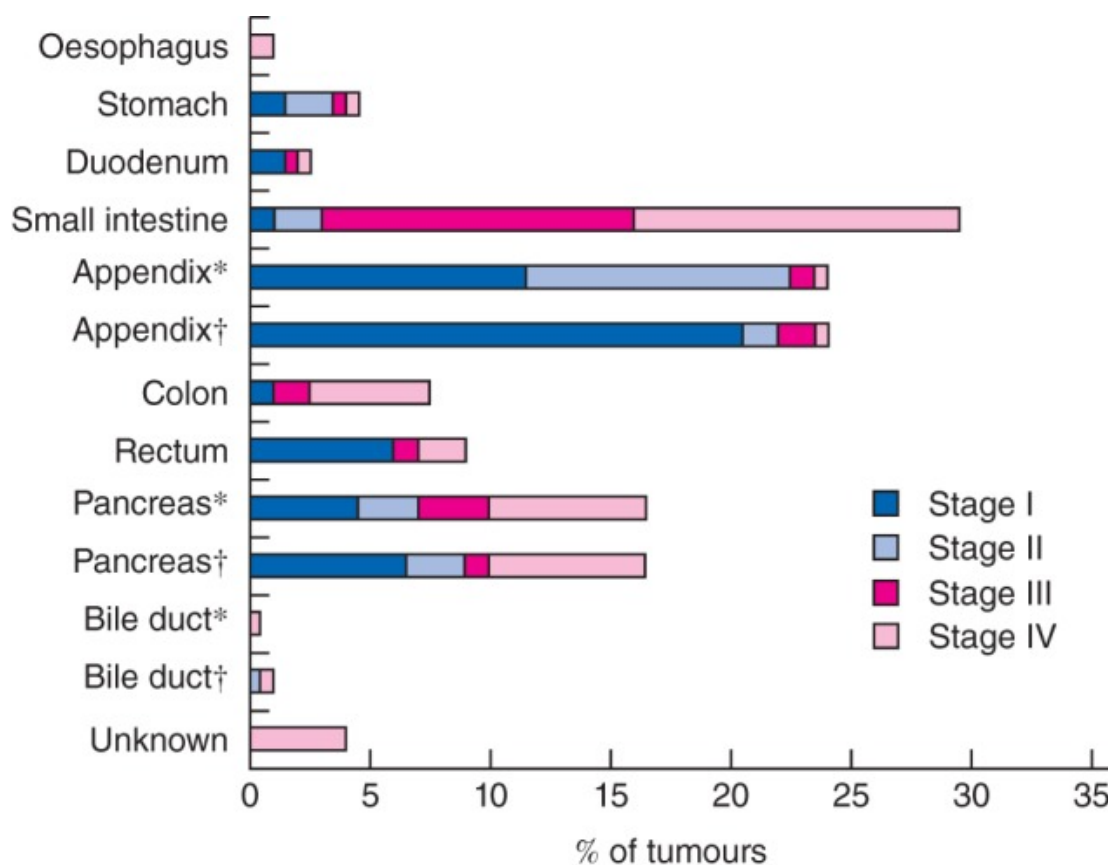
Τα “κακοήγη”⁴ si-NENs (με λεμφαδενικές και απομεμακρυσμένες μεταστάσεις) έχουν μια συχνότητα 0,29/100.000¹² και είναι το 20-50% των si-NENs ανάλογα με την μελέτη^{1, 26, 27}. Η “πραγματική” συχνότητα των si-NENs φαίνεται στις νεκροτομικές μελέτες και είναι πολύ υψηλότερη (8,34/100.000) και έτσι θεωρούμε ότι τα si-NENs μπορεί να είναι πολύ πιο συχνά και σε μικρές ηλικίες, αλλά δεν εκδηλώνονται κλινικά ώστε να διαγνωστούν κατά τη διάρκεια ζωής²⁸.

Τα NENs του λεπτού εντέρου και ειδικά του ειλεού αποτελούνται από κύτταρα EC που παράγουν **σεροτονίνη** (5-HT) και ονομάζονται «καρκινοειδή». Σε πολλές περιπτώσεις τα si-NENs διηθούν την μυϊκή στοιβάδα του εντερικού τοιχώματος ή επεκτείνονται και πέραν αυτής ή/και έχουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να αναπτύξουν **καρκινοειδές σύνδρομο**, το οποίο εκδηλώνεται με συμπτώματα εξάψεις (flushing) και διάρροια λόγω της παράκαμψης της ηπατικής κάθαρσης

⁴ Ποτέ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι όλα τα NETs είναι κακοήγη απλά δεν έχουν τον ίδιο βαθμό κακοηθείας. Η λεμφαδενική διασπορά και οι μεταστάσεις είναι βέβαια σημεία κακοηθείας.

της σεροτονίνης από την πυλαία κυκλοφορία (παράγεται πλέον και από τις μεταστάσεις)^{15, 29}.

Η ανάπτυξη του καρκινοειδούς συνδρόμου είναι συνάρτηση του συνολικού όγκου-μάζας και της έκτασης, των μεταστάσεων. Οι ασθενείς με το σύνδρομο έχουν σχεδόν όλοι ηπατικές μεταστάσεις και η ανάπτυξη του συνδρόμου είναι ασυνήθιστη με μικρές μεταστάσεις. Στο σύνδρομο, η φλεβική παροχέτευση από κάποιο μεταστατικό όγκο στο ήπαρ πηγαίνει κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία και παρακάμπτει την ηπατική αδρανοποίηση. Όγκοι που είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με καρκινοειδές σύνδρομο, σε περίπτωση απουσίας ηπατικών μεταστάσεων, είναι τα ωθηκικά τερατώματα και τα βρογχικά καρκινοειδή, που απελευθερώνουν mediators κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία και όχι στην πυλαία κυκλοφορία. Έτσι η παρουσία του συνδρόμου υποδηλοί μεταστάσεις και θεωρείται ότι η βασική βιοχημική αιτία είναι διαταραγμένη η δραστηριότητα μονοαμινοξειδάσης για απενεργοποίηση και κάθαρση των ουσιών αυτών¹⁹.



Εικόνα 11: Κατανομή των όγκων ανάλογα με το όργανο και σύμφωνα με το στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης.*⁵ †⁶. Από ²⁰.

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

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

Η βιολογία των si-NENs είναι διαφορετική από άλλα NENs της πεπτικής οδού, και χαρακτηρίζεται από ένα χαμηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού (η συντριπτική πλειοψηφία είναι G1 κυρίως και G2 πολύ λιγότερο), και πολύ συχνά είναι χωρίς συμπτώματα για χρόνια (όπως και αυτά της σκωληκοειδούς απόφυσης)¹⁸. Οι G3 όγκοι (NECs) είναι πολύ σπάνιοι, όπως είπαμε. Ωστόσο, αυτά τα G1 ή G2 si-NENs συχνά εντοπίζονται σε προχωρημένη στάδιο με περιοχική νόσο και απομακρυσμένες μεταστάσεις, και έτσι η διαδερμική βιοψία ήπατος είναι η πιο συχνή διαγνωστική παρέμβαση που κάνουμε για να θέσουμε την διάγνωση²⁴.

Τα NENs του λεπτού εντέρου έχουν μια υψηλότερη ροπή για μεταστάσεις σε τοπικούς λεμφαδένες και το ήπαρ από τα άλλα GEP-NENs, όπως τα aNENs, του στομάχου και του 12/λου που είναι πολύ πιο “καλοήγη”. Ωστόσο, οι ασθενείς έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής, καθώς οι όγκοι προχωρούν αργά σε σύγκριση με τα μεταστατικά NENs από άλλες θέσεις όπως αυτά του foregut ή hindgut⁵. Οι πιο συχνές θέσεις της μεταστατικής νόσου είναι το ήπαρ, ακολουθούμενο από το μεσεντέριο και το περιτόναιο. Άλλες μεταστατικές θέσεις είναι τα οστά, οι πνεύμονες, το ΚΝΣ, οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, οι ωοθήκες ο μαστός και το δέρμα¹⁶.

Αιτιοπαθογένεια και παράγοντες κινδύνου

Φαινοτυπικά τα νεοπλάσματα αυτά αποτελούνται από νευροενδοκρινικά κύτταρα, τα οποία, στο ΓΕΣ, βρίσκονται διάσπαρτα μέσα στο υποβλεννογόνιο χιτώνα. Αυτά τα κύτταρα παίρνουν το όνομά τους από την ικανότητά τους να εκφράζουν ορισμένες πρωτεΐνες που κλασικά αναλογούν στα νευρικά κύτταρα, όπως η συναπτοφυσίνη και η NSE (neuron-specific enolase), και επίσης για την ικανότητά τους να παράγουν ορμόνες, όπως σωματοστατίνη, ουσία P και αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο (VIP) κα.. Η διάχυτη φύση του ενδοκρινικού συστήματος υπονοεί ότι αυτοί οι όγκοι μπορούν να προέρχονται από πολλαπλές θέσεις¹³.

Η διαδικασία της ογκογένεσης των NETs δεν έχει ακόμη έχει διευκρινιστεί, ωστόσο, πρόσφατες σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει και μια καλή μικρή ανασκόπηση ειδικά για τα si-NENs είναι από τους Xavier, et al³⁰, για κάποιον που θα ήθελε να βρει περισσότερα στοιχεία.

Γενικά η αιτιολογία των NETs είναι άγνωστη, αλλά σίγουρα υπάρχουν κάποιες γενετικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών σε χρωμοσώματα όπως η απώλεια της ετερογένειας και αριθμητικές ανισορροπίες. Τα κληρονομικά σύνδρομα όπως το MEN1, η NF1, η οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerosis), το σύνδρομο von Hippel-Lindau όπως και η υπεργαστριναιμία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου όπως έχουμε ήδη αναφέρει στο γενικό μέρος των NETs αλλά όχι για τα si-NENs.

Αν και **δεν** υπάρχει καμία γνωστή προκαρκινική αλλοίωση ή κληρονομικό σύνδρομο που σχετίζεται με τα si-NENs, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι αυτά είναι συχνά πολλαπλά και αυτό είναι γνωστό από πολύ παλιά³¹ (Εικ. 12). Έχει επίσης έχει περιγραφεί μια οικογενής συσσωμάτωση (familial aggregation) σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών³²⁻³⁴. Παρά τις σημαντικές προσπάθειες καμία οριστική γενετική βάση για το φαινόμενο αυτό δεν έχει περιγραφεί.

Πρόσφατες σημαντικές προσπάθειες έδειξαν ότι οι συχνότερες γονιδιακές αλλοιώσεις είναι οι ημίζυγες διαγραφές που επηρεάζουν το χρωμόσωμα 18q³⁵. Σε μια άλλη μελέτη³⁶ παρατηρήθηκε ότι είχαμε συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο CDKN1B, σε 7

από 50 si-NENs που αναλύθηκαν, γεγονός που υποδηλώνει τον ρόλο του p27 ως ογκοκατασταλτικού γονιδίου στα si-NENs και ίσως από εδώ ξεκινά η ογκογένεση στα si-NENs³⁵ (Εικ. 13, 14).

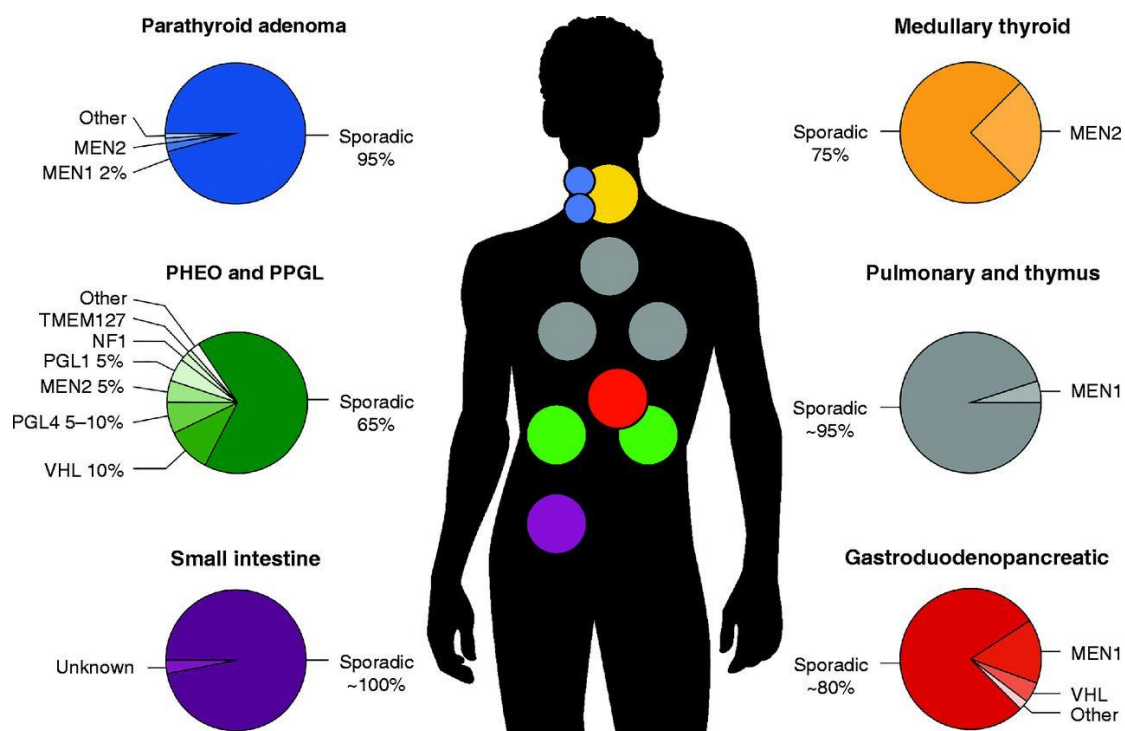
Η βασική βιολογική έρευνα έχει διευκρινίσει έναν τεράστιο αριθμό μηχανισμών που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την νεοπλασματική ανάπτυξη των GEP- NENs, παρόλο που πάρα πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Ένα σημαντικό ζήτημα είναι να βρεθεί ποιο είναι το πρόγραμμα οδήγησης της νεοπλασματικής ανάπτυξης (δηλαδή, τις μεταλλάξεις εκείνες που ξεκινούν και οδηγούν την κακοήγη νόσο).

Για να βελτιωθεί η διάγνωση η θεραπεία και η παρακολούθηση των ασθενών με GEP- NENs, θα είναι σημαντικό να επικεντρωθεί η έρευνα σε επιπλέον noncoding ή long- chain RNA αναλύσεις, να προσδιορίσει καλύτερα την επιγενετική (και τον κανονισμό αυτής), καθώς και να εντοπίσει τους παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος που ενεργοποιούνται και οδηγούν σε μια νεοπλασία σε ένα περιβάλλον κατασταλτικό του όγκου^{37, 38}.

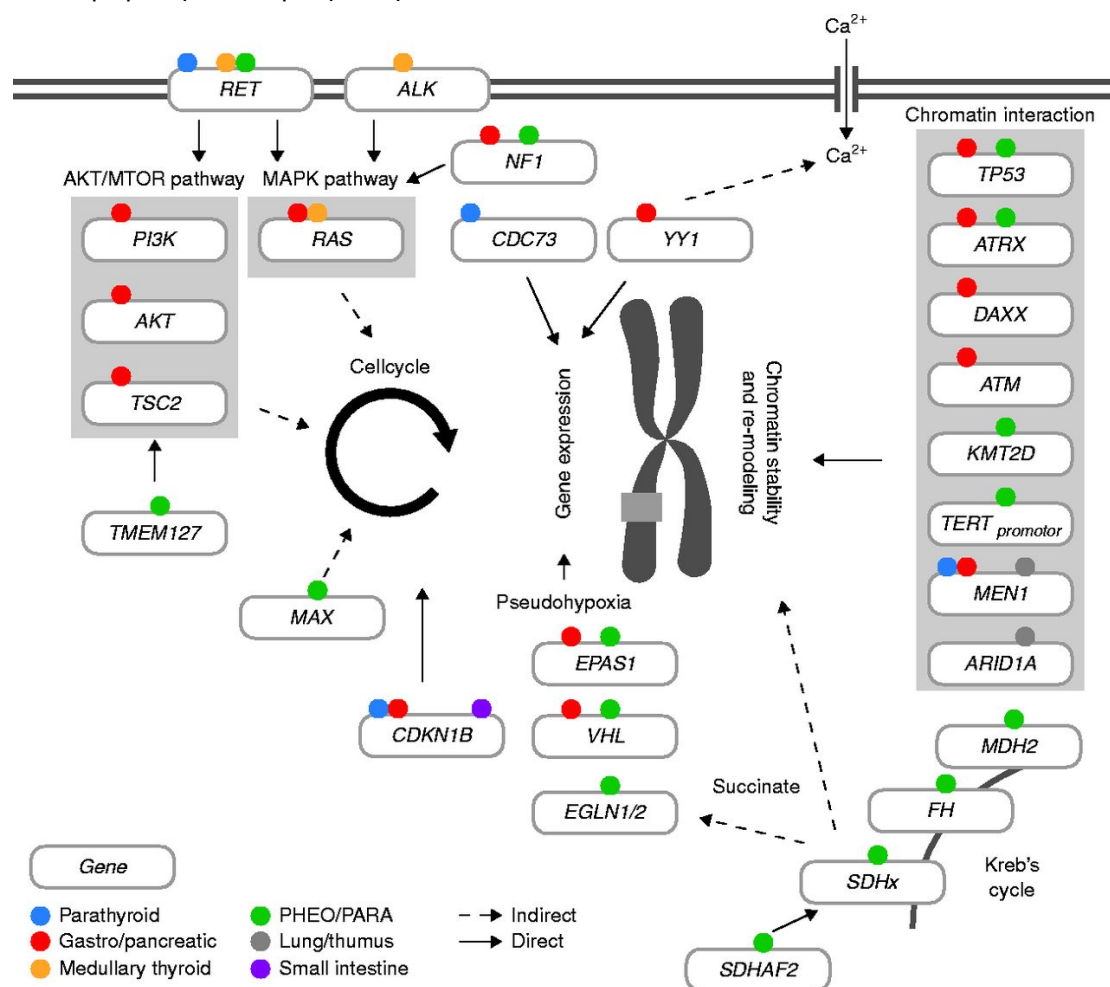
Τα GEP- NENs είναι ετερογενείς όγκοι που όχι μόνο έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά μεταξύ των υποκατηγοριών της νόσου, αλλά επίσης έχουν ετερογενή χαρακτηριστικά μεμονωμένων ασθενών και εντός του ίδιου όγκου. Επιπλέον, η ανάλυση των GEP- NENs με μοριακό προφίλ γίνεται ολοένα πιο συχνή.

Προς το παρόν, οι γενετικές αλλοιώσεις, πιστεύεται ότι έχουν σημασία στην λήψη αποφάσεων μετά από την αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής. Δεδομένου όμως ότι οι επανειλημμένες βιοψίες δεν είναι πάντα κλινικά εφικτές, η ανάπτυξη στρατηγικών για την μέτρηση μοριακών μεταβολών στο αίμα έχουν σημασία τόσο στην στρατηγική διαχείρισης όσο και στην ανάλυση της ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση³⁹. Τέτοιες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν αναλύσεις των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων και του κυκλοφορούντος RNA³⁷.

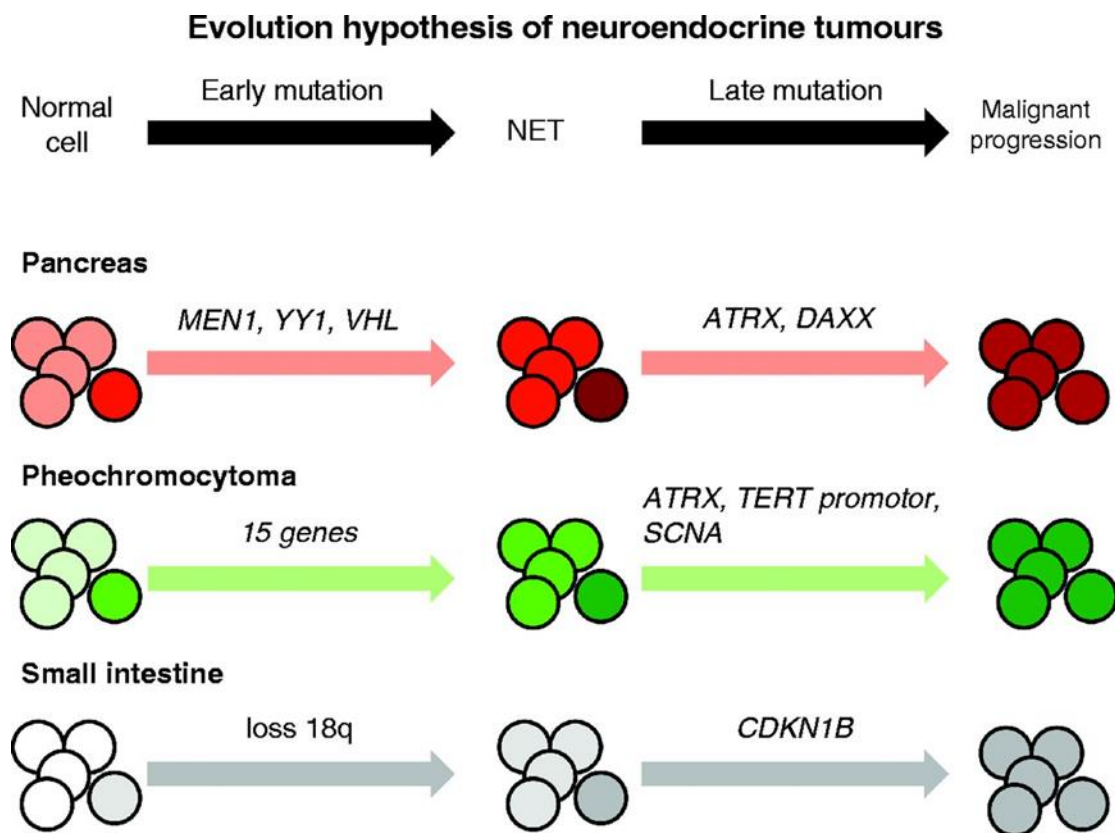
Η αναθεώρηση της ταξινόμησης της WHO του 2010 για τα GEP- NENs μέσω της ενσωμάτωσης των πληροφοριών από την σηματοδότηση και το μεταβολικό και μοριακό προφίλ των όγκων στα επόμενα χρόνια, μπορεί να επιτρέψει την ορθολογικό σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, η παραγωγή ενός μοριακού προφίλ και οι τεχνικές υγρής βιοψίας (liquid biopsy) αναμένεται να βελτιώσουν την πρόγνωση, την επιλογή της θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών και τελικά την έκβαση των ασθενών.



Εικόνα 12: Τα γονίδια με επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις σε NETs και η κατανομή τους ανάλογα με την ανατομική θέση του NET. Από ³⁵.



Εικόνα 13: Απλοποιημένη εικόνα των γονιδίων και των οδών που εμπλέκονται στην ογκογένεση των NETs. Από ³⁵.



Εικόνα 14: Θεωρία της εξέλιξης, με τα σχετικά γονίδια, στην ογκογένεση των NETs. Από ³⁵.

Κλινική εικόνα

Συνήθως, τα si-NENs έχουν μια ήπια και αργή πορεία, με λίγα και μη ειδικά συμπτώματα αρχικά. Μερικοί ασθενείς έχουν ήπια συμπτώματα για χρόνια, ή ακόμα και δεκαετίες, πριν από την διάγνωση ⁴⁰ και η φυσική του ιστορία είναι αυτή της εικόνας (Εικ. 15).

Αν και η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζεται με προχωρημένη νόσο (το 50-70% έχει λεμφαδενικές μεταστάσεις, το 25-50%, έχει απομετακρυσμένες μεταστάσεις) ^{1, 14, 41, 42}, η πρόγνωση είναι συχνά σχετικά ευνοϊκή, με μια συνολική 5-ετή επιβίωση 60-70% ^{1, 14, 41, 43} όπως έχουμε ήδη πει.

Ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα λόγω:

1. της θέσης του πρωτοπαθούς όγκου
2. του μεγέθους του όγκου
3. της μεταστατικής νόσου ή
4. λόγω ορμονικής έκκρισης που προκαλεί καρκινοειδές σύνδρομο που όμως είναι σπάνιο **πριν** αναπτυχθούν μεταστάσεις στο ήπαρ ¹³.

Αρχικά, τα NENs του λεπτού εντέρου είναι συνήθως ασυμπτωματικά ή εμφανίζουν ασαφή συμπτώματα από την κοιλιά, διότι αναπτύσσονται αργά εντός του εντερικού

τοιχώματος. Όταν σε ένα ασθενή με τέτοια συμπτώματα ο έλεγχος αποβεί αρνητικός, πρέπει να σκεφθούμε ένα GI-NEN και ειδικά si-NENs.

Το 20% των ασθενών περίπου μπορεί να αναπτύξουν καρκινοειδές σύνδρομο, ως αποτελέσματα απελευθέρωση της 5-HT (σεροτονίνη), της ισταμίνης ή των ταχυκινινών στη συστηματική κυκλοφορία με τα ακόλουθα σημεία/συμπτώματα:

1. δερματικές εξάψεις: χαρακτηριστικά στην κεφαλή και τον αυχένα
2. κοιλιακός άλγος
3. διάρροια: υδαρής, με αφρώδη ή ογκώδη κόπρανα
4. βρογχόσπασμος: με συριγμό ή άσθμα
5. καρδιακή νόσο (> 33% των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο): ανεπάρκεια (παλινδρόμηση) τριγλώχινος και πνευμονικής, στένωση πνευμονικής, ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας, καρδιακές αρρυθμίες.

Το κολλοειδές κοιλιακό άλγος, η διάρροια και οι εξάψεις είναι τα δύο πιο συχνά συμπτώματα των si-NENs^{5,7}. Ο πόνος στη συνέχεια επιδεινείται με κοιλιακή διάταση, ναυτία και εμέτους, διάρροια και απώλεια βάρους και οι ασθενείς μπορεί να έχουν έως και 30 κενώσεις την ημέρα, που συνοδεύονται από πόνο⁴⁴. Δυστυχώς, απειλείται η ζωή των ασθενών λόγω αφυδάτωσης, υπότασης, αρρυθμιών που μπορούν να αναπτυχθούν από πρώιμα συμπτώματα, όπως η διάρροια και οι εξάψεις⁴⁵.

Τελικά, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν απόφραξη λεπτού εντέρου, ισχαιμία ή και αιμορραγία¹⁶. Η εικόνα αυτή είναι συχνά αποτέλεσμα της μηχανικής του όγκου, σε σχέση με τον εντερικό αυλό, και των διηθημένων μεσεντερικών λεμφαδένων, που μπορεί να προκαλέσει μια δευτερογενή δεσμοπλαστική αντίδραση (Εικ. 16) και να οδηγήσει τελικά σε συστροφή του μεσεντερίου και εντερική ισχαιμία⁵. Τα συμπτώματα της μερικής εντερικής απόφραξης και/ή μεσεντερίου ισχαιμίας είναι συχνά δύσκολο να διακριθούν από τα γαστρεντερικά συμπτώματα των ασθενών με si-NENs με ή χωρίς καρκινοειδές σύνδρομο⁴⁶. Σε ένα 30-45% των ασθενών, η διάγνωση ενός NET λεπτού εντέρου γίνεται την στιγμή της ερευνητικής λαπαροτομίας για μια απόφραξη λεπτού εντέρου¹⁶.

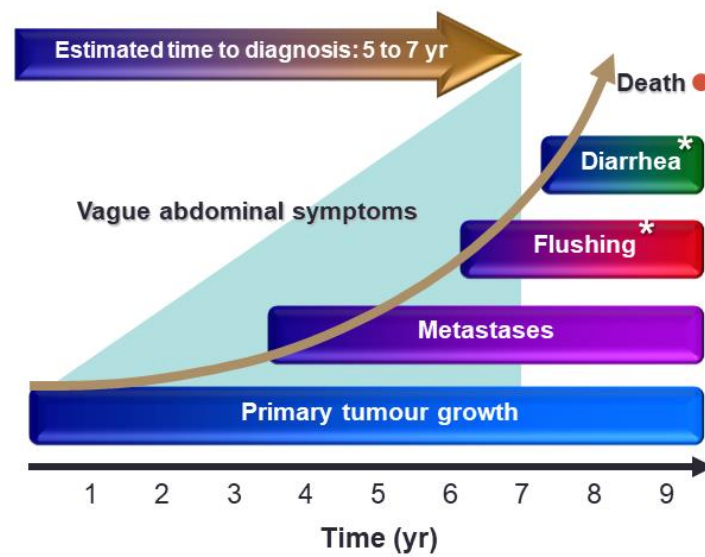
Τα ορμονικά συμπτώματα σχετίζονται με βιοενεργά πεπτίδια που παράγονται από τον όγκο (π.χ., η σεροτονίνη και ταχυκινίνες) που όμως μετατοβολίζονται από το ήπαρ σε τοπική νόσο όχι όμως όταν έχουμε μεταστάσεις λόγω παράκαμψης της πυλαίας κυκλοφορίας^{47,48}.

Εκτός από τα κυκλοφορικά και αποφρακτικά φαινόμενα, τα κυκλοφορούντα πεπτίδια μπορεί να προκαλέσουν ινωτική αντίδραση (είναι παράγοντες δημιουργίας δεσμοπλαστικής αντίδρασης), διεγείροντας ινοβλάστες για παραγωγή κολλαγόνου. Αυτό μπορεί να είναι ένα τοπικό φαινόμενο σε τοπικοπεριοχική νόσο, σε λεμφαδενικές μεταστάσεις, ή να είναι συστηματικό φαινόμενο και να προκαλέσει στένωση ή ανεπάρκεια της τριγλώχινος και των πνευμονικών βαλβίδων, με αποτέλεσμα δεξιά καρδιακή όπως βλέπουμε σε προχωρημένο καρκινοειδές σύνδρομο.

Έτσι ένα σημαντικό ποσοστό (20-30%) τα NENs του λεπτού εντέρου μπορεί να έχουν και να παρουσιαστούν με καρκινοειδές σύνδρομο που έχουμε ήδη περιγράψει λεπτομερώς αλλοχού αλλά κυρίως αποτελείται από **εξάψεις** (90%) (flushing)⁷, **διάρροια**

⁷ Στις εξάψεις (flush) δίνει έναυσμα το αλκοόλ και ειδικά το κόκκινο κρασί, τα πικάντικα τρόφιμα, τα τυριά (περιέχουν τυραμίνη), ο καφές (πλούσιος σε σεροτονίνη), η φυσική άσκηση και οι συναισθηματικές αλλαγές και πρέπει να μην συγχέονται με αυτές της εμμηνόπαυσης.

(70%), κυρίως **δεξιά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** (40%) σπάνια αριστερή, **τηλεαγγειεκτασίες** (25%) και **πνευμονικές επιπλοκές** με κυρίαρχο τον βρογχόσπασμο με συριγμό (15%)²⁴.



*Symptoms of carcinoid syndrome

Εικόνα 15: Η φυσική ιστορία των si-NETς. Από ⁴⁹.



Εικόνα 16: Η δεσμοπλαστική αντίδραση στο μεσεντέριο που οδηγεί σε συστροφή του εντέρου και ισχαιμία.

Διάγνωση

Βιοχημικές εξετάσεις

Τα NENs του λεπτού εντέρου παράγουν τόσο λειτουργικές ορμόνες, όσο και μη λειτουργικές ουσίες, που απελευθερώνονται από τα εκκριτικά κοκκία των κυττάρων του όγκου. Αυτές οι ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοχημικοί δείκτες για να βοηθήσουν στη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών με τέτοιους όγκους.

Τα NENs του λεπτού εντέρου και ειδικά του ειλεού αποτελούνται από κύτταρα EC που παράγουν **σεροτονίνη** (καρκινοειδή). Περίπου το 90% της συνολικής σεροτονίνης (5-hydroxytryptamine, 5-HT) του ανθρώπινου σώματος βρίσκεται στα enterochromaffin κύτταρα (Kulchitsky κύτταρα ή NE κύτταρα) του ΓΕΣ, όπου χρησιμοποιείται για να ρυθμίζει τις κινήσεις του εντέρου ⁵⁰. Η σεροτονίνη εκκρίνεται ενδοαυλικά και ενδοτοιχωματικά, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψης της από τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια με συνέπεια ενεργοποίηση, μετά από διέγερση των μυεντερικών νευρώνων, και εν τέλει αύξηση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα ⁵¹.

Ο μεταβολίτης της σεροτονίνης στα ούρα, το 5-HIAA (5-υδροξυϊνδολοξικό οξύ), είναι χρήσιμος για την διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NENs του λεπτού εντέρου. Η μέτρηση του 5-HIAA σε ένα δείγμα ούρων 24-hr που συλλέγονται σύμφωνα με

αυστηρούς διαιτητικούς περιορισμούς, έχει ευαισθησία 73% για την εντοπισμένη νόσο και 100% για τη μεταστατική νόσο. Έχει ειδικότητα 100% για την παρουσία καρκινοειδούς στο έντερο αλλά είναι λιγότερο χρήσιμο για NENs του foregut και hindgut, όμως αυτά παράγουν σπάνια σεροτονίνη^{16,52}. Αν και τα φυσιολογικά όρια φυσιολικών τιμών διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο, το φυσιολογικό εύρος τιμών 5-HIAA σε ούρα 24-hr είναι μεταξύ 2 και 15 mg/ημέρα. Ορισμένα φάρμακα όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs, κυρίως αντικαταθλιπτικά)⁸, οι τροφές πλούσιες σε τρυπτοφάνη⁹ (συνεπώς πρέπει να αποφεύγονται τουλάχιστον για 48 hr πριν από την μέτρηση) (Εικ. 17) και σύνδρομα δυσσαπορρόφησης, όπως η κοιλιοκάκη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα 5-HIAA στα ούρα 24-hr και να δώσουν ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο μπορεί να έχουν επίπεδα μεγαλύτερη από 100 mg/ημέρα^{5,53}.

Όταν οι τιμές 5-HIAA στα ούρα είναι αμφίβολες ή οριακές, τα επίπεδα της σεροτονίνης στο ολικό αίμα μπορεί να είναι χρήσιμα για να τεθεί η διάγνωση. Το εύρος των φυσιολογικών τιμών σεροτονίνης στο ολικό αίμα, μετά από νηστεία ειδική για σεροτονίνη, ποικίλλει μεταξύ 71-310 ng/ml και μπορεί να είναι εξαιρετικά αυξημένα σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, με τιμές τόσο υψηλές όσο 790-4,500 ng/ml⁵⁴. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της σεροτονίνης στις αναλύσεις αίματος δεν έχουν καθιερωθεί, και ενδέχεται να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω της απελευθέρωσης της σεροτονίνης των αιμοπεταλίων⁵.

Άλλοι δείκτες παρουσίας NENs λεπτού εντέρου είναι η χρωμογρανίνη Α (CgA) όπως και σε όλα τα GEP-NETs⁵. Η CgA είναι ένας ευαίσθητος, αλλά όχι ειδικός δείκτης, για τα NENs του λεπτού εντέρου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της χρωμογρανίνης Α εξαρτώνται από την καθορισμένη cut-off τιμή και έτσι ένα επίπεδο μεγαλύτερο από 32 U/L έχει μια ευαισθησία 75% και ειδικότητα 84%. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χρωμογρανίνης Α και του μεγέθους του όγκου, και ένα επίπεδο μεγαλύτερο από 5.000 g/L είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης, πτωχής συνολικής επιβίωσης^{55,56}. Υψηλά επίπεδα CgA και διάχυτη καρκινωμάτωση συνδέονται με μικρότερη επιβίωση⁵⁶.

Ψευδώς θετικά επίπεδα χρωμογρανίνης Α μπορεί να έχουμε όπως ήδη έχουμε αναφέρει σε ατροφική γαστρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) κα^{57,58}. Η χρωμογρανίνη Α χρησιμοποιείται κυρίως ως καρκινικός δείκτης σε ασθενείς με ένα γνωστό NET, πάρα για την διάγνωση (screening test) λόγω της χαμηλής ειδικότητας. Τα επίπεδα της μπορεί να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της προόδου της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία, και την παρακολούθηση για υποτροπή (follow up) μετά θεραπεία⁵⁹.

Διάφορες άλλες εκκριτικές πρωτεΐνες έχουν προταθεί και μελετηθεί ως πιθανοί χρήσιμοι καρκινικοί δείκτες για τα NENs του λεπτού εντέρου όπως η NSE (neuron specific enolase), η ουσία P, η νευροκινίνη Α και η παγκρεαστατίνη⁶⁰⁻⁶². Αν και μερικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι αλλαγές σε αυτούς τους καρκινικούς δείκτες συσχετίζονται με την

⁸ Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro, Ciprallex), Paroxetine (Paxil, Seroxat), Fluoxetine (Prozac), Fluvoxamine (Luvox), Sertraline (Zoloft, Lustral).

⁹ Τρόφιμα που πρέπει να αποφεύγονται για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την εξέταση και κατά την διάρκεια αυτής: Αυγά, τυρί, ανανάς, σολωμός, παράγωγα σόγιας, γαλοπούλα, λιναρόσπορος, μπανάνες, αβοκάντο, σπανάκι, βρώμη, σπαράγγια, κοτόπουλο, πεπόνι, μελιτζάνα, δαμάσκηνα, ντομάτες, καρύδια, ακτινίδιο, γκρέιπφρουτ, κα. (Εικ. 17)

ανταπόκριση στη θεραπεία, εξέλιξη του όγκου ή επανεμφάνιση του, η χρωμογραφίνη Α εξακολουθεί να παραμένει ο πιο ευαίσθητος δείκτης^{62, 63}.

Foods and Beverages	Medications
Alcoholic beverages	Phenacetin
Banana	Cough and cold remedies containing expectorants
Black walnuts	Muscle relaxants: methocarbamol
Butternuts	Phenothiazines
English walnuts	Chlorpromazine
Kiwi	Prochlorperazine,
Mockernut	Promethazine, etc
Nuts	Methanamines
Pecans	
Pineapple	
Plantain	
Plums	
Shagbark	
Tomatoes	

Εικόνα 17: Τροφές που πρέπει να αποφεύγονται κατά την συλλογή ούρων 24/ώρου για 5-HIAA. Από⁶⁴.

Ενδοσκόπηση και απεικονιστικές εξετάσεις

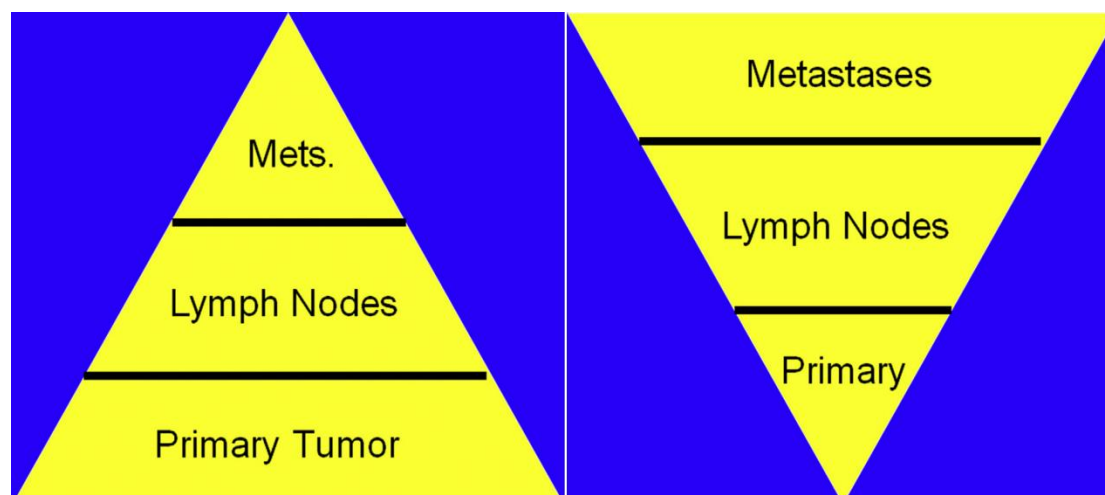
Οι περισσότεροι γιατροί σε όλο τον κόσμο εκπαιδεύονται στην θεραπεία του καρκίνου με ένα πρότυπο. Αυτό το πρότυπο μπορεί να αναπαρασταθεί ως πυραμίδα (Εικ. 18). Ο πρωτοπαθής όγκος, εκπροσωπείται από το κάτω επίπεδο της πυραμίδας. Ο πρωτοπαθής όγκος αυξάνεται σε σημαντικό μέγεθος πριν εξαπλωθεί στο επόμενο επίπεδο, που είναι οι λεμφαδένες. Έτσι το μέγεθος των λεμφαδενικών μεταστάσεων αναμένεται να παραμείνει μικρότερο από εκείνο του πρωτοπαθούς όγκου. Πρέπει να υπάρχει ένα μεγάλος πρωτοπαθής όγκος και ένας μεγάλος αριθμός θετικών λεμφαδένων συνήθως πριν η νόσος, μεταβεί στο επόμενο επίπεδο, που είναι η ανάπτυξη των απομακρυσμένων μεταστάσεων, που εδώ εκπροσωπείται από την κορυφή της πυραμίδας. Αυτό είναι η βάση σταδιοποίησης του συστήματος TNM. Έτσι, όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν μεταστατική νόσο, αναμένουμε μεγάλο πρωτοπαθή όγκο που να είναι εύκολα ανιχνεύσιμος στην φυσική εξέταση, ή στις απεικονίσεις και την ενδοσκόπηση. Στις ασυνήθεις περιπτώσεις όταν δεν βρούμε τον πρωτοπαθή όγκο μιλάμε ότι έχουμε ένα μη ανιχνεύσιμο πρωτοπαθή όγκο (occult) και είναι μάλλον απίθανο να βρεθεί ποτέ (CUP, cancer of unknown primary).

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι και ειδικά τα si-NENs, ακολουθούν ένα διαφορετικό πρότυπο, που αντιπροσωπεύεται από μια ανάποδη πυραμίδα (Εικ. 18). Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζονται με πολυάριθμες ηπατικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις (Εικ. 19). Οι απεικονιστικές αναζητήσεις για εύρεση του πρωτοπαθούς όγκου αναδεικνύουν συνήθως μια μεγάλη μάζα από λεμφαδενικές μεταστάσεις στην ρίζα του μεσεντερίου και κυρίως μια εξαιρετικά έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση (Εικ. 16, 20 και 21), εκπροσωπούμενη από το μεσαίο στρώμα της πυραμίδας. Ειρωνικά, ο πρωτοπαθής όγκος που παράγει μια τέτοια ογκώδη μεταστατική νόσο του ήπατος εξακολουθεί να είναι τόσο μικρός (Εικ. 22), εκπροσωπούμενος από την βάση της ανάποδης πυραμίδας, και έτσι διαφεύγει της ανίχνευσης σχεδόν σε όλες τις εξετάσεις. Όταν η αναζήτηση αποτυγχάνει να βρει τον πρωτοπαθή όγκο, σύμφωνα με το TNM πρότυπο, τότε ο όγκος θεωρείται occult, ενώ με το νευροενδοκρινές πρότυπο, ξέρουμε ότι είναι μικρός και ότι με υπομονή και επίμονη θα βρεθεί (στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων) και κυρίως θα είναι ένα si-NEN.

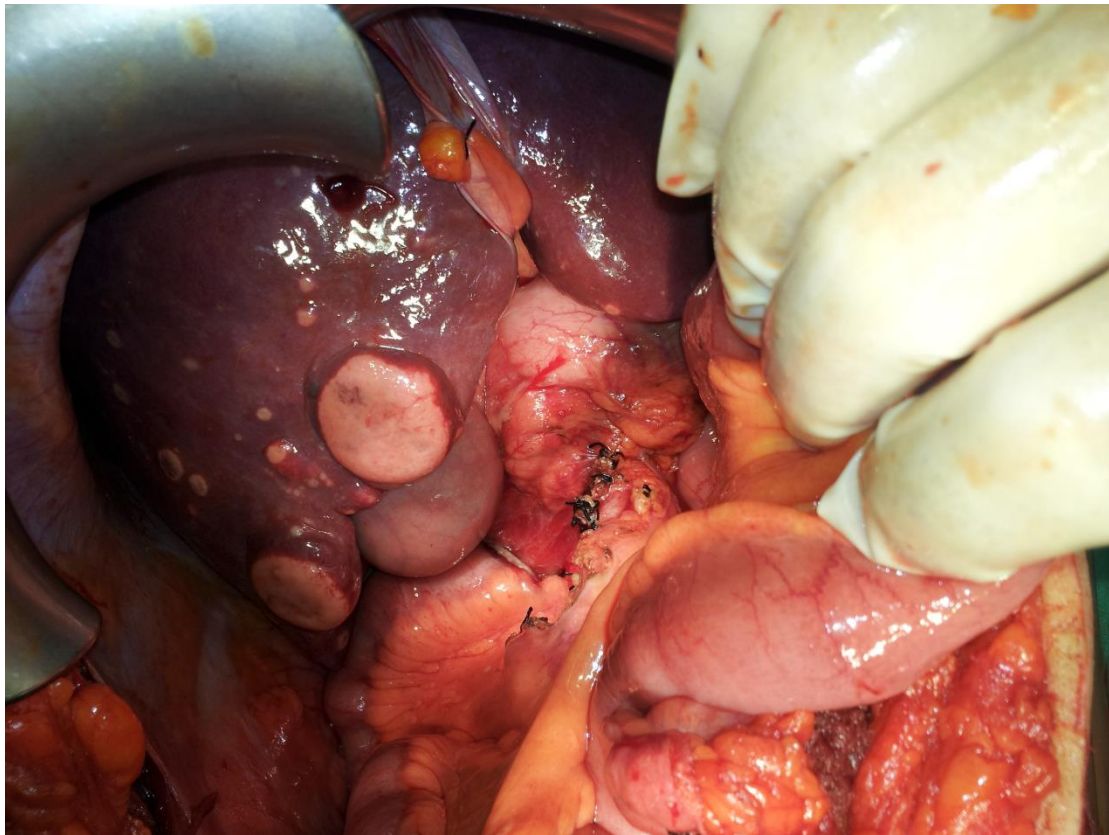
Τα NENs του λεπτού εντέρου είναι συχνά μικρά σε μέγεθος και επομένως δύσκολο να προσδιοριστούν σε απεικονιστικές μελέτες. Οι βλάβες εντοπίζονται συχνότερα μετά από μελέτες απεικόνισης, όταν υπάρχει μεταστατική συμμετοχή στο μεσεντέριο ή το ήπαρ¹⁶.

Φυσικά οι ενδοσκοπικές εξετάσεις όπως η ενδοσκόπηση του λεπτού εντέρου και η ενδοσκοπική κάψουλα είναι πάντα στην πρώτη γραμμή της διάγνωσης, αλλά δυστυχώς δεν έχουν την προσδοκώμενη ευαισθησία και ειδικότητα⁶⁵⁻⁷². Σε ασθενείς με si-NEN ανευρίσκουμε συχνότερα και νεοπλάσματα του παχέος εντέρου όπως έχουμε ήδη αναφέρει, συνεπώς η κολονοσκόπηση πρέπει να συμπεριληφθεί στον προεγχειρητικό έλεγχο⁷³.

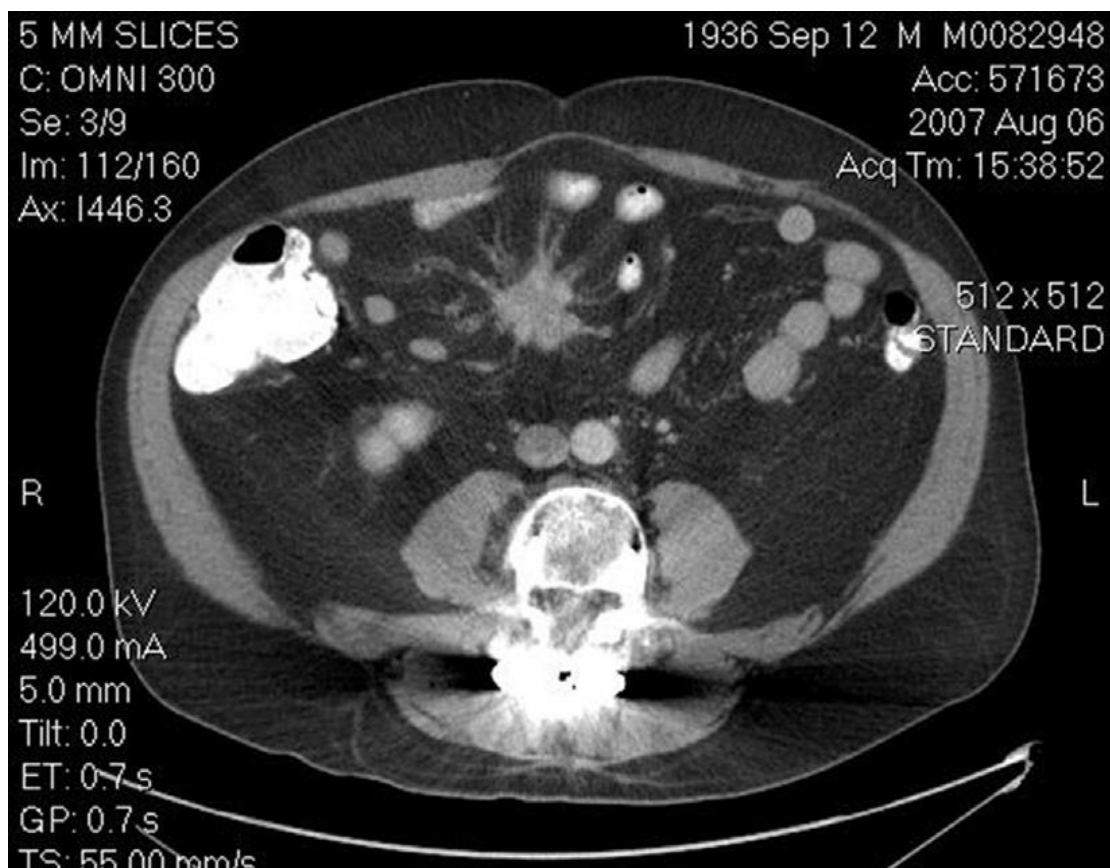
Η διάγνωση των si-NENs, έχει βελτιωθεί με την έλευση της ενδοσκοπικής κάψουλας (video capsule endoscopy, VCE) και με την εντεροσκόπηση με διπλό μπαλόνι (double-balloon enteroscopy, DBE). Οι δυο αυτές μέθοδοι (VCE και DBE) μπορεί να είναι συμπληρωματικές και έχουν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια και ευαισθησία⁷¹. Ο αριθμός των ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη λόγω “work-up bias” που παρατηρείται στην πλειοψηφία των μελετών, όμως φαίνεται να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές μέθοδοι, χρήσιμες στη διάγνωση των NENs του λεπτού εντέρου (Εικ. 23, 24).



Εικόνα 18: Τα κλασσικό πυραμδικό TNM πρότυπο αριστερά, και δεξιά το Νευροενδοκρινές πυραμδικό πρότυπο. Από ⁷⁴.



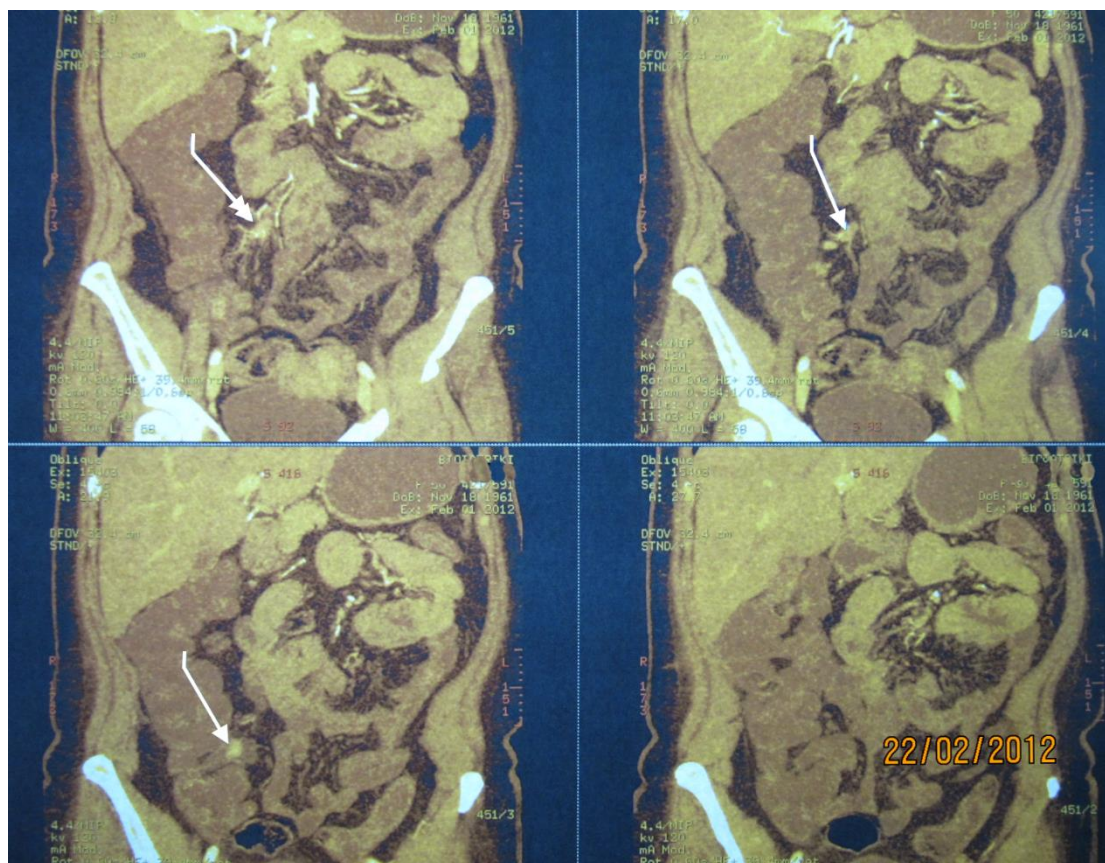
Εικόνα 19: Πολυάριθμες ηπατικές μεταστάσεις σε έναν ασθενή με NET λεπτού εντέρου που υπεβλήθη σε δεξιά ημικολεκτομή μόνον.



Εικόνα 20: ΑΤ με τα κλασικά ευρήματα μιας μάζας μεσεντερίων λεμφαδένων και κυρίως δεσμοπλαστική αντίδραση στη ρίζα του το μεσεντερίου. Από ⁷⁴.



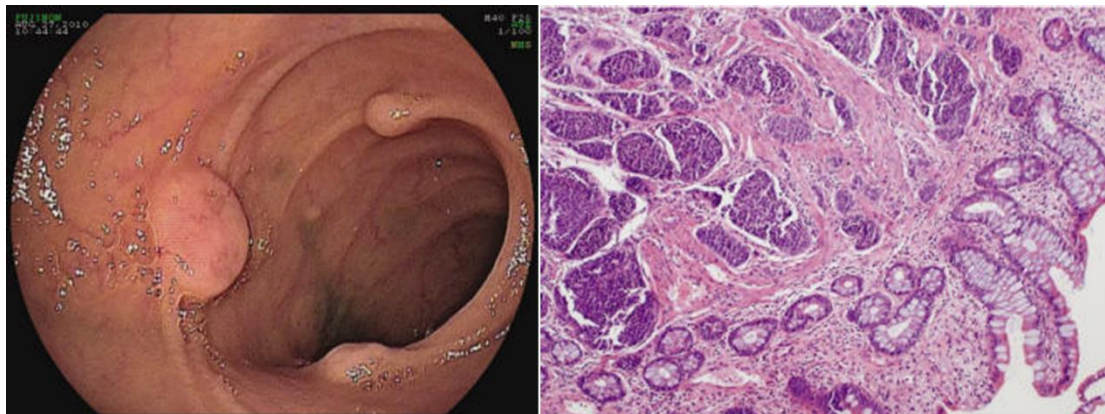
Εικόνα 21: Μεγάλη λεμφαδενική μάζα στη ρίζα του μεσεντερίου σε έναν ασθενή με νευροενδοκρινή όγκου του λεπτού εντέρου. Από ⁷⁴.



Εικόνα 22: Μαγνητική εντερογραφία ασθενούς με NET τελικού ειλεού (λευκά βέλη).



Εικόνα 23: Ενδοσκοπική εμφάνιση του ενός si-NEN. Η DBE (Double-balloon enteroscopy) μας δίνει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη λήψη δειγμάτων ιστού. Η εξέταση είναι ακόμη πολύ δύσκολη στην Ελλάδα λόγω έλλειψης εμπειρίας και κοστίζει αρκετά. Από ⁷¹.



Εικόνα 24: Πολυποειδείς βλάβες τελικού ειλεού με DBE (Double-balloon enteroscopy), που η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι πρόκειται περί πολυεστιακού NET του λεπτού εντέρου G1 (καρκινοειδής) (HE, μεγέθυνση x 400). Από ⁷⁵.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι ⁵:

1. η AT (CT),
2. η μαγνητική τομογραφία (MRI)
3. το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS) και τέλος

4. η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

AT

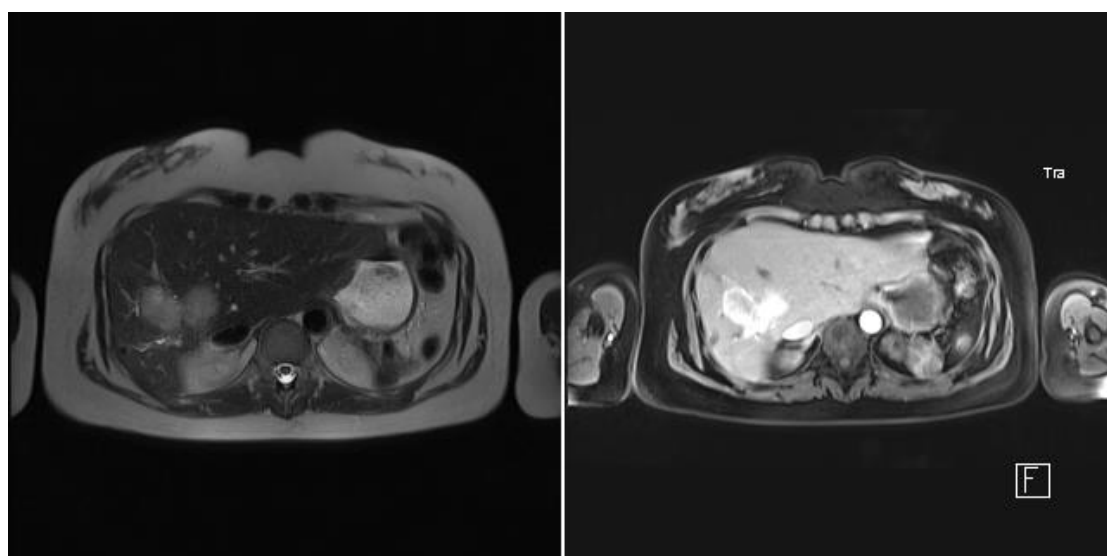
Τα NENs του λεπτού εντέρου διηθούν το μεσεντέριο και μεθίστανται στους λεμφαδένες αυτού και έτσι οι μεσεντερικές μάζες αξιολογούνται καλύτερα με την AT, που μπορεί να αναδείξει την πυκνή εξαιρετικά δεσμοπλαστική ίνωση, που συχνά στραγγαλίζει το λεπτό έντερο. Επιπλέον, η AT βοηθά στην αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητας με την απεικόνιση των μεγάλων μεσεντερικών αγγείων και τη σχέση τους με τον όγκο (Εικ. 16, 20) ^{5, 16}. Η AT-εντερογραφία επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό του όγκου στο λεπτό έντερο όταν αυτός δεν αναγνωρίζεται με την AT ή με άλλες ενδοσκοπικές μεθόδους όπως η κάψουλα ⁷⁶. Η τριπλής φάσης AT προτιμάται από πολλούς και ειδικά μη χειρουργούς, για την αξιολόγηση των ηπατικών μεταστάσεων, μια και αυτές είναι αγγειοβριθείς και ως εκ τούτου, παρουσιάζουν υπεραγγείωση κατά την πρώιμη αρτηριακή φάση και ταχεία έκλυση κατά την πυλαία φλεβική φάση ⁷⁷ (Εικ. 25).

MRI

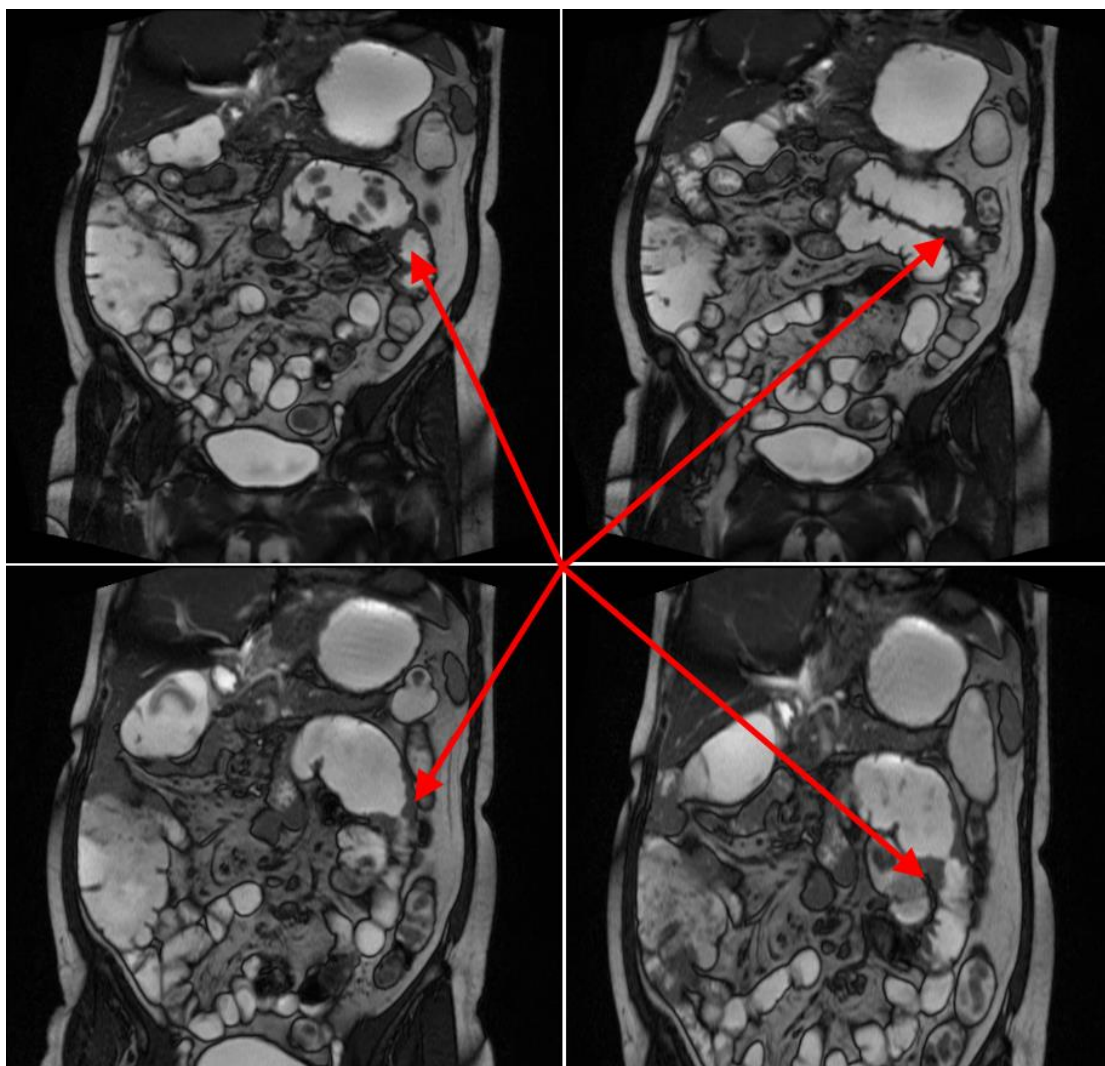
Η MRI μπορεί να οριοθετήσει και να ανιχνεύσει τις μεταστάσεις του ήπατος καλύτερα από κάθε άλλη εξέταση. Σε μια σειρά ασθενών με μεταστατικά NENs λεπτού εντέρου, η MRI ήταν σε θέση να ανιχνεύσει, περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις από την AT ή το SRS και επιπλέον, MRI έχει την ικανότητα να εντοπίζει ηπατικές βλάβες κάτω των 10 mm, γεγονός που μας δίνει κυρίαρχο όφελος στον σχεδιασμό μιας θεραπευτικής είτε κυτταρομειωτικής ηπατικής χειρουργικής επέμβασης ^{77, 78} (Εικ. 26). Η MR-εντερογραφία είναι επίσης μια πολύ ειδική εξέταση με μεγάλη ευαισθησία για την διάγνωση ειδικά των μικρών NENs του λεπτού εντέρου ⁷⁹ (Εικ. 22, 27).



Εικόνα 25: AT ασθενούς με MNH από si-NEN.



Εικόνα 26: MRI άλλου ασθενούς με την ίδια νόσο με si-NEN.



Εικόνα 27: Μαγνητική εντερογραφία ασθενούς με NET της αρχής του ειλεού (κόκκινα βέλη).

SRS

Τα NETs εκφράζουν, μεταβλητά, υποδοχείς σωματοστατίνης στο 60-100% αυτών, και το 85% αυτών περίπου, είναι SSTR-2¹¹.

Τα NENs του λεπτού εντέρου συχνά εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR), που συνδέονται με την οκτρεοτίδη και τα ανάλογα της, και έτσι μπορεί να είναι θετικά στο SRS (π.χ. OctreoScan) που επιτρέπει την ανίχνευση ενεργών βλαβών σε όλο το σώμα (Εικ. 28, 29). Η ευαισθησία του SRS έχει αναφερθεί να είναι μεγαλύτερη από 90%^{5, 16}. Αυτή η απεικόνιση με SRS, αν είναι θετική παρέχει επίσης χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το καθεστώς υποδοχέων σωματοστατίνης του όγκου για να προσδιορίσουμε εάν ο ασθενής είναι επιλέξιμος για θεραπεία με ραδιενεργά ανάλογα σωματοστατίνης (PRRT)⁸⁰. Βελτιώσεις στην αξονική και μαγνητική τομογραφία έχουν οδηγήσει σε μείωση της χρήσης του SRS στην διερεύνηση των NENs του λεπτού εντέρου (ανίχνευση πρωτοπαθούς εστίας) μια και η ευαισθησία των NENs του λεπτού εντέρου, είναι πολύ μικρότερη στα SRS⁸¹.

PET

Σήμερα όπως έχουμε ήδη αναφέρει αλλαχού στο κεφάλαιο των GI-NENs, υπάρχουν και πιο νέες υβριδικές τεχνικές όπως το SSTR-PET (somatostatin receptor (SSTR) positron emission tomography). Η SSTR ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, ή ^{68}Ga -DOTATOC, ή ^{68}Ga -DOTANOC παρουσιάζουν υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση νευροενδοκρινικών μεταστάσεων του ήπατος (82-100% και 67-100%, αντίστοιχα) και εξωηπατικών μεταστάσεων (85-96% και 67-90%, αντίστοιχα) σε G1/G2 NETs^{11, 82-84}. Έτσι η ^{68}Ga -somatostatin receptor PET/CT μπορεί να εντοπίσει βλάβες που δεν ανιχνεύονται με την AT ή την MRI έως και στο 67% των περιπτώσεων, και να βοηθήσει στην επιλογή των καταλλήλων ασθενών για θεραπευτική ηπατική χειρουργική επέμβαση^{11, 84}. Η κλινική ανίχνευση μικρών (< 1 cm) οστικών βλαβών που συχνά εντοπίζει η μέθοδος είναι ασαφής. Ως εκ τούτου, η SRS εξέταση επιλογής για G1/G2 NENs που μας βοηθά στην εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας των ηπατικών μεταστάσεων και στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με PRRT και γενικά να αλλάξει το πλάνο θεραπείας σε ασθενείς με G1/G2 όγκους μέχρι και στο 40%⁸⁴, είναι η ^{68}Ga -somatostatin receptor PET/CT. Η τεχνική SSTR PET/CT είναι σαφέστατα καλύτερη από το απλό SRS (OctreoScan, Tekrotyde) και πρέπει να χρησιμοποιείται όπου υπάρχει^{78, 85} (Εικ. 29, 30, 31, 32), και στην Ελλάδα ελπίζουμε να έχουμε την εξέταση σύντομα (μήνες).

Νέες καινοτομίες όπως το SSTR PET/MRI, και νέοι ραδιοσημασμένοι ανταγωνιστές SSTR και αγωνιστές glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R), θα μπορούσαν να βελτιώσουν περαιτέρω την απεικόνιση όλων των GEP-NETs⁷⁸. Τα πλεονεκτήματά τους περιλαμβάνουν, βελτιωμένη χωρική ανάλυση πέρα από την AT και το SRS, και βελτιωμένη ευαισθησία για την ανίχνευση μικρών βλαβών. Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται όμως, δεν είναι παντού ακόμα ευρέως διαθέσιμα, και περιλαμβάνουν ^{18}F -dihydroxyphenylalanine (^{18}F -DOPA), ^{11}C -5-hydroxytryptophan (^{11}C -5-HTP)¹⁰, και ^{68}Ga -DOTATOC. Λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας των ραδιοφαρμάκων αυτών, γενικά χρησιμοποιούνται μόνο όταν οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές είναι ανεπιτυχείς και φυσικά στην Ελλάδα δεν έχουμε ακόμα αυτές τις δυνατότητες.

Η FDG θετικότητα στο απλό PET CT (SRS και SSTR PET/CT με ^{18}F -deoxyglucose (^{18}F -FDG PET/CT), σχετίζεται με πρώιμη υποτροπή του όγκου και με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει τη χρήση του FDG-PET ως μια μέθοδο για τον εντοπισμό όγκων με ένα υψηλότερο κακόηθες δυναμικό (NENs με σχετικά υψηλό Ki-67)^{30, 85-87} μια δεν απεικονίζουν καλά, καλά διαφοροποιημένα GEP-NENs (G1/G2) και μεταστάσεις ήπατος. Έτσι, η κλασική FDG-PET CT **δεν** χρησιμοποιείται συνήθως μια και αναδεικνύει πτωχά διαφοροποιημένα (high grade NENs, G3) (η FDG συσσωρεύεται μόνο σε αυτούς)^{80, 88}, (Εικ. 30).

Για την ώρα, το SRS με ^{111}In -pentetreotide (OctreoScan)© και το SRS με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC (Tekrotyde)© (Εικ. 33), παραμένουν οι πιο ευρέως διαθέσιμες τεχνικές για την αξιολόγηση της έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης όγκων και για να αξιολογηθεί ένας ασθενής για θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης ή PRRT⁸⁵ (Theranostics)¹¹, αλλά

¹⁰ Η διαθεσιμότητα του ^{11}C -5-HTP είναι περιορισμένη παγκοσμίως. Ωστόσο, η χρήση του είναι προτιμότερο από το ^{18}F -DOPA σε ασθενείς με pNENs.

¹¹ Ο όρος «theranostics» επινοήθηκε για να καθορίσει τις εν εξελίξει προσπάθειες να αναπτυχθούν πιο συγκεκριμένες, εξατομικευμένες θεραπείες για διάφορες ασθένειες, και να συνδυαστούν

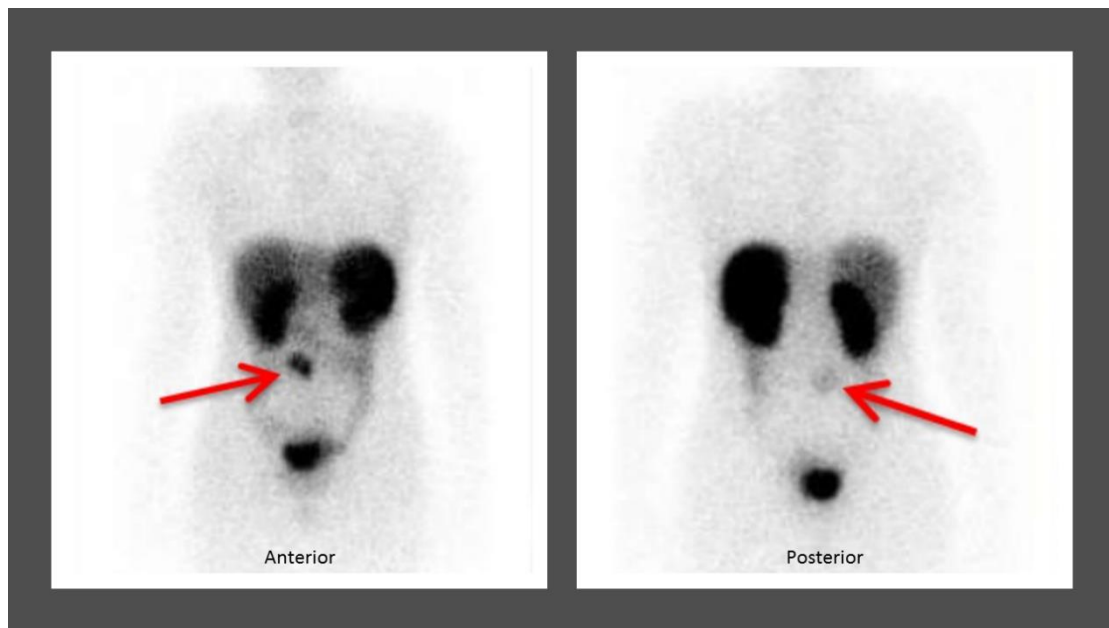
αυτό μάλλον θα αλλάξει σύντομα μια και η ^{68}Ga -DOTA-SSA-PET είναι εξέταση που πιθανότατα θα πάρει την θέση των ⁸⁵.

Πρέπει να γνωρίζουμε όμως ότι όλες οι μορφολογικές και λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές συνήθως υποτιμούν το στάδιο της νόσου ^{70, 90}. Σε μια μελέτη μόνο το 6,2% των πρωτοπαθών όγκων εντοπίσθηκε προεγχειρητικά με όλες τις πιο πάνω εξετάσεις σε ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου, ωστόσο, η χειρουργική διερεύνηση ανέδειξε στο 80% των περιπτώσεων τον πρωτοπαθή όγκο και λαπαροσκοπικά ^{74, 91}. Εάν ο όγκος(ι) δεν αναδεικνύονται λαπαροσκοπικά (σε περίπτωση που προτιμήσουμε την λαπαροσκοπική προσέγγιση) ⁵⁶ που εμείς δεν προτιμούμε λόγω της έκτασης της νόσου, η περί τον ομφαλό οπή για το λαπαροσκόπιο μπορεί να διευρυνθεί ελαφρώς και όλο το λεπτό έντερο να ψηλαφηθεί με αμφίχειρη εξέταση, επαρκώς για την ανεύρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Συνήθως, όταν έχουμε από τις προεγχειρητικές απεικονίσεις μια προσέγγιση της ανατομικής θέσης του όγκου, τότε όλοι οι όγκοι σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, μπορούν να βρεθούν ⁷⁴ διεγχειρητικά. Η ψηλάφηση διεγχειρητικά, είναι πολύτιμο εργαλείο για την ανεύρεση των όγκων αυτών, παρόλο που χάνει το 30% των όγκων ⁵⁶, ξέροντας ότι ο καλύτερος προεγχειρητικός έλεγχος θα χάσει πάνω από το 60% των όγκων ⁵⁶. Έτσι σήμερα πιστεύουμε ότι η αμφίχειρη διεγχειρητική εξέταση ολοκλήρου του λεπτού εντέρου είναι η μέθοδος εκλογής ανάδειξης των si-NENs ⁹⁰ και η απλή επισκόπηση δεν αρκεί ^{56, 65}.

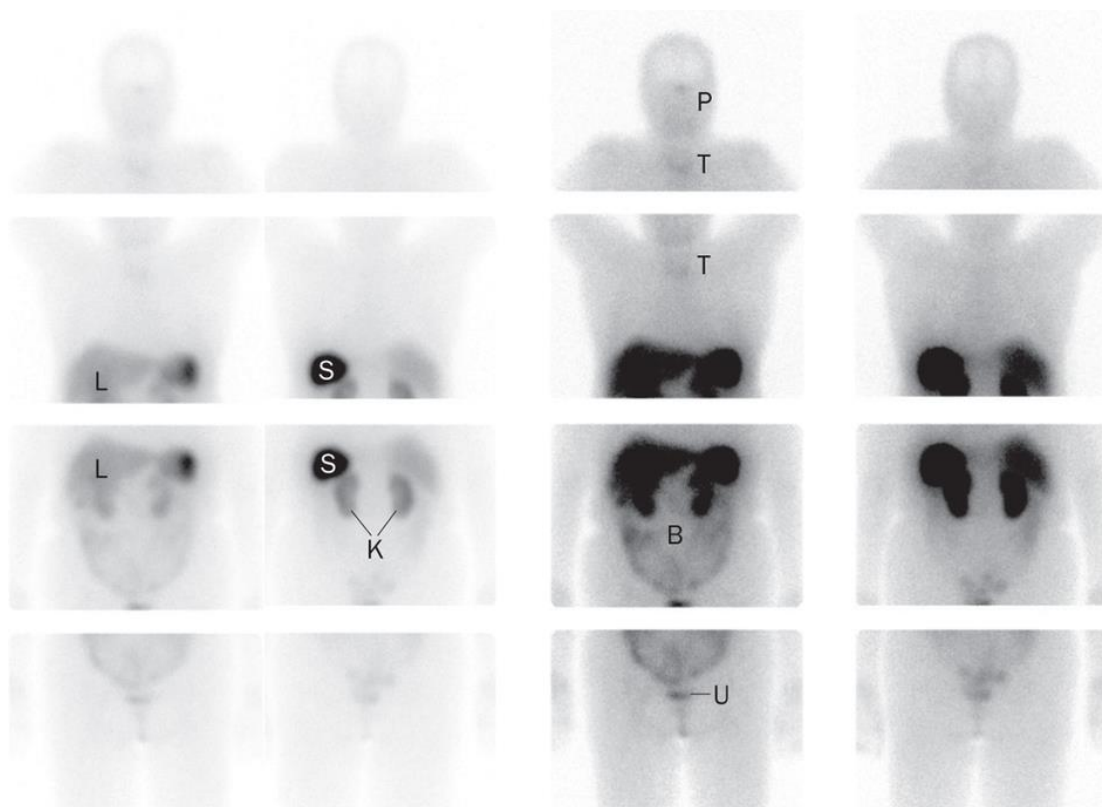
Άλλες λεπτομερείς και ακριβείς απεικονιστικές εξετάσεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω, όπως η Μαγνητική εντερογραφία και βίντεο κάψουλα ενδοσκόπησης έχουν υψηλό ποσοστό ανάδειξης των si-NENs ⁶⁵ αλλά τους χρήση τους ως ρουτίνα προεγχειρητικά ίσως δεν δικαιολογείται οικονομικά ⁹⁰. Η διεγχειρητική εντεροσκόπηση ⁹² έχει προταθεί για μια καλύτερη ανίχνευση μικρών si-NENs, αλλά έχει εγκαταλειφθεί λόγω αυξημένο ποσοστό μεγάλων μετεγχειρητικών επιπλοκών ^{66, 93}.

Συνεπώς κάθε κέντρο ακολουθεί έναν διαγνωστικό αλγόριθμο που αλλάζει τακτικά ανάλογα με τις δυνατότητες των εργαστηρίων και 2 παραδείγματα τέτοιων αλγορίθμων που και εμείς ακολουθούμε φαίνονται στις εικόνες 34 και 35.

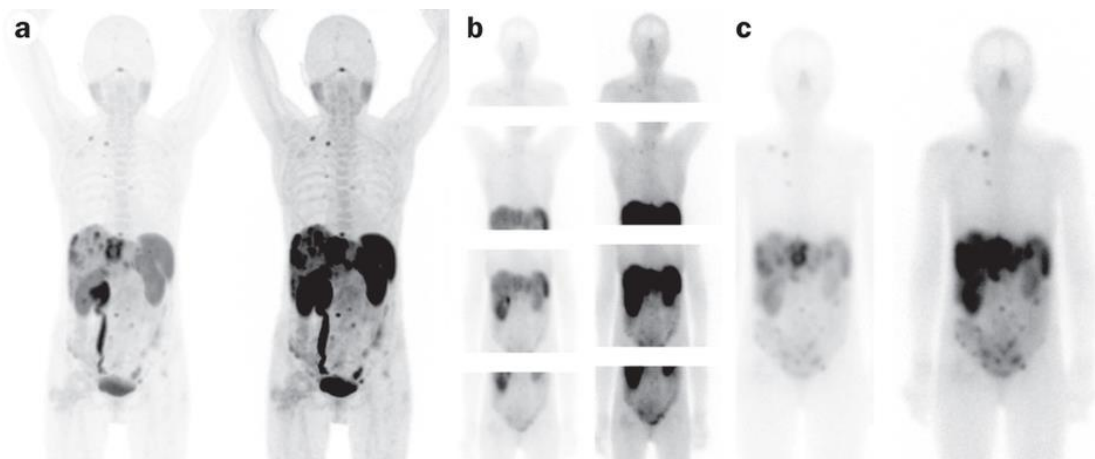
διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες σε ένα ενιαίο παράγοντα. Η Theranostics είναι στην πραγματικότητα, σε χρήση πάνω από 75 έτη, με τη χρήση του ραδιενεργού ιωδίου (^{131}I) για τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς, μια καθιερωμένη, αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία διαθέσιμη σε όλο τον κόσμο. Κατά την τελευταία δεκαετία έχει αναπτυχθεί ένα παρόμοιο πρότυπο, για νευροενδοκρινικούς όγκους χρησιμοποιώντας ^{68}Ga -octreotate (ένας εκπομπός ποζιτρονίων) για την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου και την πυκνότητα των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR) μέσω PET-CT (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων). Σε ασθενείς με NETs και νόσο που αναδεικνύεται καλά με Ga -octreotate, η θεραπεία με ^{177}Lu -octreotate (επίσης γνωστή ως Lutate), ένα θεραπευτικό ραδιοφάρμακο με βήτα εκπομπή, είναι μια επιλογή. Αυτό το είδος της θεραπείας έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με radiosensitising χημειοθεραπεία, με καλά αποτελέσματα 89. Hubble D, Kong G, Michael M, et al. ^{177}Lu -octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity ^{111}In -octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10):1869-75.. Τα τελευταία χρόνια, περαιτέρω ανάπτυξη στον τομέα αυτό έγινε εφικτή με την χρήση και άλλων ραδιοφαρμάκων theranostics και για άλλες παθήσεις όπως είναι η Lutetium PSMA για μεταστατικό η ανθεκτικό καρκίνο προστάτη, η Yttrium-90 SIRT για καρκίνο του ήπατος, η κλασική Iodine-131 για θυρεοτοξίκωση και καρκίνο θυρεοειδούς, η Radium-223 για οστικές μεταστάσεις καρκίνου του προστάτη, η Yttrium-90 radiosynovectomy για την φλεγμονώδη υμενίτιδα των αρθρώσεων κα.



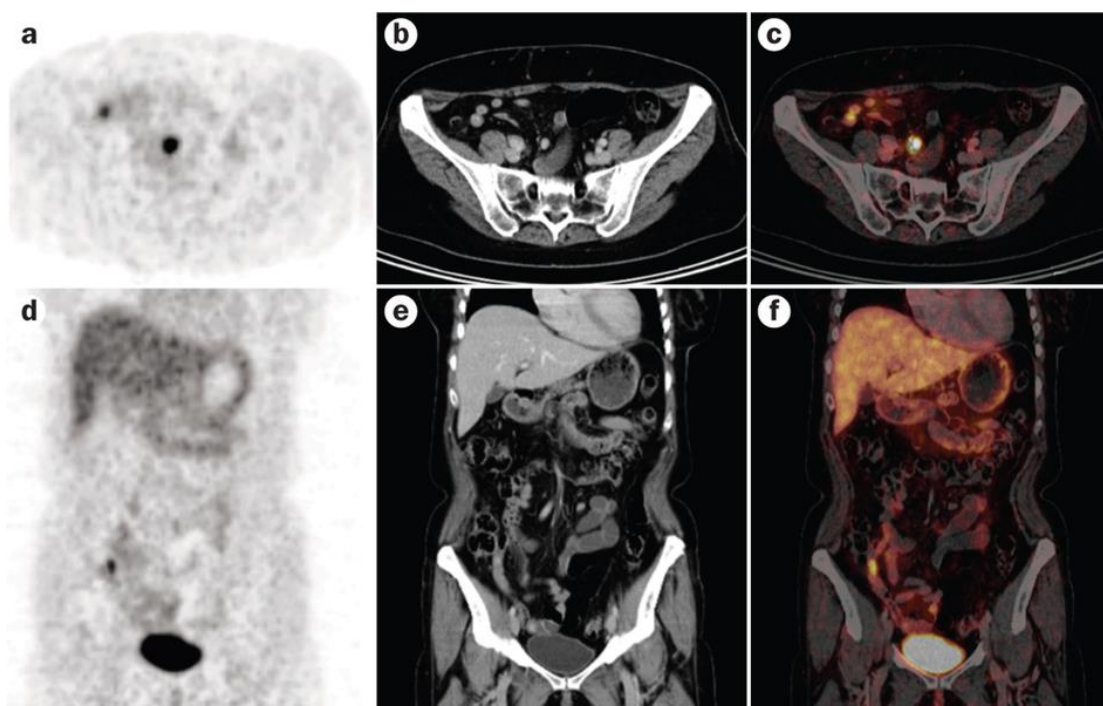
Εικόνα 28: Θετικό SRS (OctreoScan) ασθενούς με si-NEN.



Εικόνα 29: Ένα φυσιολογικό SRS με ^{111}In -pentetreotide. Η κατανομή των αναλόγων σωματοστατίνης σεσημασμένων με ^{68}Ga σε PET είναι παρόμοια με αυτό το μοτίβο αλλά πιο έντονο (δεξιά εικόνα). Abbreviations: B, bowel; K, kidney; L, liver; P, pituitary; S, spleen; T, thyroid gland; U, urine bladder. Από ⁸⁵.

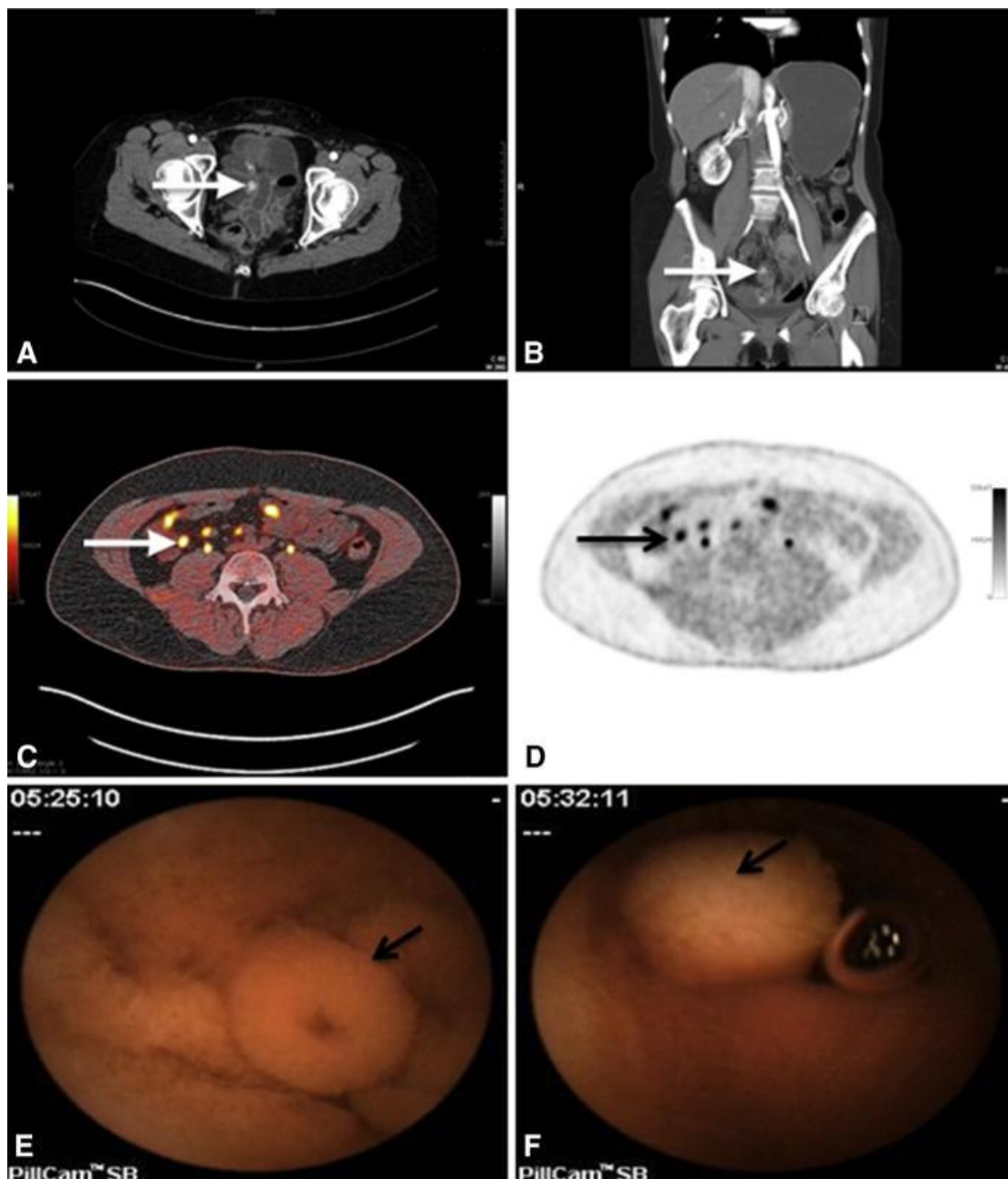


Εικόνα 30: Εικόνες ασθενούς με μεταστατικό NET στο ήπαρ με: α: ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET, β: απλό SRS ¹² (OctreoScan) και γ: ^{177}Lu -DOTA-TATE μετά θεραπεία. Με το ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET, οι βλάβες αναδεικνύονται καλύτερα (πιο έντονες και περισσότερες).

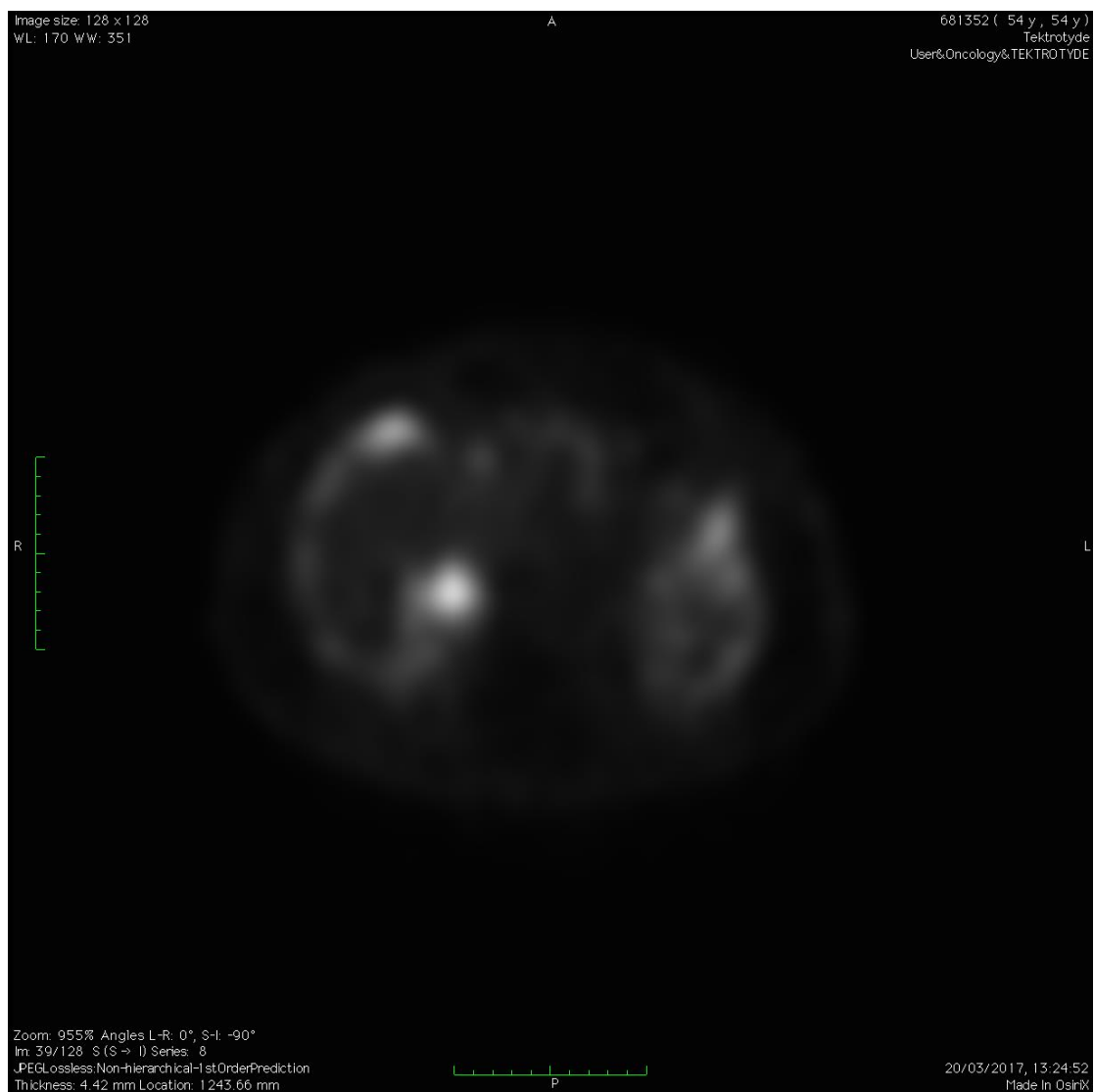


Εικόνα 31: Εικόνες ασθενούς με NENs λεπτού εντέρου με ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET-CT. α-γ: Ο πρωτοπαθής όγκος και η λεμφαδενική μετάσταση είναι ορατές στις εγκάρσιες εικόνες. δ-φ: ενώ οι στεφανιαίες τομές αναδεικνύουν μόνο τον πρωτοπαθή όγκο. Από ⁸⁵.

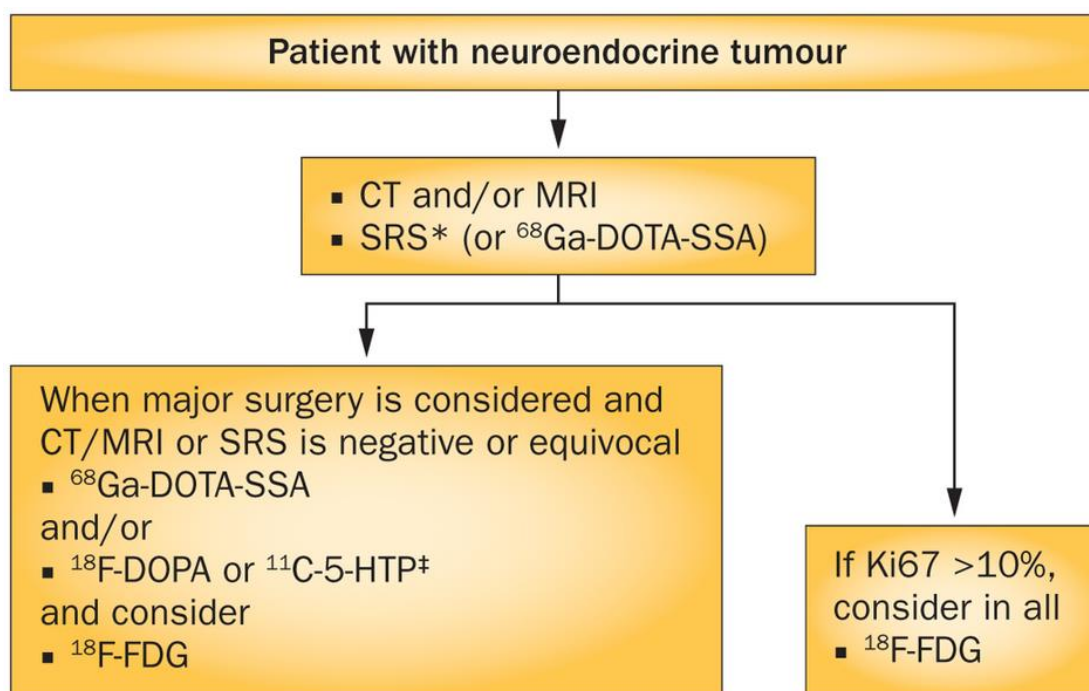
¹² Το SRS σε όλες τις μορφές του (PET ή απλό scanning) είναι η εξέταση επιλογής για επιλογή ασθενών για PRRT (peptide receptor radionuclide therapy).



Εικόνα 32: Διαγνωστική απεικόνιση si-NENs σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με οικογενή καρκινοειδή όγκο. (Α) και (Β) Αρκετά si-NENs που ενισχύονται στην αρτηριακή φάση της ΑΤ εντερογραφία (τα λευκά βέλη δείχνουν τον ίδιο όγκο). (C) και (D) μερικά si-NENs αναδεικνύονται στην ^{18}F -DOPA PET/CT (λευκά και μαύρα βέλη είναι στον ίδιο όγκο). Οι 2 συμμετρικές οπίσθιες ενισχύσεις αντιπροσωπεύουν τους ουρητήρες). (Ε) και (F) Αντιπροσωπευτικές εικόνες από ασύρματη ενδοσκοπική κάψουλα που αναδεικνύουν si-NENs σε υποβλεννογόνια θέση καρκινοειδείς όγκους (μαύρο βέλος). Από ⁹⁴.



Εικόνα 33: SSR ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (ΠΚ) και μεταστάσεις ήπατος μετά από χειρουργηθέν si-NEN.



Εικόνα 34: Αλγόριθμος διαγνωστικής απεικόνισης των GEP-NENs. Από ⁸⁵. Πρέπει να σημειώσουμε ότι ο αλγόριθμος δεν βασίζεται σε τεκμηριωμένες μελέτες μέχρι σήμερα. * SRS συνιστάται για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με PRRT. ‡ Η διαθεσιμότητα του ¹¹C- 5-HTP είναι περιορισμένη παγκοσμίως, ωστόσο, η χρήση του είναι προτιμητέα συγκριτικά με το ¹⁸F-DOPA σε ασθενείς με pNENs. Συντομογραφίες: SRS = σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης, SSA = ανάλογο σωματοστατίνης.

Clinical diagnosis: incidental or symptomatic							
Abdominal surgery (incl. emergency)			Abdominal sonography		Endoscopy		
Primary tumor and/or Ln mts			Liver lesions - biopsy		(Jejuno-) ileal primary tumor		
Histopathological diagnosis							
• Hematoxylin-eosin staining • Immunohistochemical staining: chromogranin A (CgA), synaptophysin – positive for siNEN: serotonin; cdx-2 • Grading: Ki67 index; mitotic index							
Clinical staging				Functionality			
Imaging				Biochemistry			
Cross-sectional (CT, MRI) or functional imaging (G1 and G2: SSR- PET-CT; G3: FDG-PET-CT)				CgA 5-HIAA			
Primary tumors with/without mets			No primary	Elevated			
Primary only	Ln-mets	Distant mets (distant Lns, liver, bone, lung)	• Capsule endoscopy • Double-balloon enteroscopy • Colonoscopy*	Normal	Asymptomatic		Symptomatic
					Non-functioning		Functioning

Εικόνα 35: Ο διαγνωστικός αλγόριθμος των si-NENs. Mets = Metastasis, Ln = lymph nodes; NT-pro-BNP = B-type natriuretic peptide, 5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid είναι ο μεταβολίτης της σεροτονίνης και ειδικός μεσολαβητής του καρκινοειδούς συνδρόμου, CgA = chromogranin A είναι μη ειδική για το καρκινοειδές σύνδρομο, SSR = somatostatin receptor; PET = positron emission tomography, CT = X-ray computed tomography, FDG =

fluorodeoxyglucose (18F). * Εάν δεν έχει γίνει προηγουμένως: η κολονοσκόπηση συμπεριλαμβανομένου του τελικού ειλεού πρέπει να γίνει για αποκλείσει ένα δεύτερο πρωτοπαθή όγκο του παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού. Από ²⁴.

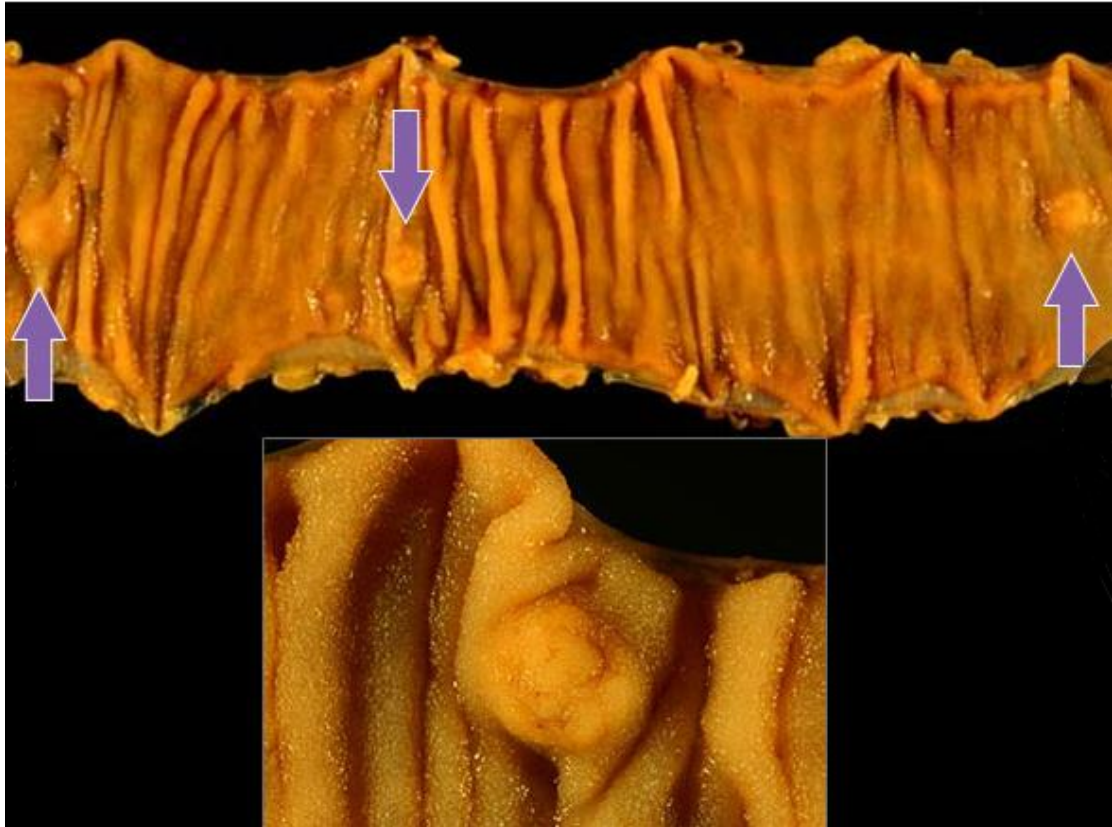
Ιστοπαθολογία

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του ΓΕΣ προέρχονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα (NE) ⁹⁵ του υποβλεννογονίου χιτώνα του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) ⁵, κυρίως EC ή Kulchitsky κύτταρα, που προέρχονται από πρωτόγονα βλαστικά κύτταρα με καταγωγή από τον εμβρυϊκό νευρικό σύστημα ⁹⁶, όπως έχουμε ήδη πει στα GI-NENS (GEP-NETs) και φυσικά αυτό ισχύει και για τα NENs του λεπτού εντέρου.

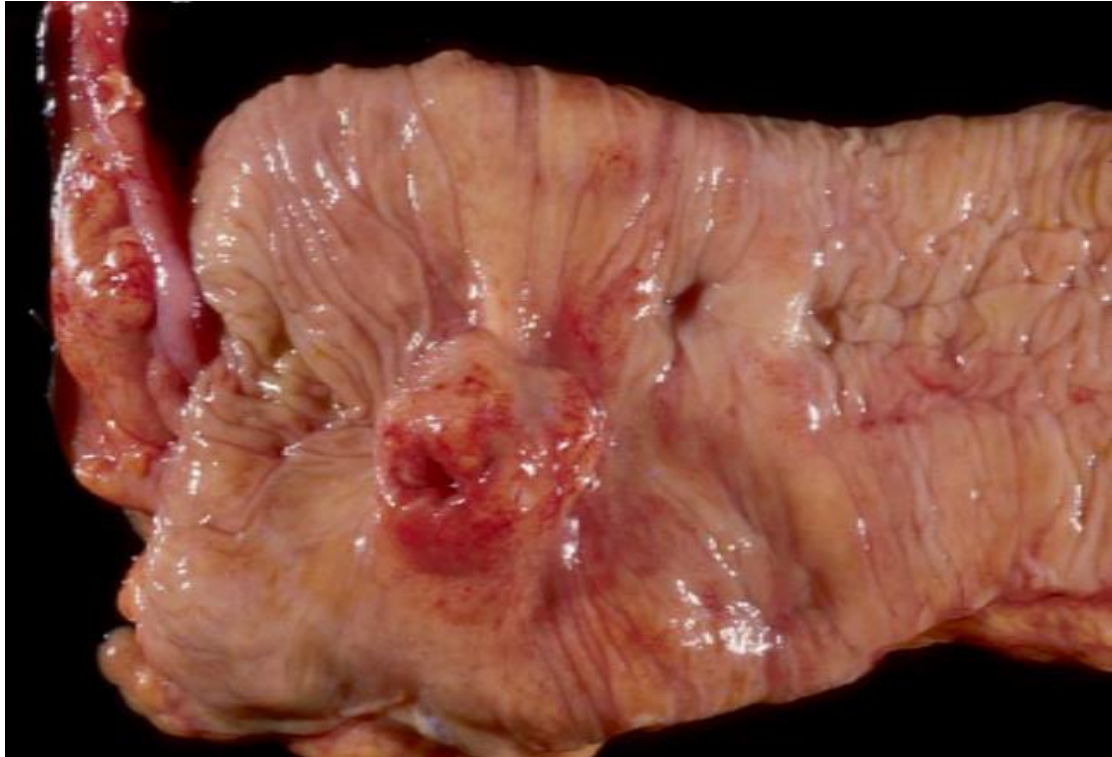
Στον εντερικό σωλήνα, ο σταδιακός σχηματισμό των καρκινοειδών οδηγεί στην ανάπτυξη μικρών, σκληρών ογκιδίων εντός του τοιχώματος του λεπτού εντέρου που προβάλλουν εντός του αυλού και έχουν ένα κίτρινο, ή ηλιοκαμένο ή γκρι-καφέ χρώμα και στην αρχή αφήνουν ανέπαφο τον εντερικό βλεννογόνο (Εικ. 36). Το κίτρινο χρώμα είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης χοληστερόλης και των λιπιδίων εντός του όγκου. Περιστασιακά, οι βλάβες μπορεί οι βλάβες να εξελκωθούν και να γίνουν πηγή αιμορραγίας (Εικ. 37). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να έχουν πολυποειδή εμφάνιση και με την επέκταση και διήθηση του υποβλεννογονίου χιτώνα εν συνεχεία του μυϊκού και ορογόνου χιτώνα, μπορεί να επεκταθούν στο μεσεντέριο και του λεμφαδένες με απομεμακρυσμένες μεταστάσεις στο ήπαρ κυρίως, στο περιτόναιο, τις ωθήκες και τον σπλήνα, σπάνια στον πνεύμονα και στα οστά.

Τα NETs και τα GI-NETs ειδικά έχουν υψηλό δυναμικό για μεταστάσεις. Αυτοί οι όγκοι παράγουν ένα σημαντικό ποσό beta-catenin, η οποία επιτρέπει την προσκόλληση των κυττάρων των όγκων, προωθώντας έτσι την μετάσταση ⁹⁷. Η επαγωγή του Raf1 οδηγεί σε μειωμένη πρόσφυση των κυττάρων των NETs και μπορεί να είναι σημαντικό εύρημα στην μεταστατική διαδικασία ⁹⁸ και ίσως χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά.

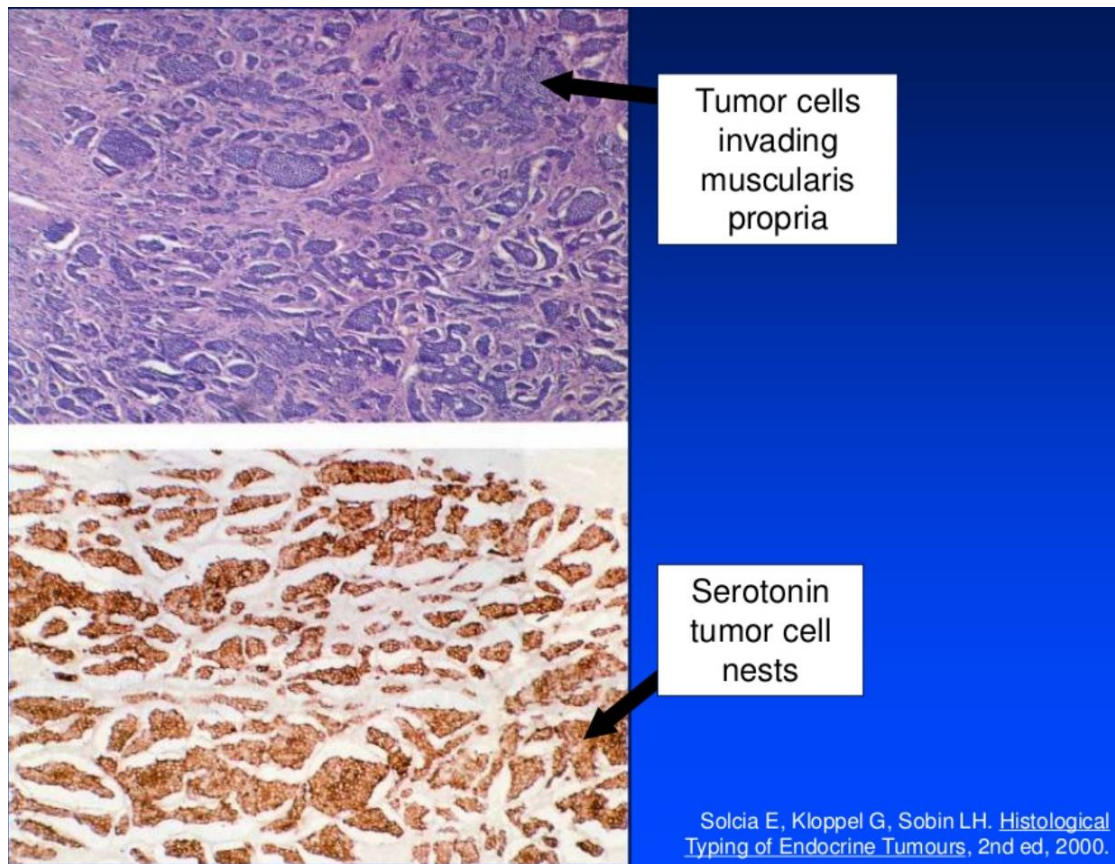
Η ιστολογική τους εμφάνιση είναι πολύπλοκη με διάφορα σχέδια όχι ιδιαίτερης σημασίας για να αναφερθούμε εδώ, αλλά πρέπει να τονίσουμε κυρίως ότι η ανοσοϊστοχημεία των όγκων είναι έντονα θετική στην κερατίνη και σε νευροενδοκρινείς δείκτες όπως η χρωμογρανίνη και η συναπτοφυσίνη και η σεροτονίνη (Εικ. 38-41).



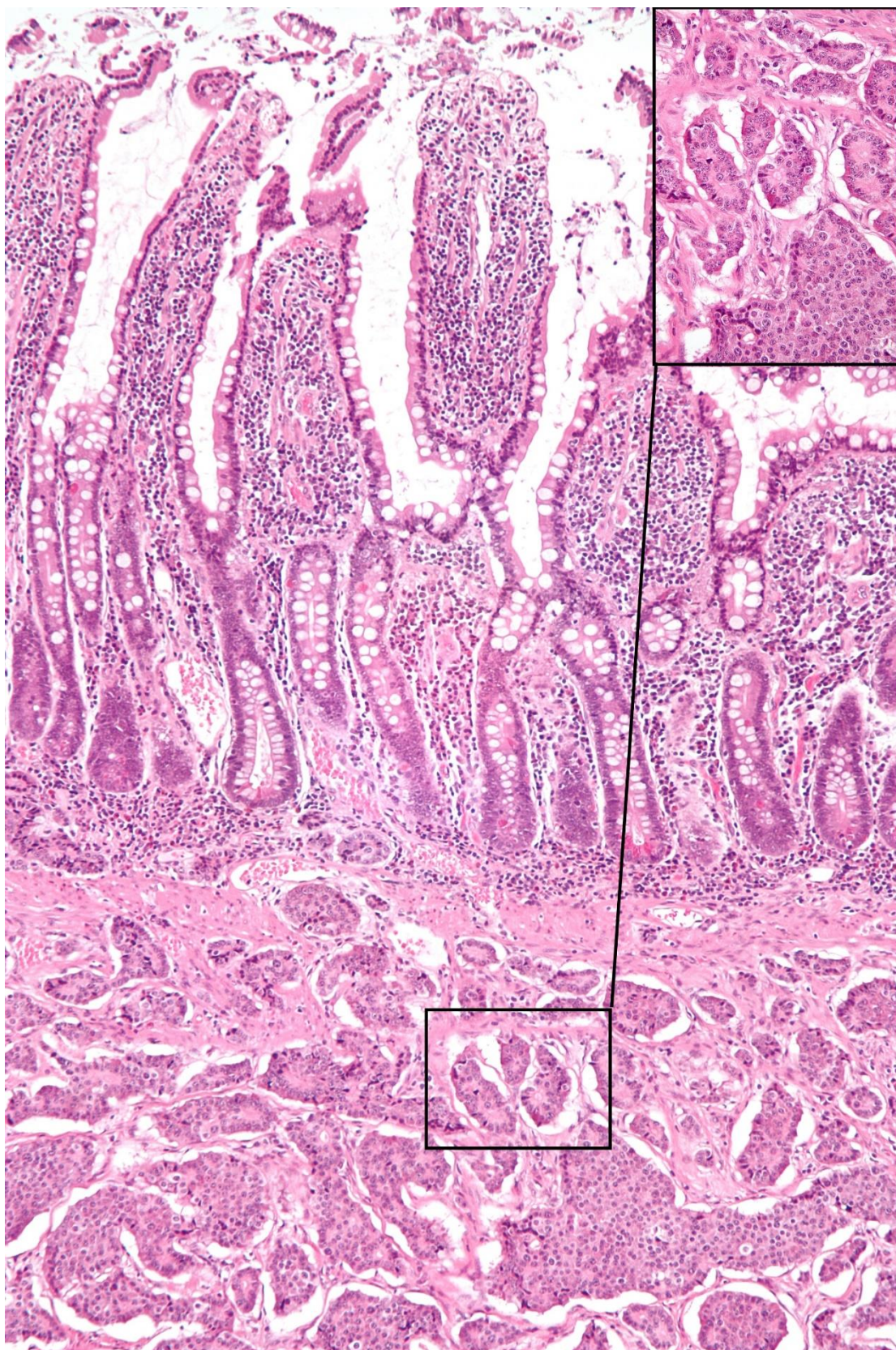
Εικόνα 36: Si-NEN με πολλαπλούς όγκους. Από ⁹⁹.



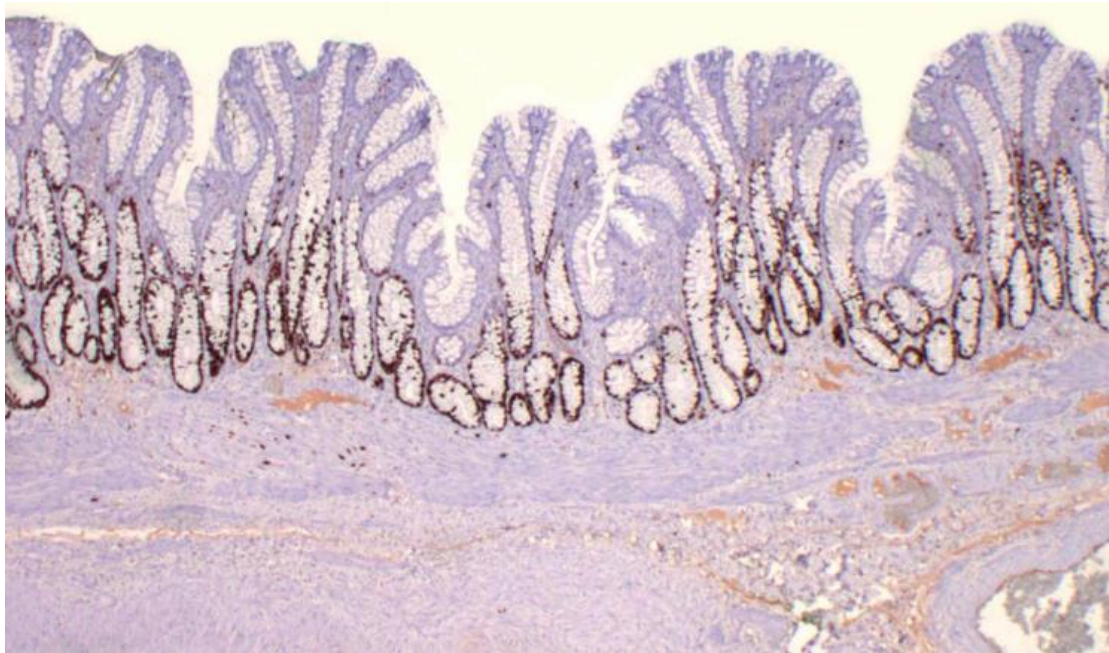
Εικόνα 37: Si-NEN με διήθηση του βλεννογόνου και εξέλκωση.



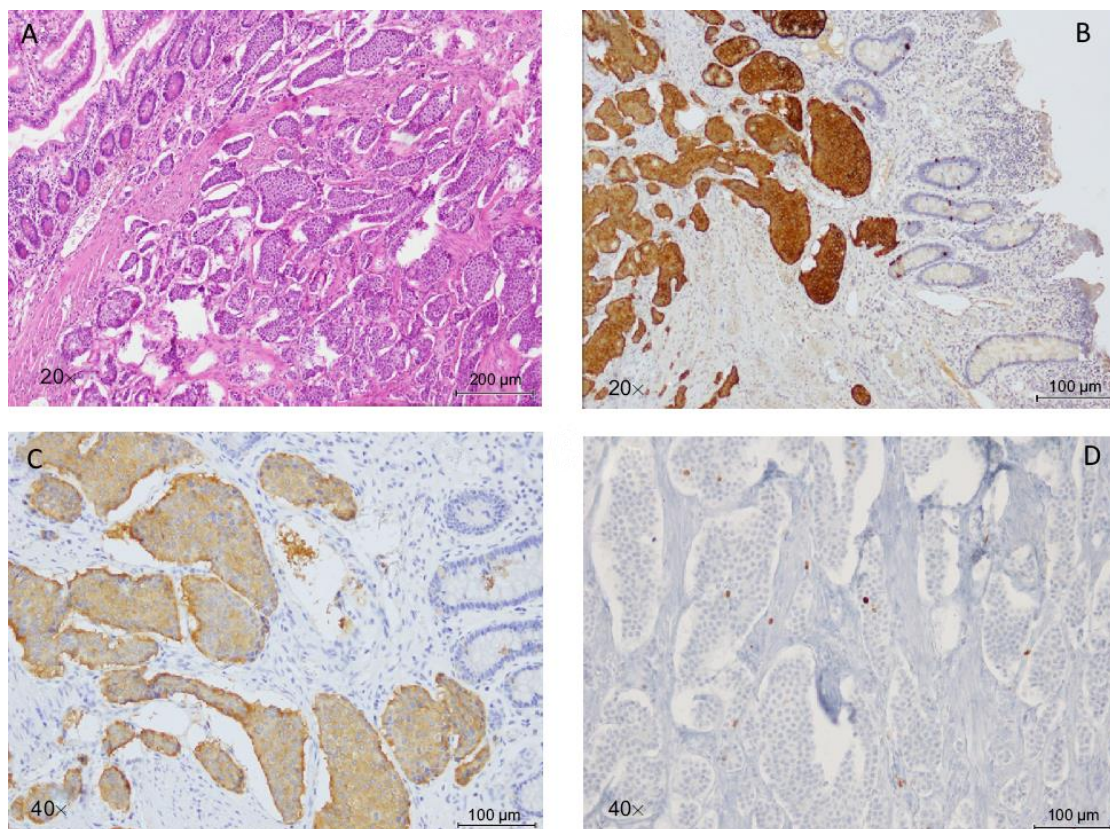
Εικόνα 38: Η ιστολογική εικόνα ενός si-NEN του ειλεού.



Εικόνα 39: Ιστολογική εικόνα si-NEN με χρώση H&E που αναδεικνύει την τυπική την χαρακτηριστική θέση του όγκου εντός του τοιχώματος του εντέρου και το υπερκείμενο άθικτο επιθήλιο. Τροποποιημένη από ¹⁰⁰.



Εικόνα 40: Η ανοσοϊστοχημική χρώση με CgA των NE κυττάρων του ειλεού.



Εικόνα 41: Ιστολογική εικόνα βιοψίας από μετάσταση ήπατος ενός si-NEN. (A) H&E x 20; (B) chromogranin x 20; (C) Synaptophysin x 20; (D) Ki-67 x 40. Από ¹⁰¹.

Τα si-NENs μπορεί να προκαλούν ομόκεντρη και ελαστική σκλήρυνση των αγγείων που οδηγεί σε απόφραξη αυτών και ισχαιμία. Είναι συχνό εύρημα η ελάστωση¹³ των αγγείων και η ίνωση που περιβάλλουν τις φωλεές του κυττάρων του όγκου και οδηγούν σε επικάλυψη των εμπλεκόμενων ιστών και των λεμφαδένων. Ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών διεγείρεται από αυξητικούς παράγοντες που απελευθερούνται τοπικά, όπως οι tumor growth factor (TGF)-beta, beta-fibroblast growth factor (beta-FGF), και platelet-derived growth factor κα.. Αυτή η σχέση των NETs με το μικροπεριβάλλον του όγκου εκφράζεται στην εικόνα 42.

Τα si-NENs κλασσικά είναι argentaffinic και argyrophilic στις ιστολογικές χρώσεις και μπορεί να παράγουν υψηλά επίπεδα 5-HT (5-hydroxytryptamine, σεροτονίνης), κινινών, προσταγλανδινών και ουσίας P (SP) και άλλων αγγειοδραστικών πεπτιδίων. Σπάνια, οι όγκοι αυτοί μπορεί να παράγουν ACTH, όμως από αυτούς τους όγκους παράγονται και πολλοί άλλοι παράγοντες μικρότερης σημασίας που πρακτικά είναι όλες οι ορμόνες και τα πεπτίδια του ΓΕΣ¹⁴.

Τα si-NENs συνήθως έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR). Πέντε υποδοχείς σωματοστατίνης έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα και είναι μέλη της οικογένειας υποδοχέων της G-πρωτεΐνης¹⁰². Πέντε διαφορετικά γονίδια στα χρωμοσώματα 11, 14, 16, 17 και 20 κωδικοποιούν τους υποδοχείς της σωματοστατίνης και η ανίχνευση τους είναι πολύ σημαντική στην διάγνωση και θεραπεία των NETs γενικά (theranostics) (Εικ. 43, 44). Η ανοσοϊστοχημική θετικότητα σε περισσότερο από το 10% των νεοπλασματικών κύτταρων συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα των υποδοχέων και δηλώνει όγκους που θα μπορούσε να είναι κατάλληλοι για theranostics¹⁰³.

Όπως γνωρίζουμε η ιστολογική διάγνωση ενός NET πέρα από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του (Εικ. 39), απαιτεί την επιβεβαίωση με ανοσοϊστοχημεία θετική για CgA ή/και συναπτοφυσίνη (Εικ. 41, 45). Άλλοι δείκτες από τους πολλούς που υπάρχουν, είναι λιγότερο ειδικοί όπως ο PGP9.5 και η Neuron-specific enolase (NSE)^{104, 105}. Η ανάδειξη των καλά διαφοροποιημένων si-NENs είναι σχετικά εύκολη ιστολογικά στις χρώσεις με CgA (Εικ. 45, 46).

Η κλινική συμπεριφορά των NENs του λεπτού εντέρου συνδέεται στενά με την ιστολογική βαθμονόμηση (βαθμός, histological grade) και την διαφοροποίηση των όγκων (differentiation)¹⁵. Ο ιστολογικός βαθμός (grade) καθορίζεται από την παραγωγική

¹³ Αγγειακή ελάστωση: συγκεκριμένη αγγειοπάθεια όπου παρατηρούμε πάχυνση των τοιχωμάτων των μεσεντερικών αγγείων (εδώ) λόγω πολλαπλασιασμού του ελαστικού ιστού στον έξω χιτώνα των αγγείων (adventitia).

¹⁴ Acid phosphatase, Alpha-1-antitrypsin, Amylin, Atrial natriuretic polypeptide, Calbindin-D28k, Catecholamines, Dopamine, Fibroblast growth factor, Gastrin, Gastrin-releasing peptide (bombesin), Glucagon, glicentin, 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), 5-Hydroxytryptamine (5-HT), Histamine, Insulin, Kallikrein, Kinins, Motilin, Neuropeptide, Neurotensin, Pancreastatin, Pancreatic polypeptide, Platelet-dermal growth factor, Prostaglandins, Pyroglutamyl-glutamyl-prolinamide, Secretin, Serotonin, Somatostatin (i.e., SRIF), Tachykinins, Neuropeptide K, Neuropeptide A, Substance P (SP), Transforming growth factor-beta, Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) κα.

¹⁵ 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, ή αλλιώς, η διαφοροποίηση του όγκου περιγράφει πόσο στενά τα καρκινικά κύτταρα μοιάζουν στα φυσιολογικά νευροενδοκρινικά κύτταρα, έτσι καλά

δραστηριότητα του όγκου, η οποία μετράτε με βάση το ποσοστό της μιτωτικής δραστηριότητας (mitotic rate) και τον δείκτη Ki-67.

Ο δείκτης Ki-67 είναι ένα αντίγονο (πρωτεΐνη), που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο MKI67, και ανιχνεύεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα Ki-67. Το Ki-67 είναι ένας εξαιρετικός δείκτης για προσδιορισμό του κλάσματος της αύξησης του πληθυσμού συγκεκριμένων κυττάρων. Το κλάσμα των Ki-67-θετικών καρκινικών κυττάρων (ο δείκτης Ki-67) συχνά συσχετίζεται με την κλινική πορεία διαφόρων όγκων και των NENS/(NETs) ¹⁰⁶ (Εικ. 47).

Γενικά δεν έχει αναφερθεί καμία διαφορά στην έκφραση του Ki-67 μεταξύ των πρωτοπαθών βλαβών και των μεταστάσεων ¹⁰⁷, ωστόσο, μοριακές αναλύσεις δείχνουν γονιδιακές διαφορές έκφρασης (που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό του όγκου) μεταξύ πρωτοπαθούς όγκου και μετάστασης ^{11, 108}. Επίσης, όπως και σε όλους τους όγκους, η διακύμανση του Ki-67 εντός ενός όγκου είναι σημαντική, και ο καθορισμός του Ki-67 από ερμηνεία μιας και μόνο βιοψίας είναι αναξιόπιστος (περίπου το 50% των όγκων θα έχουν διαφορετικό grade ανάλογα από πιο σημείο του όγκου πάρθηκε το δείγμα) ¹⁰⁹ και σε τέτοιες περιπτώσεις το υψηλότερο Ki-67 είναι αυτό που λαμβάνεται υπόψιν ¹¹.

Μία μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα Ki-67 < 2% είτε στον πρωτοπαθή όγκο (si-NEN) είτε στις μεταστάσεις ήταν ο μόνος σημαντικός παράγων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, progression-free survival) ¹⁰⁷. Έτσι γενικά σπάνια χρειάζεται να έχουμε βιοψίες από τον πρωτοπαθή όγκο όταν έχουμε βιοψία από τις εύκολα προσβάσιμες ηπατικές μεταστάσεις και για αυτό η διαδερμική βιοψία ήπατος είναι η πιο συχνή διαγνωστική παρέμβαση όπως έχουμε ήδη αναφερθεί ²⁴.

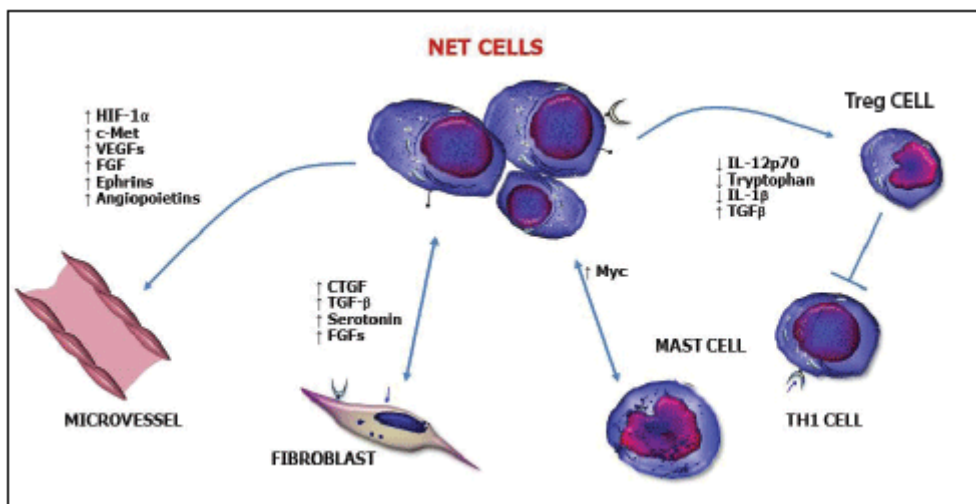
Ο δείκτης Ki-67 είναι γνωστό ότι σχετίζεται έντονα με την επιβίωση των ασθενών (ιδιαίτερα στα pNENs) και είναι προγνωστικός δείκτης για αυτά (pNENs) ¹¹⁰. Όμως τα si-NENs έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων παρά ένα χαμηλό < 2% Ki-67 και αυτό είναι ένα πρόβλημα που είναι υπό διερεύνηση ^{21, 111, 112}.

Συνεπώς για να μπορέσουν οι κλινικοί ιατροί να εκτιμήσουν σωστά μια ιστολογική έκθεση σε ένα NET πρέπει αυτή να εμπεριέχει ^{103, 113, 114}:

1. την ανατομική θέση του όγκου
2. την τρέχουσα κατάσταση κατά WHO
3. το grade (με τον δείκτη Ki-67)
4. την παρουσία επιπλέον ιστολογικών χαρακτηριστικών (π.χ. πολυκεντρική νόσος, μη-ισχαιμική νέκρωση του όγκου, αγγειακές ή περινευρικές διηθήσεις κα.)
5. το TNM στάδιο (τρέχον)
6. τον ορισμό των ορίων εκτομής
7. τον ορισμό της κυρίαρχης ορμονικής παραγωγής (αν υπάρχει) με ανοσοϊστοχημεία.

Κατόπιν αιτήματος, μπορεί να δοθεί η αξιολόγηση των προγνωστικών ή προβλεπτικών παραγόντων που είναι χρήσιμοι για στοχευμένη θεραπεία όπως ανοσοϊστοχημική χρώση για μεταγραφικούς παράγοντες (TTF1, CDX2 Isl-1), για υποδοχείς

σωματοστατίνης (δηλαδή SSTR-2) (Εικ. 44), μόρια του μονοπατιού της mTOR ή άλλα ένζυμα στόχους και τέλος για δείκτες προσδιορισμού της αγγειακής διήθησης ¹¹⁵.



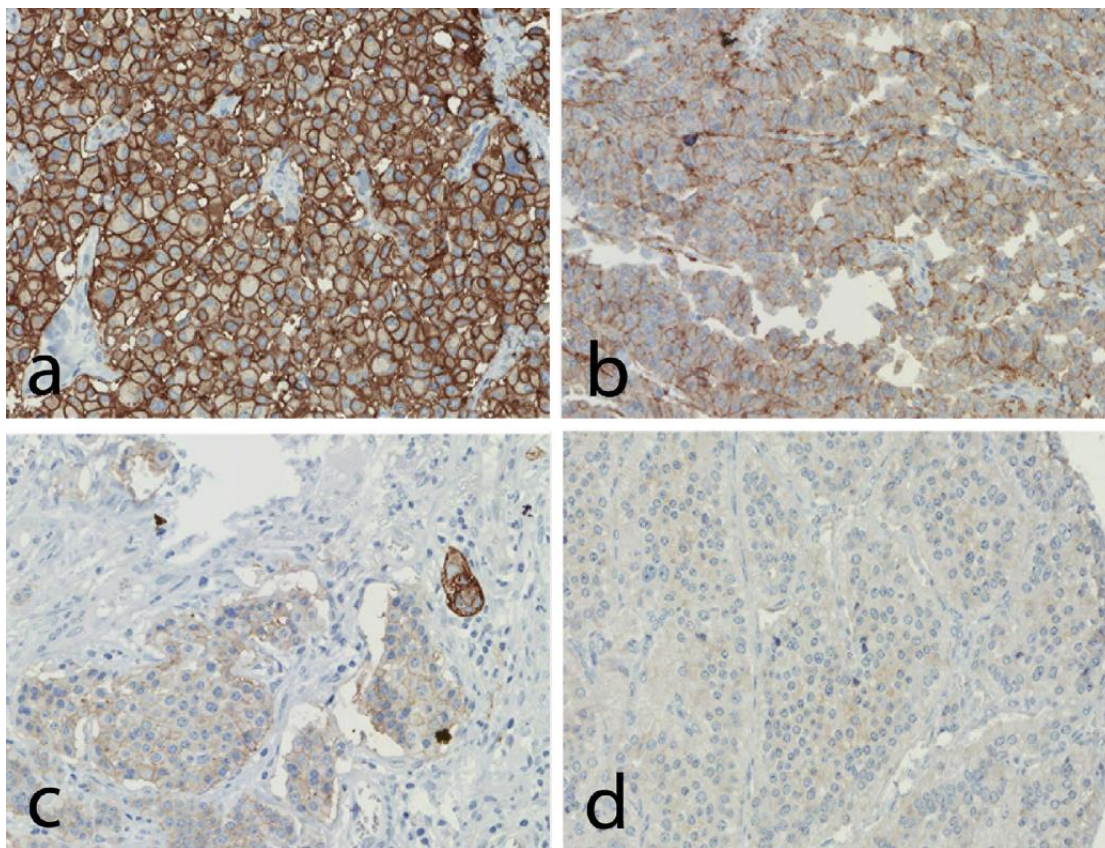
Εικόνα 42: Οι αλληλοεπιδράσεις των NETs με το μικροπεριβάλλον τους. Τα κύτταρα των NETs αμοιβαία αλληλοεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον τους, διεγείροντας την αγγειογένεση μέσω έκκρισης κυτταροκινών. Inhibiting T-cell function by T-regulatory cell (Treg) dysregulation; promoting Infiltration of mast cells via Myc upregulation; and driving fibroblast activation, which in turn enhances NET cell proliferation. CTGF = connective tissue growth factor; FGF = fibroblast growth factor; HIF-1^α = hypoxia Inducible factor alpha; IL = Interleukin; TGF = transforming growth factor; TH1 = T helper type 1 cell; VEGF = vascular endothelial growth factor. Από ¹¹⁶.

Somatostatin Receptors (SSTR) Are Expressed by the Majority of NETs

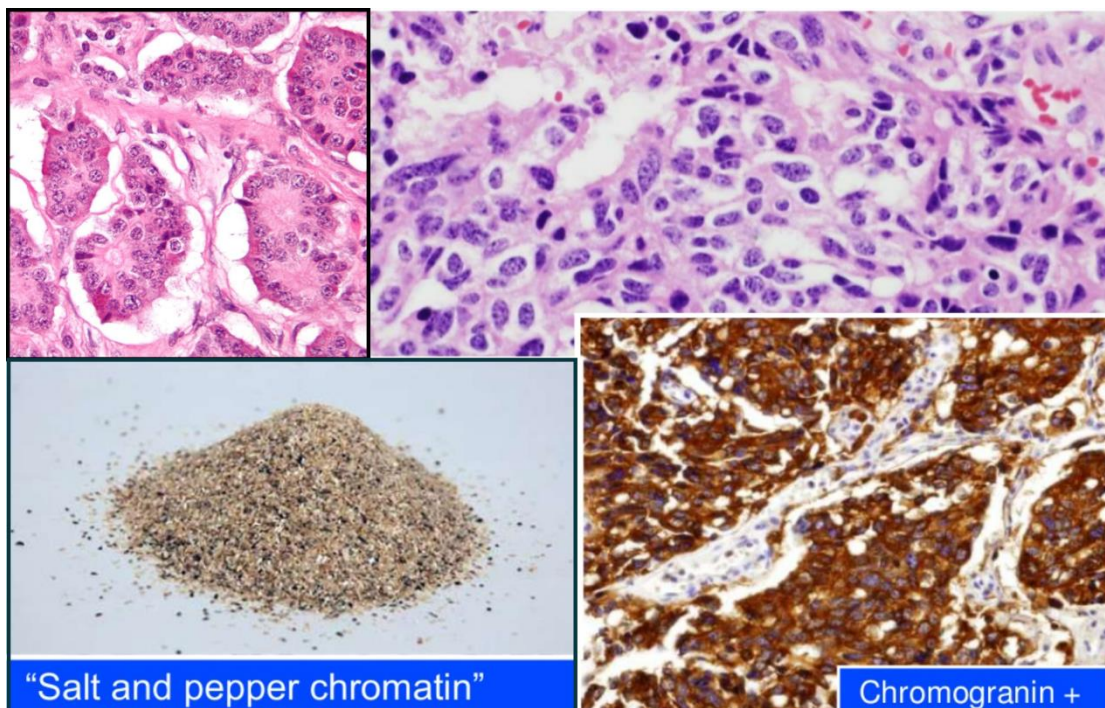
Prevalence on NET type:	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Pancreas	68%	95%	46%	93%	57%
Midgut	80%	86%	65%	35%	75%
Inhibitory effect:					
Hormone secretion	+	+			+
Proliferation	+	+	+		+
Induction of apoptosis		+	+		

- SSTR2 is most prevalent in GEP-NETs and induces inhibitory effects on hormone secretion and proliferation in NETs
- Somatostatin is effective in controlling NET-related hormonal symptoms
- Clinical use of somatostatin is limited by its short half life

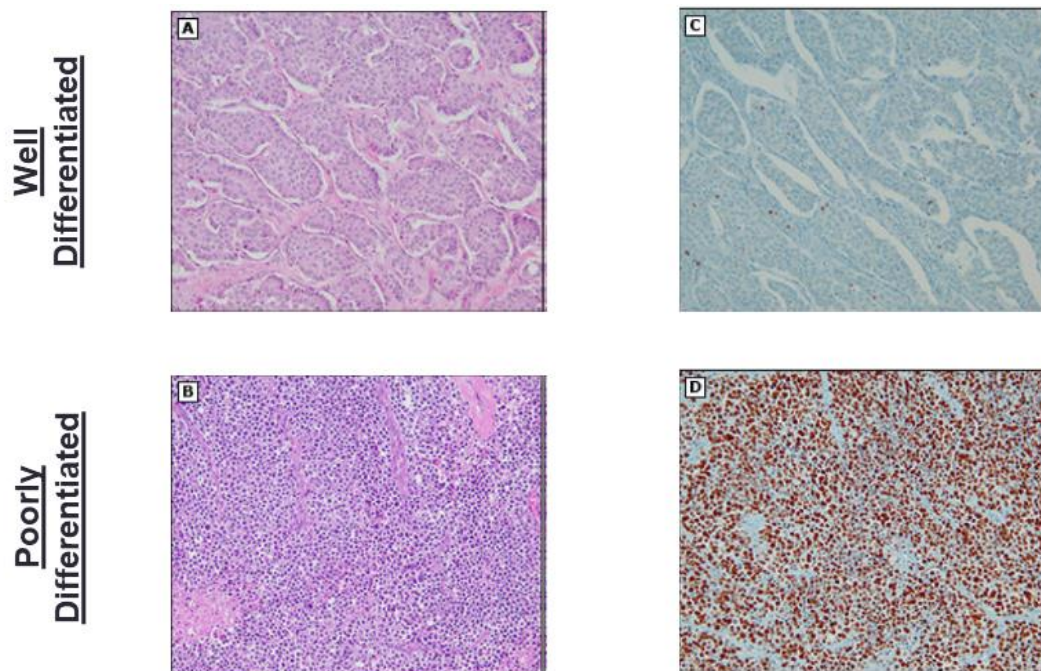
Εικόνα 43: Οι υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR). Τροποποιημένο από ¹¹⁷⁻¹²⁰.



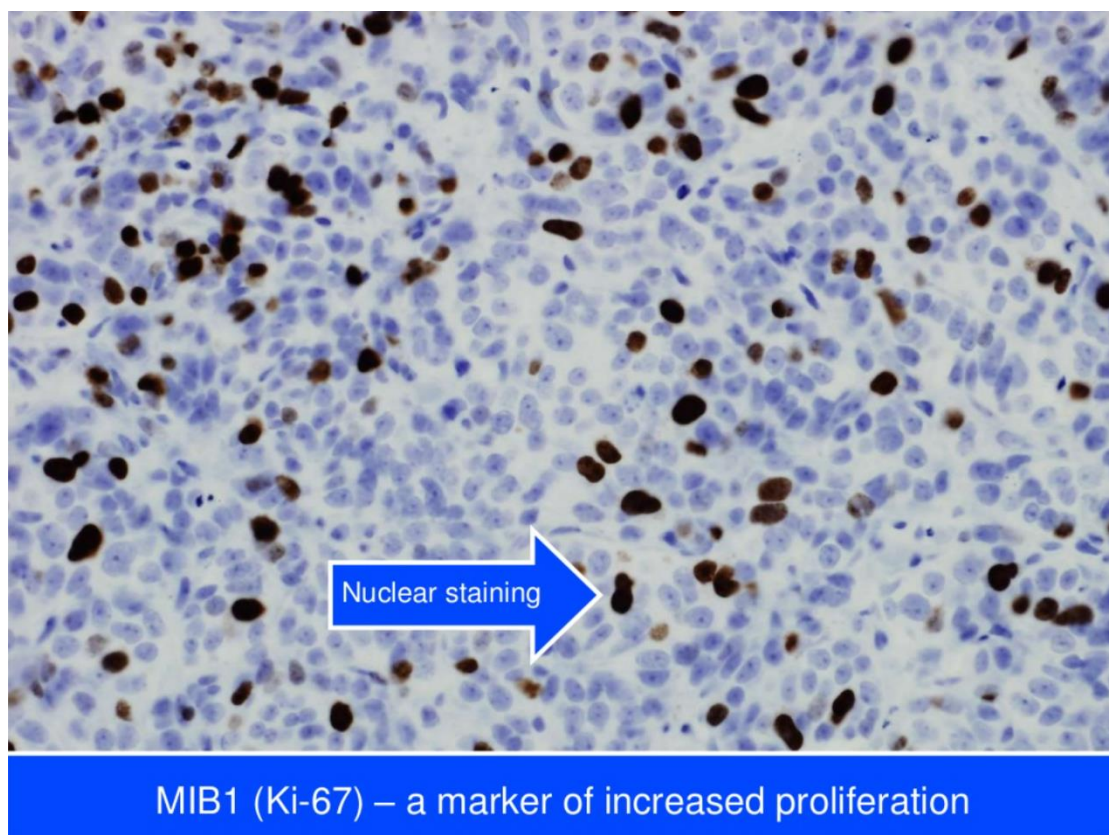
Εικόνα 44: Η ανοσοϊστοχημία για SSTR-2A. a: ισχυρά θετική σε 100% των κυττάρων του όγκου. b: θετική χρώση. c: θετικά αδύναμη, d: αρνητική. Η χρώση είναι αμιγώς μεμβρανώδης, και μόνο μετά την εσωτερικοποίηση των υποδοχέων η κυτταροπλασματική κοκκώδης χρώση είναι ειδική. Από ¹⁰³.



Εικόνα 45: Η ιστολογική εικόνα ενός G1/G2 NET με την κατακερματισμένη χρωματίνη (πυρήνες κυττάρων που έχουν κοκκώδη χρωματίνη) στα μαύρα πλαίσια.



Εικόνα 46: Η ιστολογική εικόνα ενός G1 vs G3 NET.



Εικόνα 47: Ανοσοϊστοχημεία με τον δείκτη Ki-67.

Σταδιοποίηση

Η ταξινόμηση των NENs έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια, και το 2007 η ENETS πρότεινε ένα TNM σύστημα σταδιοποίησης για NENs του λεπτού εντέρου που ενσωματώνει και τον ιστολογικό βαθμό (histologic grade)¹²¹ (Εικ. 48, 49).

Το 2010, η American Joint Committee on Cancer (AJCC) πρακτικά υιοθέτησε αυτήν την σταδιοποίηση με πολύ μικρές διαφορές, και σήμερα διατηρώντας αυτές τις διαφορές μπορούμε να πούμε ότι το σύστημα που οι περισσότεροι ακολουθούμε είναι αυτό της ENETs με την προσθήκη της διαφοροποίησης (grade) (Εικ. 50, 51). Η ταξινόμηση της WHO του 2010 επίσης δέχτηκε αυτήν την σταδιοποίηση και ταξινόμηση της ENETs^{9, 122}. Πρέπει να σημειώσουμε ότι όλες αυτές οι αλλαγές και μικρές τροποποιήσεις κάθε τόσο δυσκολεύουν την ζωή μας και κυρίως των ασθενών μας αλλά δυστυχώς αυτή είναι η πραγματικότητα και τα δεδομένα συνέχεια αλλάζουν και φαίνεται ότι και αυτή η τελευταία σταδιοποίηση της WHO έχει ανεπάρκειες και πρόκειται σύντομα να αλλάξει^{37, 123}.

Η τρέχουσα έκδοση της ταξινόμησης της WHO του 2010¹²⁴, διευκολύνει την επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής. Ωστόσο, μικρές προσαρμογές έχουν προταθεί³⁷, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του Ki-67 στα pNENs για να είναι G1 στο 5%, αντί για 2%¹²⁵, όπως επίσης και η διαίρεση των NEC G3 σε δύο ομάδες, μια αποτελούμενη από όγκους με δείκτη Ki-67 < 50%, και μια που περιλαμβάνει όγκους με Ki-67 έκφραση πάνω από αυτό το όριο¹²⁶. Η ταξινόμηση αυτή της WHO έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην θεραπεία των ασθενών αυτών ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην καθιερωμένη αγωγή ή έχουν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία λόγω κακοήθους κλωνικής εξαλλαγής.

Σύντομα και με έναρξη από 1/1/2017 θα έχουμε σε ισχύ το νέο TNM σύστημα της AJCC (8th edition) που για πρώτη φορά συμπεριλαμβάνει εντελώς αυτόνομα τους νευροενδοκρινείς όγκους και θα έχουμε νέες και ίσως καλύτερες γνώσεις για την σταδιοποίηση και ίσως και πρόγνωση των ασθενών με NENs σύμφωνα με μια πιο εξατομικευμένη (personalized) προσέγγιση (Εικ. 53). Η νέα σταδιοποίηση των si-NENs με αυτό το σύστημα είναι αυτό της εικόνας 54, και έχει ξεχωριστά την TNM ταξινόμηση και τα προγνωστικά groups για τα si-NENs.

Μια πρόσφατη μελέτη από τους Strosberg et al.²⁵ εξέτασε την προγνωστική εγκυρότητα του συστήματος της AJCC ταξινόμησης (7th ed.) εξετάζοντας την συνολική επιβίωση βάσει σταδίου σε 691 ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου. Η 5-ετής επιβίωση ήταν 100% για το στάδιο I και II, 91% για το στάδιο III, καθώς και 72% για το στάδιο IV. Υπήρχε μια διαφορά στην επιβίωση σε ασθενείς σταδίου IIIB βάσει εξαιρεσιμότητας του όγκου, με 95% 5-ετή επιβίωση για εξαιρεσιμους όγκους σε σύγκριση με μια 5-ετή επιβίωση 78% για ανεγχείρητου όγκους²⁵.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ιστολογική απόδειξη της κακοήθους συμπεριφοράς στους επιθηλιακούς όγκους είναι η διήθηση της βασικής μεμβράνης, ο ορισμός της κακοήθους συμπεριφοράς στα NENs είναι πιο περίπλοκος, και έτσι σε έλλειψη σαφούς κακοήθους συμπεριφοράς όπως, η διήθηση παρακείμενων οργάνων, ή η ύπαρξη θετικών λεμφαδένων κλπ. η διάκριση της κακοήθειας με την “καλοήθεια” μπορεί να είναι δύσκολη. Όλες οι μελέτες^{1, 10} με την συχνότητα των NENs που προέρχονται από βάσεις δεδομένων όπως η SEER υποτιμούν τον συνολικό αριθμό των ασθενών με NENs, γιατί μόνο ασθενείς με «κακοήγη NETs» συμπεριλαμβανόταν σε αυτές, συνεπώς δεν συμπεριελάμβαναν, οι βάσεις

αυτές, τα μικρά καλοήγη (καλά διαφοροποιημένα χωρίς μεταστάσεις) NENs. Όμως μετά από την τελευταία ταξινόμηση της WHO 2010^{9, 124} όλα τα NENs θεωρούνται κακοήγη και άρχισαν να συμπεριλαμβάνονται στις βάσεις αυτές, συνεπώς τα επόμενα λίγα χρόνια θα έχουμε την πραγματική συχνότητα και σταδιοποίηση των NENs και ειδικά των si-NENs. Έτσι η συχνότητά των σταδίων των NENs που εμφανίζεται στις μελέτες με βάση τέτοιες βάσεις δεδομένων είναι σχετικά πλασματική (Εικ. 55) όμως ήδη έχει αρχίσει να φαίνεται η συχνότητα μετά το 2010¹⁰ με άνοδο των καμπυλών μετά το 2010 (Εικ. 55).

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.

The 2010 WHO classification of GEP-NENs

Neuroendocrine tumours/neoplasms (NENs)

- Grade 1: Ki67 proliferative index* <2%; or mitotic index (MI) <2 per 10 high-power visual fields (10 HPF)[‡]
- Grade 2: Ki67 proliferative index 2–20%; MI 2–20/10 HPF

Neuroendocrine carcinoma (NEC)

- Grade 3: Ki67 proliferative index >20%; MI >20/10 HPF
- Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC; a combined adenocarcinoma and neuroendocrine tumour, comprising >30% neuroendocrine cells). For example, goblet-cell carcinoid of the appendix
- Hyperplastic and preneoplastic lesions (hyperplasia is noted in the stomach and pancreas and is not necessarily a preneoplastic lesion)

GEP, gastroenteropancreatic. *Percentage of 2,000 tumour cells that are Ki67 positive in areas of highest nuclear labelling, as assessed by anti-Ki67 antibody (MIB1) staining. [‡]Mitotic count on 10 HPF (2 mm²), counting at least 40 fields (at 40x magnification) evaluated in areas of highest mitotic density.

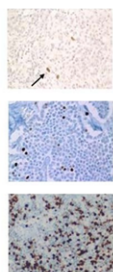
Εικόνα 48: Το grade των NETs. Από ¹²⁴.

T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and is 1 cm or less		
T2	Tumor invades muscularis propria or is greater than 1 cm		
T3	Tumor invades through the muscularis propria, into the subserosa, or into non-peritonealized tissue		
T4	Tumor invades the peritoneum or any other organs or structures		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<i>Stage</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

T tumor, *N* node, *M* metastasis

Εικόνα 49: Το σύστημα σταδιοποίησης των NENs του λεπτού εντέρου κατά την ENETs. M1: Ειδικές θέσεις όπως ορίζονται από τους Sobin LH και Wittekind C¹²⁷. Από¹²¹.

Evolution of Terminology & Classification: AJCC Criteria of Grading:



Grade	Mitotic Count (per 10 HPF)	Ki 67 Index (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2 – 20	3 – 20
G3	> 20	> 20

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.

AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

Εικόνα 50: Το σύστημα της ιστολογικής βαθμονόμησης (grading) των NENs κατά WHO 2010. G1: Well differentiated, low grade, G2: Well differentiated, intermediate grade, G3: Poorly differentiated, high grade. Από^{9, 124}. Δυστυχώς, η έννοια του grade δεν έγινε δεκτή επισήμως για Νευροενδοκρινείς όγκοι εκτός του ΓΕΣ. Σε NETs (καρκινοειδή) των πνευμόνων, για παράδειγμα, το Ki-67 προτείνεται να είναι βοηθητικό για τη διάκριση των άτυπων καρκινοειδών από μεγάλα νευροενδοκρινικά καρκινώματα, αλλά δεν περιλαμβάνεται στο grade^{103, 128}.

Duodenum/Ampulla/Jejunum/Ileum**Primary Tumor (T)**

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size 1 cm or less* (small intestinal tumors); tumor 1 cm or less (ampullary tumors) (Figure 17.11)
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 1 cm (small intestinal tumors); tumor > 1 cm (ampullary tumors) (Figure 17.12)
T3	Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal tumors) or invades pancreas or retroperitoneum (ampullary or duodenal tumors) or into non-peritonealized tissues (Figure 17.13)
T4	Tumor invades visceral peritoneum (serosa) or invades other organs (Figure 17.14)
For any T, add (m) for multiple tumors	

*Note: Tumor limited to ampulla of Vater for ampullary gangliocytic paraganglioma.

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis (Figures 17.15A, B)

Distant Metastases (M)

M0	No distant metastases
M1	Distant metastasis

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Εικόνα 51: Η σταδιοποίηση των NENs του λεπτού εντέρου κατά την AJCC 7th ed. 2010.^{129, 130} (βλέπε εικόνα 52 για τις επεξηγήσεις).

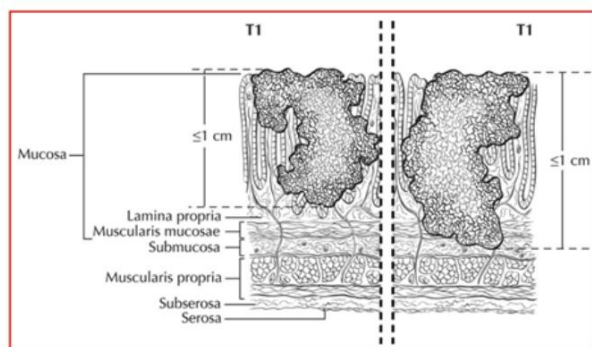


FIGURE 17.11. For duodenum/jejunum/ileum T1 is defined as tumor that invades lamina propria (left side) or submucosa (right side) and size 1 cm or less. For ampulla T1 is defined as tumor 1 cm or less.

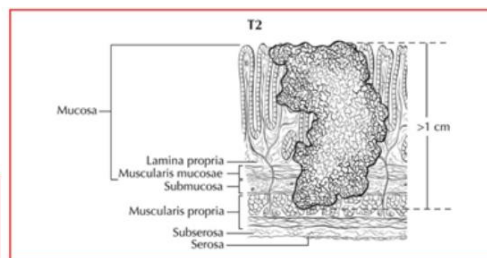


FIGURE 17.12. For duodenum/jejunum/ileum T2 is defined as tumor that invades muscularis propria or size > 1 cm. For ampulla T2 is defined as tumor > 1 cm (ampullary tumors).

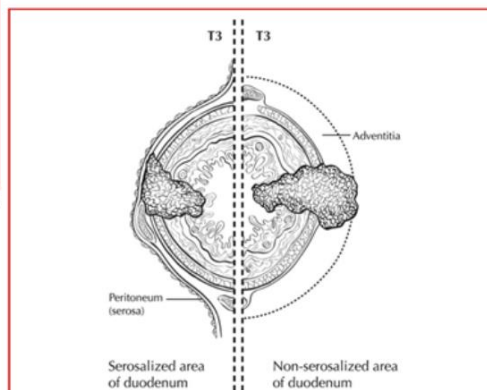


FIGURE 17.13. For jejunum/ileum T3 is defined as tumor that invades through the muscularis propria into subserosal tissue (left side) without penetration of overlying serosa or for duodenum/ampulla invades pancreas or retroperitoneum or for all small bowel sites and ampulla, into non-peritonealized tissues (right side).

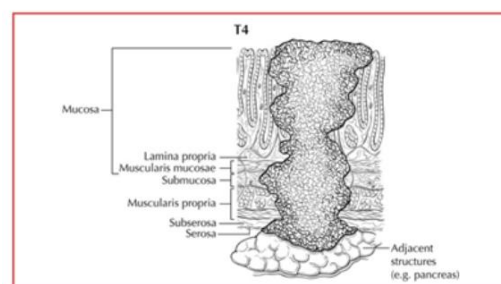


FIGURE 17.14. For duodenum/ampulla/jejunum/ileum T4 is defined as tumor that invades visceral peritoneum (perceal) or invades other organs.

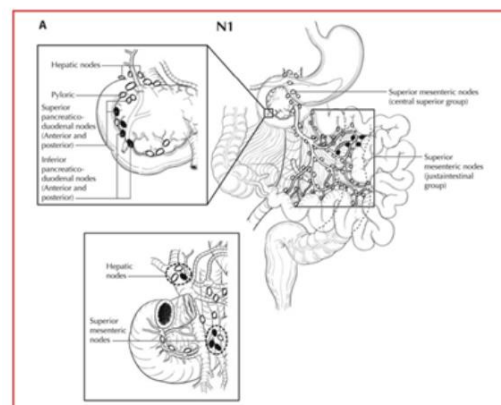


FIGURE 17.15A. N1 is defined as regional lymph node metastasis for the small intestine.

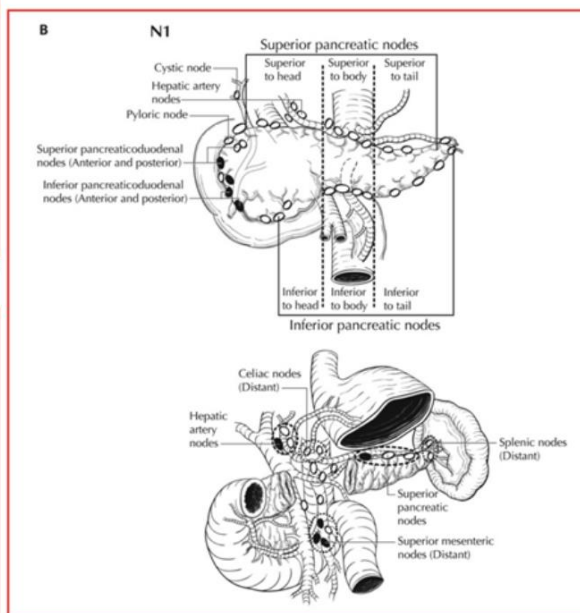
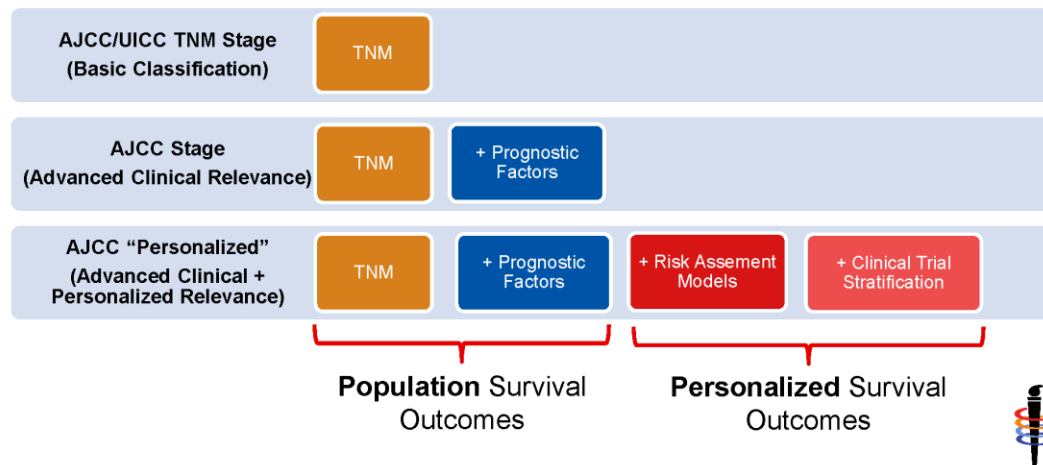


FIGURE 17.15B. N1 is defined as regional lymph node metastasis for the ampulla of Vater.

Εικόνα 52: Οι εικόνες από 17.11 – 17.15B αναδεικνύουν σχηματικά την TNM σταδιοποίηση 7^η έκδοση και μπορεί να χρησιμοποιηθούν και στην νεότερη TNM 8^η έκδοση. Τροποποιημένη από ¹³⁰.

AJCC Vision

The Transition from Population Based to a more “Personalized” Approach



22 Copyright © 2013 AJCC. All Rights Reserved

Εικόνα 53: Η προσέγγιση του νέου TNM 8th ed. 2017 ως ένα προγνωστικό σύστημα σε μια πιο εξατομικευμένη βάση.

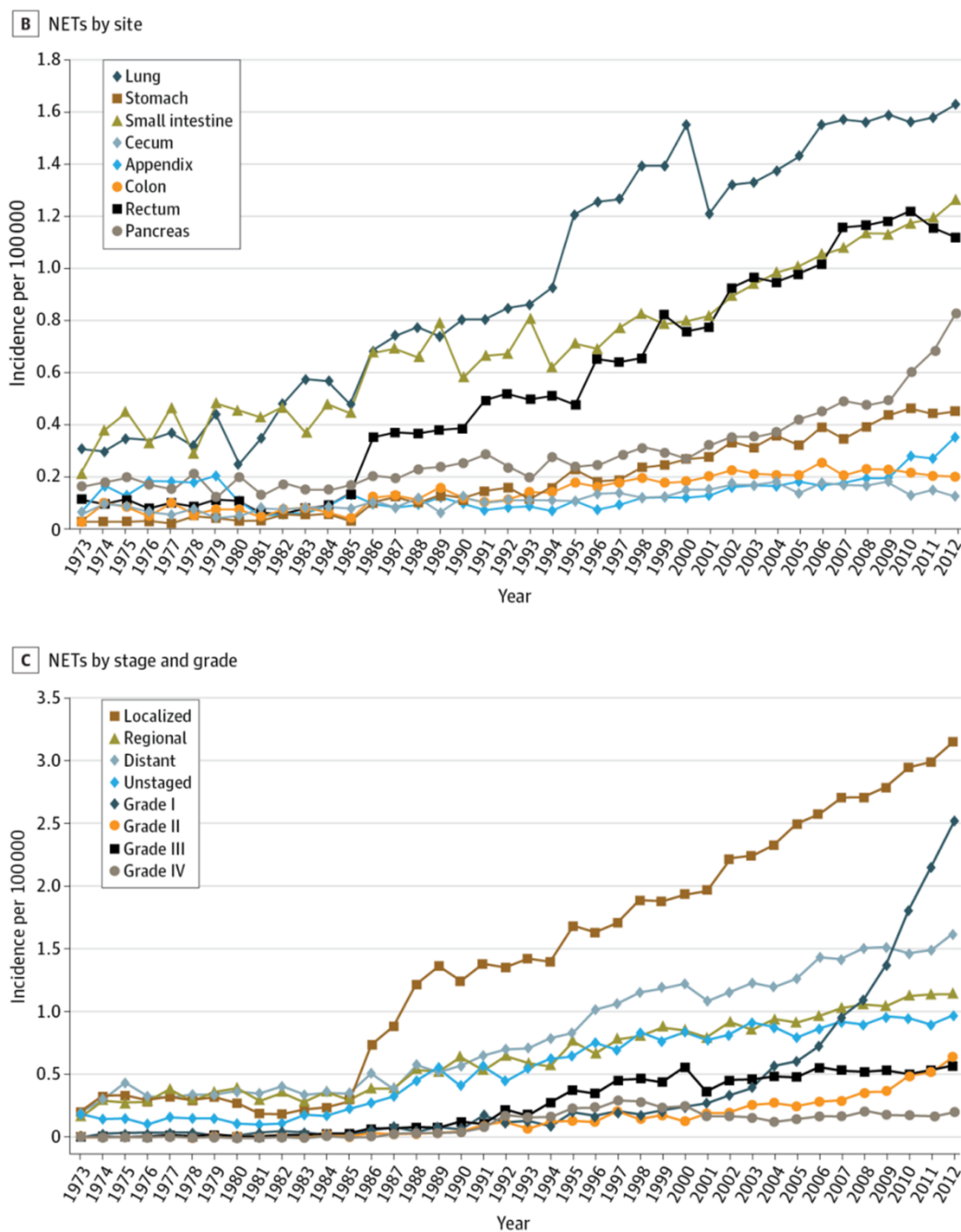
Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1*	Invades lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size		
T2*	Invades muscularis propria or greater than 1 cm in size		
T3*	Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa		
T4*	Invades visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures		
* NOTE: For any T, add (m) for multiple tumors [TX(#) or TX(m)], where X = 1 to 4, and # = number of primary tumors identified†]; for multiple tumors with different Ts, use the highest. † Example: If there are two primary tumors, only one of which invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal), we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).			
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis has occurred		
N1	Regional lymph node metastasis less than 12 nodes		
N2	Large mesenteric masses (>2 cm) and/or extensive nodal deposits (12 or greater), especially those that encase the superior mesenteric vessels		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
M1a	Metastasis confined to liver		
M1b	Metastases in at least one extrahepatic site (eg, lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)		
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T1	N0	M0	I
T1	N1, N2	M0	III
T1	N0, N1, N2	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1, N2	M0	III
T2	N0, N1, N2	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1, N2	M0	III
T3	N0, N1, N2	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1, N2	M0	III
T4	N0, N1, N2	M1	IV
For multiple synchronous tumors, the highest T category should be used and the multiplicity or the number of tumors should be indicated in parenthesis: eg, T3 (2) or T3(m).			

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science+Business Media, LLC.

Εικόνα 54: Σταδιοποίηση των si-NENs σύμφωνα με το νέο TNM της AJCC 8th ed, 2017.
Τροποποιημένη από ¹³¹.



Εικόνα 55: Η ανατομική θέση των πρωτοπαθών NENs και η ταξινόμηση τους κατά στάδια. (B), Εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην επίπτωση σε όλα τα NENs ($P < 0,001$). (C), Εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές αυξήσεις της συχνότητας σε όλα τα στάδια ($P < 0,001$). Από ¹⁰.

Θεραπεία

Τα GI-NENs είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων με μεγάλες ομοιότητες και διαφορές, και η θεραπεία τους είναι απαραίτητη σε όποιο στάδιο και εάν βρίσκονται μια και χωρίς θεραπεία, η πλειοψηφία των ασθενών με προχωρημένο midgut NETs θα έχουν σημαντική πρόοδο νόσου εντός 12 μηνών ¹³² (Εικ. 56). Η ήπια εξέλιξη της νόσου αυτών των

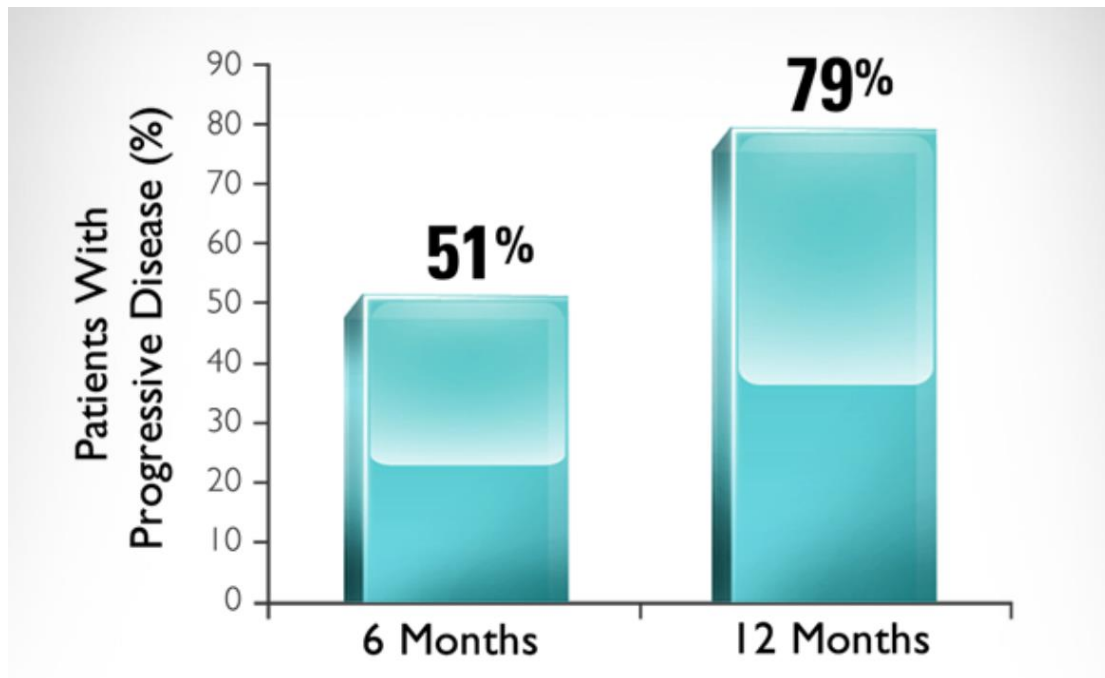
ασθενών συχνά καθυστεράει τον θεράποντα ιατρό με συνέπεια να χρησιμοποιώντας σχετικά παθητικές θεραπείες.

Μέχρι σήμερα, αρκετές θεραπείες (χειρουργική επέμβαση, RFA, PRRT και χημειοθεραπεία) έχουν αποδεδειγμένα επιτύχει μια σημαντική αντικειμενική ακτινολογική απάντηση σε GEP-NENs, έτσι αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να προτιμώνται για θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση. Σε αντίθεση, τα SSAs, η IFN-α και οι στοχευμένες θεραπείες έχουν δείξει σταθεροποίηση της νόσου και βελτίωση της επιβίωσης με σταθερή νόσο (PFS) σε κλινικές μελέτες φάσης III. Σε αυτό το εξελισσόμενο περιβάλλον, ο ρόλος και το χρονοδιάγραμμα των τοπικοπεριοχικών θεραπειών είναι ακόμη υπό συζήτηση, μια και ακόμα δεν υπάρχει καμία προοπτική κλινική μελέτη που να έχει δείξει σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS).

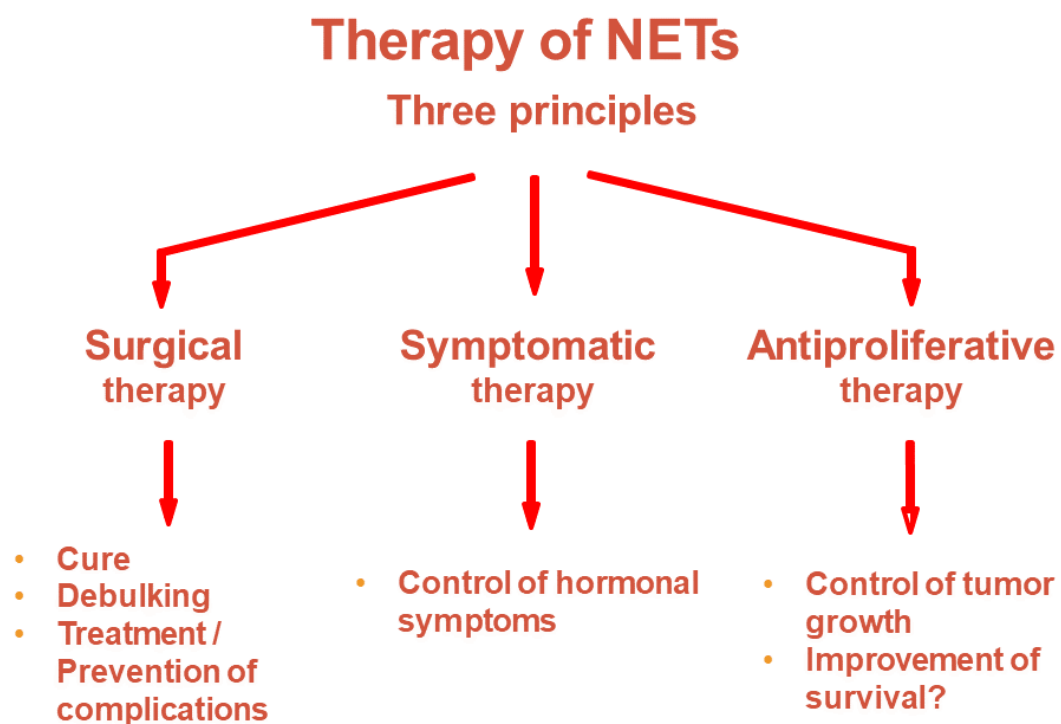
Έτσι η θεραπευτική στρατηγική μας στηρίζεται στην θεραπεία του ίδιου του όγκου(ων) και των μεταστάσεων του, και στην αντιμετώπιση της απελευθέρωσης των ορμονών και των συμπτωμάτων που δημιουργούν. Σε αυτή την στρατηγική (Εικ. 57), ακρογωνιαίος λίθος είναι η **χειρουργική** (με σκοπό την ίαση) σε μικρά στάδια, και τα SSAs για την αντιμετώπιση των ορμονικών συμπτωμάτων και την καταστολή ανάπτυξης του όγκου για G1/low G2 GI-NENs στα πιο προχωρημένα στάδια^{30, 64, 133-135}. Σε μεγαλύτερα στάδια ο συνδυασμός διαφόρων μορφών θεραπείας είναι η στρατηγική μας, για την ίαση, και κυρίως την αύξηση της επιβίωσης^{21, 23, 30, 136-139}. Επιπλέον, η παραπομπή των ασθενών σε ειδικά προγράμματα NETs (κέντρα αριστείας) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την επιβίωση σε ασθενείς με NETs^{23, 136}.

Το μεγαλύτερο ζήτημα στην διαχείριση των GI-NENs, είναι ότι κατά τη διάγνωση περίπου 65-95% αυτών, (εξαιρουμένων των aNENs, του στομάχου και του ορθού που, περίπου το 85-90% των οποίων είναι τοπικοί όγκοι) έχουν ηπατικές μεταστάσεις^{140, 141}. Πράγματι, οι ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν το πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, ανεξάρτητα από την κύρια ανατομική θέση ενός GI-NEN¹¹.

Σε ιστορικές σειρές, η 5ετής επιβίωση για GI-NENs με ηπατικές μεταστάσεις είναι 13-54% σε σύγκριση με 75-99% για τους ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις^{141, 142}. Σήμερα, η 5-ετής συνολική επιβίωση των si-NENs με μεταστάσεις είναι 56-83% και 40-60% για τα pNENs¹⁴³. Τα υψηλά αυτά ποσοστά είναι ενδεικτικά πιο έγκαιρης διάγνωσης με πιο προηγμένες τεχνικές απεικόνισης, καλύτερης επιτήρησης, καθώς και της εφαρμογής νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων³. Όμως παρά τις διάφορες στρατηγικές πολύπλοκης διαχείρισης των νευροενδοκρινικών μεταστάσεων του ήπατος (MNH), η χειρουργική επέμβαση είναι η μόνη θεραπεία που προσφέρει δυνατότητες για ίαση¹⁴³.



Εικόνα 56: Η δυσμενής εξέλιξη της νόσου σε midgut NETs χωρίς θεραπεία εντός έτους. Τροποποιημένο από ¹³².



Εικόνα 57: Η στρατηγική αντιμετώπισης των GI-NENs.

Περιεγχειρητική φροντίδα

Ο προεγχειρητικός έλεγχος ενός ασθενούς με si-NEN πριν από κάθε εκλεκτικό χειρουργείο, πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον AT ή MRI, και SRS ή PET/CT με ⁶⁸Gallium (σύντομα θα έχουμε την δυνατότητα αυτή στην Ελλάδα), και επίπεδα ούρων 24-hour για 5-

hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) και φυσικά υπερηχογράφημα καρδιάς για έλεγχο βλαβών από καρκινοειδές σύνδρομο⁹⁰.

Κυρίαρχος σκοπός της προεγχειρητικής προετοιμασίας είναι η προφύλαξη από την καρκινοειδική κρίση περιεγχειρητικά που εκδηλούται κυρίως με υπερθερμία, shock, αρρυθμίες, εξάψεις και βρογχόσπασμος κα..

Επί καρκινοειδούς συνδρόμου ή επί υποψίας αυτού ή σε ιστορικό τέτοιων κρίσεων, προαπαιτείται η έναρξη θεραπείας με SSAs (όπως π.χ. octreotide 2.000 µg/day σε 500 ml NS), από την προηγούμενη τουλάχιστον, και κατά την διάρκεια του χειρουργείου και τουλάχιστον την 1^η ημέρα και μετά, σταδιακή διακοπή, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, για να αποτρέψουμε την κρίση του καρκινοειδούς περιεγχειρητικά και ιδία διεγχειρητικά¹⁶. Αυτό πρέπει να γίνεται και ακόμη και με μικρές επεμβάσεις⁶⁴. Ο βαθμός του κινδύνου και η σοβαρότητα μιας κρίσης καρκινοειδούς, είναι δύσκολο να προβλεφθεί, αλλά οι ασθενείς με συνέχεις εξάψεις από ανεπαρκώς ελεγχόμενο σύνδρομο, διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο⁶⁴. Ο κίνδυνος αυξάνεται επίσης με το χειρισμό μεγάλων όγκων που παράγουν σεροτονίνη, όπως κατά την διάρκεια ηπατεκτομής για μεταστάσεις ή μεταμόσχευση ήπατος. Η καρκινοειδική κρίση μπορεί να εκδηλωθεί ως υπόταση ή υπέρταση, εξάψεις, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, βρογχόσπασμο και πλήρη αγγειοκινητική κατάρρευση. Η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη με όλους τους δυνατούς τρόπους.

Η γενική προεγχειρητική προετοιμασία σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει επίσης να περιλαμβάνει διόρθωση των διατροφικών και ηλεκτρολυτών διαταραχών. Η προληπτική χορήγηση οκτρεοτίδης, όπως μια εφάπαξ υποδόρια ένεση 250-500 µg, είναι επαρκής συνήθως για τις πιο μικρές επεμβάσεις¹⁴⁴ και ίσως χρειαστούν ακόμα και άλλες δόσεις κατά την διάρκεια του χειρουργείου.

Για μεγάλες επεμβάσεις, η προεγχειρητική δόση (bolus 250-500 µg iv), ακολουθείται από μια συνεχή έγχυση 50-500 µg/hr/iv σε NS, (συνήθως 50 µg/hr/iv για προφύλαξη και 100 µg/hr/iv για την καρκινοειδική κρίση, κατά τη διάρκεια της επέμβασης και εν συνέχεια μετά την επέμβαση, διακόπτεται σταδιακά κατά 50% καθημερινά σε λίγες μέρες μέχρι να μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια^{64, 145-147}).

Άλλα μέτρα, όπως χρήση διαφόρων φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδή κλπ. δίδονται αναλόγως όπως σε κάθε μεγάλη επέμβαση. Η υπόταση διεγχειρητικά, που δεν αποδίδεται σε απώλεια αίματος, όπως και ο βρογχόσπασμος, αντιμετωπίζονται ως συνήθως (υγρά, οκτρεοτίδη και στεροειδή) εκτός από την χρήση αγγειοσυσπαστικών μια και τα φάρμακα αυτά έχουν ενοχοποιηθεί για την απελευθέρωση σεροτονίνης και άλλων βιοενεργών αμινών όμως αυτό είναι αμφισβητούμενο όταν έχει προηγηθεί η θεραπεία με οκτρεοτίδη⁶⁴.

Χειρουργική

Η κυρίαρχη θεραπεία με σκοπό την ίαση για όλα τα GI-NENs και φυσικά και για τα si-NENs (Εικ. 58) είναι η χειρουργική θεραπεία, όταν μπορούμε να έχουμε μια R0 εκτομή, σύμφωνα με τον προεγχειρητικό έλεγχο και τις απεικονιστικές εξετάσεις^{95, 148, 23, 90}. Λόγω της διάχυτης φύσης της νόσου, η R0 εκτομή δεν ήταν δυνατόν να γίνει στους περισσότερους ασθενείς. Ο στόχος της χειρουργικής είναι να μειώσει το φορτίο του όγκου όσο είναι δυνατό, σε μια προσπάθεια να παραταθεί η επιβίωση.

Αν και τα si-NENs έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση από τα αδενοκαρκινώματα στην ίδια ανατομική περιοχή (λεπτό έντερο), θεωρούνται **μη ιάσιμα** όταν έχουν προχωρημένη

μεταστατική νόσο. Όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις ο συνδυασμός διαφόρων θεραπειών με την χειρουργική, μας δίνει ικανοποιητική επιβίωση πολύ καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν μπορούσαν να χειρουργηθούν.

Έτσι σε ασθενείς με G1/G2 si-NENs, η χειρουργική επέμβαση με θεραπευτική πρόθεση είναι πάντα η θεραπεία εκλογής, ακόμα και αν υπάρχουν μεταστάσεις ήπατος και/ή λεμφαδένων, που συνεχίζει να είναι η χειρουργική αλλά όχι με θεραπευτική πρόθεση (Εικ. 59).

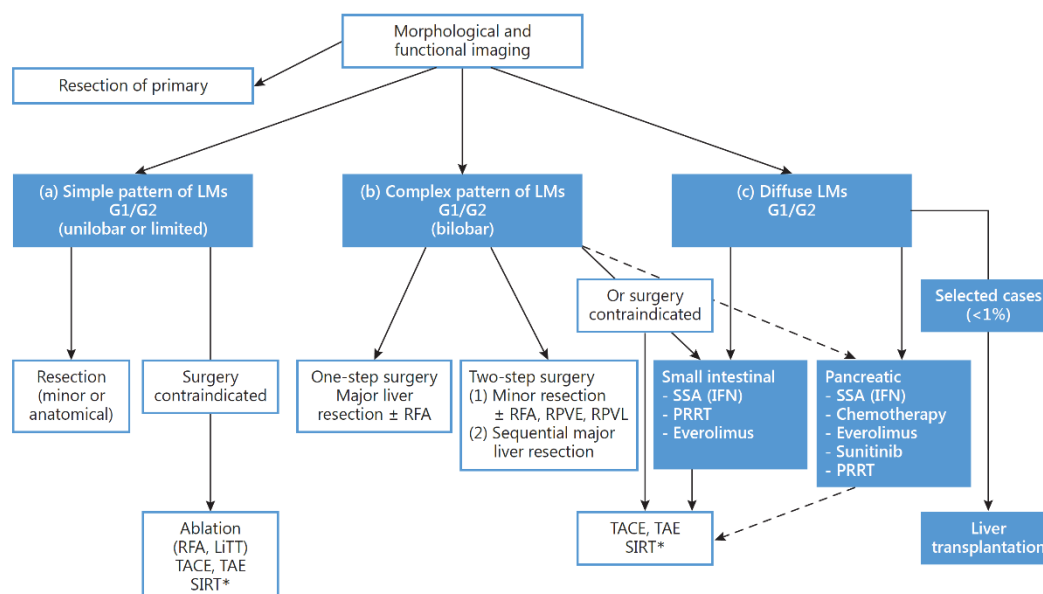
Περίπου το 80% των ασθενών που πεθαίνουν από την νόσο, πεθαίνουν από ηπατική ανεπάρκεια και το 16% πεθαίνουν από εντερική απόφραξη και έτσι είναι εύκολα κατανοητό, ότι η χειρουργική θεραπεία, μπορεί να έχει σημαντική επίδραση σε αυτά τα αποτελέσματα καθώς και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών⁷⁴.

Η θεραπεία των si-NENs όμως, απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση για να επιτευχθεί η καλύτερη απώτερη επιβίωση. Η επιθετική συντονισμένη θεραπεία με χειρουργική επέμβαση, εμβολισμό των μεταστάσεων, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και θεραπεία με νέα φάρμακα και ανάλογα σωματοστατίνης, μπορεί να επιτύχει μακροπρόθεσμη επιβίωση ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Σε μη-εξαιρέσιμη νόσο, οι θεραπευτικές μας επιλογές θα πρέπει να κατευθύνονται και στον έλεγχο των συμπτωμάτων από την υπερέκκριση του πεπτιδικών ορμονών/αμινών που οδηγεί σε λειτουργικό σύνδρομο (καρκινοειδές σύνδρομο, διάρροια και άλλα συμπτώματα), ή/και στον έλεγχο της ανάπτυξης των όγκων. Σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητο να συνδυαστούν θεραπείες (π.χ. SSAs και τοπικοπεριοχική θεραπείες ή χημειοθεραπεία κλπ.).

Disease	Localized	Regional	Distant		
Stage	I/II	III	IV		
TNM	T1–3N0M0	T4N0M0 T1–4N1M0		TxNxM1	
Surgical treatment	Radical resection		Radical resection with curative intent	Palliative resection	No resection
	Local radical open (or in selected pts) laparoscopic resection* of - primary tumor(s)** - lymph nodes (dissection along the superior mesenteric root)		Local radical open resection of - primary tumor(s) - lymph nodes (dissection along the superior mesenteric root) in combination with: - mets (liver)	Local radical open (in selected pts) laparoscopic resection of - primary tumor(s) - lymph nodes (dissection along the superior mesenteric root)	Due to: - local inoperability - comorbidity
Aim	Free from tumor		Free from tumor	- To avoid local complications (obstruction, bleeding etc.) - To possibly improve prognosis*	

Εικόνα 58: Θεραπευτικός αλγόριθμος για si-NENs. Pts = ασθενείς, mets = μετάσταση. * Για λεπτομέρειες, δείτε το κείμενο. ** ΠΡΟΣΟΧΗ: πολλαπλά πρωτοπαθή si-NENs. Από²⁴.



Εικόνα 59: Θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς χωρίς εξωηπατική νόσο σε G1/G2 NENs. LM = Liver metastasis; LMs = liver metastases; RFA = radiofrequency ablation; RPVE = right portal vein embolization; RPVL = right portal vein ligation; LITT = Laser-induced thermotherapy; TACE = trans-catheter arterial chemoembolization; TAE = trans-catheter arterial embolization. * SIRT (selective internal radiation therapy) η μέθοδος εξακολουθεί να είναι υπό μελέτη. LITT = Laser-induced thermotherapy. Από ¹⁴⁹.

Τοπική εντερεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό

Η χειρουργική εκτομή με αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου με συνοδό συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό των τοπικοπεριοχικών μεσεντερικών λεμφαδένων και εκτομή των μεταστατικών αλλοιώσεων όταν είναι δυνατό, είναι η μόνη ελπίδα για τη θεραπεία ¹⁴⁹ και είναι δυνατή (R0), μόνο σε περίπου 20% των περιπτώσεων σύμφωνα με μια σειρά ¹⁵⁰, όμως σήμερα θεωρούμε είναι το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά μεγαλύτερο ⁵⁶.

Η χειρουργική εκτομή καθορίζεται από την ακριβή θέση του όγκου. Όγκοι στον τελικό ειλέο κοντά στη ειλεοτυφλική βαλβίδα αντιμετωπίζονται με ογκολογική δεξιά ημικολεκτομή. Πιο κεντρικά si-NENs αντιμετωπίζονται με μικρότερες εντερεκτομές λεπτού εντέρου (Εικ. 60). Παρά το γεγονός ότι η πολυεστιακότητα είναι < 40%, το σύνολο του λεπτού εντέρου πρέπει να ελέγχεται διεγχειρητικά για πρόσθετες σύγχρονες αλλοιώσεις και λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η πρώιμη χειρουργική θεραπεία πρέπει να είναι ο στόχος για να αποφευχθούν επιπλοκές ¹⁵¹.

Μεσεντερικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σχεδόν πάντοτε παρούσες και έχουν σημαντική επίπτωση στην πρόγνωση των ασθενών. Ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε συνδυασμό με την εκτομή του λεπτού εντέρου προλαμβάνει επιπλοκές και βελτιώνει την επιβίωση ^{152, 153}.

Έτσι στους περισσότερους ασθενείς, η εκτομή του πρωτοπαθούς si-NEN με τους συνοδούς λεμφαδένες είναι τεχνικά εύκολη και μπορεί να γίνει με μικρές εντερεκτομές. Έτσι οι περισσότεροι χειρουργοί ανά τον κόσμο ακολουθούν την κλασική προσέγγιση με

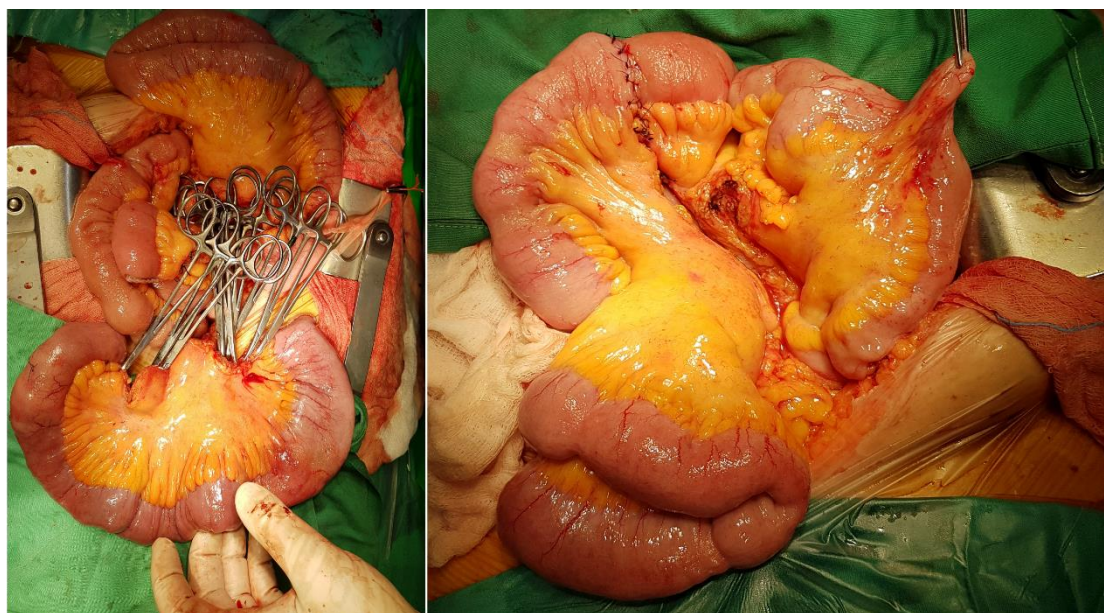
εντερεκτομή και λίγους λεμφαδένες περίξ του λεπτού εντέρου, όμως φαίνεται ότι σε ασθενείς με si-NENs και λεμφαδενική διασπορά, ο αριθμός των λεμφαδένων δεν σχετίζεται με το μήκος του λεπτού εντέρου που εκτέμνεται ¹⁸.

Αντίθετα, η βέλτιστη λεμφαδενεκτομή μπορεί να είναι χειρουργική πρόκληση, ειδικά επί παρουσίας μεσεντερικής ίνωσης ή/και μεγάλες λεμφαδενικές μεταστάσεις που αφορούν το στέλεχος της AMA (SMA) που απαιτούν εκτεταμένη εκτομή του λεπτού εντέρου με τους σωστούς λεμφαδένες ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Σήμερα πιστεύουμε ότι για την επιτυχία της χειρουργικής θεραπείας των si-NENs απαιτείται η **πρέπουσα εντερεκτομή** με τους **σωστούς λεμφαδένες** για να αποφεύγονται η υποτροπή της νόσου και τα πτωχά αποτελέσματα επιβίωσης ^{21, 153, 157}. Η επέμβαση αυτή είναι δύσκολη (θα δούμε αναλυτικά πιο κάτω) και απαιτείται εμπειρία στην χειρουργική ΗΠΧ (HPB) και σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει οι ασθενείς να απευθύνονται σε κέντρα υψηλού όγκου με μεγάλη χειρουργική εμπειρία.

Σήμερα θεωρούμε ότι οι ασθενείς με si-NENs που αποτελούν περίπου το 25% των ασθενών με GI-NENs, (και είναι αρκετά συχνά πολλαπλοί) πρέπει να έχουν μια ογκολογική εκτομή (με λεμφαδενικό καθαρισμό) **ακόμα και σε μεταστατική νόσο**, με σκοπό να προληφθεί η ισχαιμία, η διάτρηση και η απόφραξη, με την εκτομή τουλάχιστον 8 λεμφαδένων, να βελτιώνει την επιβίωση σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ^{24, 64, 90, 134, 153, 158-161} (Εικ. 60, 61) ή με 12 λεμφαδένες σύμφωνα με την 8^η έκδοση του TNM ¹³¹. Επίσης ο τύπος της λεμφαδενικής διασποράς και η τυποποίηση της ίσως βελτιώσει τα αποτελέσματα (Εικ. 62).

Η προσέγγιση αυτή, βασίζεται κυρίως στο γεγονός ότι σε ασθενείς με si-NENs και σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, η εκτομή της τοπικοπεριοχικής νόσου (πρωτοπαθής όγκος και λεμφαδένες), όχι μόνον μας δίνει την ευκαιρία να εστιάσουμε την θεραπευτική μας στρατηγική στην αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων, αλλά φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα ^{5, 21, 25, 161-163}.

Λεμφαδενικές skip μεταστάσεις έχουν αναφερθεί και ο συστηματικός και εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός ιδιαίτερα στην οπισθοπαγκρεατική περιοχή ίσως είναι απαραίτητος για να αποφευχθεί τοπικοπεριοχική υποτροπή ¹⁶⁴.



Εικόνα 60: Εντερεκτομή λεπτού εντέρου του ασθενούς με si-NEN μεσότητας λεπτού εντέρου. Διακρίνεται η μεκέλειος απόφυση στην δεύτερη εικόνα πάνω δεξιά.



Εικόνα 61: Χειρουργικό παρασκεύασμα εκτομής λεπτού εντέρου από ασυμπτωματικό ασθενή με οικογενές si-NEN. (A) Εξωτερική άποψη χειρουργικού παρασκευάσματος ειλεού με πολλαπλούς όγκους σεσημασμένους με ράμματα. (B) το εσωτερικό του εντερικού αυλού με εμφάνιση των 2 από τα πολλαπλά si-NENs (μαύρο βέλος). Από ⁹⁴.

LN stage 0, I,
II, III ‘down’

It is not usually necessary to remove an important length of the small bowel, however resection of the terminal part of the ileum could require extension to the right colon or at least the cecum (III ‘down’). At least 8 LNs should be removed.

LN stage III ‘up’

The presence of 3–4 free jejunal collaterals (visible on frontal sequences of CT) may enable lymphadenectomy, after performing intraoperative clamping tests and is associated with ileal resection extended to right hemicolectomy. At least 8 LNs should be removed.

LN stage IV

Patients are considered unresectable.

For all patients undergoing surgical removal of a siNET, the resection of at least 8 LNs is suggested and should be recommended.

Εικόνα 62: Θεραπεία σύμφωνα με το στάδιο της λεμφαδενικής νόσου. Από ¹⁸.

Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική προσέγγιση που ακολουθούμε είναι η εξής:

1. Με μέση τομή κυρίως, σχολαστικά διερευνούμε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα και φυσικά με διερεύνηση του ήπατος και ειδικά με IIOUS για την ανίχνευση ενδοηπατικών μεταστάσεων. Η χειρουργική θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να είναι σύγχρονη ή μετάχρονη και γίνεται ανάλογα με το μέγεθος της πρώτης επέμβασης (Εικ. 63).
2. Ο έλεγχος του λεπτού εντέρου ξεκινά από τον σύνδεσμο του Treitz με επισκόπηση, και αμφίχειρη ψηλάφηση μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα, μια και μέχρι και το 60% των si-NENs διαφεύγουν της προεγχειρητικής απεικόνισης και ακόμα και της χειρουργικής διερεύνησης στο 33%^{56, 90}. Οποιαδήποτε υποψία όγκου επισημαίνεται με ένα περαστό ράμμα (Εικ. 64).
3. Φυσικά πριν από κάθε εντερεκτομή και προεγχειρητικά, σκόπιμο είναι να κάνουμε ένα χάρτη της περιοχής που θα εκταμεί με τους λεμφαδένες ης και τα απαραίτητα τροφοφόρα αγγεία με MRI ή AT, (Εικ. 65, 66), με στόχο μια R0 εκτομή των si-NENs. Έτσι ανάλογα με τον πιο πάνω προεγχειρητικό έλεγχο αποκαλύπτουμε αν είναι δυνατόν την έκφυση της AMA και AMΦ με κινητοποίηση στον σύνδεσμο του Treitz από αριστερά και με χειρισμό Kocher ή με Cattell-Braasch από δεξιά. (Εικ. 67, 68). Η στρατηγική αυτή επιτρέπεται η απολίνωση των αγγείων του δεξιού κόλου από την έκφυση τους, χωρίς να επηρεάζεται καθόλου η αιμάτωση του λεπτού εντέρου. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός σε αυτό το επίπεδο, πραγματοποιείται κεντρικότερα των δεξιών κολικών αγγείων, η απολίνωση των οποίων μας οδηγεί σε δεξιά ημικολεκτομή.
4. Συνήθως όμως πρόκειται για si-NENs του ειλεού και δη του περιφερικού ή τελικού ειλεού, συνεπώς η πιο σημαντική αρτηρία για αυτά είναι η ειλεοκολική αρτηρία που πρέπει να απολινωθεί κοντά στην έκφυση της από την AMA που είναι κοντά στην αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος (Εικ. 69). Συνεπώς ο λεμφαδενικός αυτός καθαρισμός απαιτεί συνήθως δεξιά ημικολεκτομή (RHC) μια και το τυφλό κόλον δεν αιματούται σωστά αλλά καμιά φορά η θέση του όγκου(ων) είναι πιο κεντρική ή η υπάρχουσα δεξιά κολική αρτηρία είναι κυρίαρχη αρτηρία για το δεξιό κόλον οπότε δεν είναι πάντα απαραίτητη μια δεξιά ημικολεκτομή.
5. Κεντρικότερα και προς τα αριστερά της μέσης γραμμής (προς την νήστιδα) η εκτομή μας μπορεί να περιλαμβάνει άλλοτε άλλο μήκος εντέρου ανάλογα με την θέση των όγκων που έχουμε βρει με την αμφίχειρη εξέταση, και έχουμε σημαδέψει με ράμματα, φυσικά μαζί με του λεμφαδένες τους και την ινώδη δεσμοπλαστική αντίδραση που αυτοί προκαλούν, λαμβάνοντας υπόψη πάντα ότι για την αποφυγή συνδρόμου βραχέως εντέρου χρειαζόμαστε ακέραιες 3 τουλάχιστον νηστικές αρτηρίες¹⁸. Η προεγχειρητική CT-Angio ή MRI-angio μας δίνει την δυνατότητα να έχουμε εικόνες των αγγείων και σε 3D είναι πολύ υποβοηθητική για να έχουμε μια εικόνα του όγκου και των λεμφαδένων σε σχέση με τα αγγεία^{18, 165} (Εικ. 65, 66, 70).
6. Με τις σύγχρονες θεραπείες, ασθενείς με si-NENs μπορεί να ζήσουν αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα και να αναπτύξουν μεσεντέριο ισχαιμία ή υποτροπιάζοντα αποφρακτικά επεισόδια από λεμφαδενικές μεταστάσεις που δεν εξαιρέθηκαν κατά την επέμβαση εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου⁶⁴ και μένουν πίσω στο μεσεντέριο, μετά από μια ανεπαρκή ογκολογικά επέμβαση. Συνεπώς υπάρχει μεγάλη ανάγκη

για μια καλή ογκολογική επέμβαση που όμως προαπαιτεί την απολίνωση και εκτομή των αγγείων πρώτα και μετά του εντέρου για να διαφυλαχθεί όσο το δυνατόν περισσότερο έντερο (Εικ. 71).

7. Η επέμβαση τελειώνει με την en block εκτομή του εντέρου με τους λεμφαδένες και συνήθως τελικοτελική ειλεο-ειλεϊκή ή τελικοπλαγία ειλεο-εγκαρσία αναστόμωση αν πρόκειται περί δεξιάς ημικολεκτομής (Εικ. 72). Η επέμβαση συνοδεύεται από χολοκυστεκτομή μια και γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς αυτοί θα είναι σε θεραπεία με SSAs (διαρκής χολόσταση) και πιθανόν να υποβληθούν σε χημειοεμβολισμό και έτσι ο κίνδυνος επιπλοκών από χολολιθίαση και νεκρωτική χολοκυστίτιδα αντίστοιχα είναι σημαντικός^{56, 165}. Σε αδιάγνωστες και επείγουσες καταστάσεις, η εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου μόνον, αποκαθιστά το πρόβλημα και είναι αποδεκτή θεραπεία. Η λεμφαδενική διασπορά και η πιθανή ηπατική νόσος μπορεί να αντιμετωπισθούν σε δεύτερο χρόνο και μόλις η αποκατάσταση του ασθενούς το επιτρέψει (διατροφική αποκατάσταση κλπ.).
8. Η εκτομή του τελικού ειλεού λόγω si-NENs συχνά οδηγεί σε απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και καλό θα είναι να μπορούμε να την διατηρήσουμε, όταν δεν χρειάζεται να εκταμεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, πράγμα κατορθωτό στο 40% των περιπτώσεων^{29, 64, 166} (Εικ. 73). Επειδή η διάρροια συχνά συνοδεύει την απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, η συνύπαρξη του καρκινοειδούς συνδρόμου αυξάνει την μετεγχειρητική νοσηρότητα της ομάδας αυτής των ασθενών, ήδη σε κίνδυνο με εξουθενωτικές διάρροιες και υποσιτισμό λόγω του καρκινοειδούς συνδρόμου. Σύμφωνα με μερικές μελέτες από τους Boudreaux P et al.^{22, 23, 29, 64, 166-169} η χαρτογράφηση της λεμφικής παροχέτευσης του όγκου με μπλέ της ισοσουλφάνης (isosulfan) (Lymphazurin), ή χρωστική του κυανού του μεθυλενίου, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά. Αν η λεμφική παροχέτευση, μετά από την δια του όγκου έγχυση της χρωστικής, περνά στα λεμφαγγεία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (Εικ. 74), οι Boudreaux JP et al.^{64, 166} θεωρούν ότι η ειλεοτυφλική είναι σε κίνδυνο για λεμφαδενικές μεταστάσεις και συνεπώς πρέπει να εκτέμνεται (δεξιά ημικολεκτομή). Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε όγκους > 1 cm και σε ασθενείς με μεγάλη λεμφαδενική νόσο στο μεσεντέριο. Αντιστρόφως, αν η σκιαγράφηση των λεμφαγγείων ανέρχεται εύκολα στην βάση των λεμφαγγείων στην AMA πριν από την σήμανση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, ή δεν περνά καθόλου προς αυτήν, προτείνεται από τους συγγραφείς η βαλβίδα να διατηρείται (Εικ. 73). Η λεμφική χαρτογράφηση, κατά τους συγγραφείς, μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ του πρωτοπαθούς όγκου και πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων του λεπτού εντέρου μέσω επιμήκους διατοιχωματικής λεμφαδενικής επέκτασης, ειδικά επί παρουσίας μεγάλων λεμφαδενικών μεταστάσεων και εγγύς λεμφική απόφραξη²⁹. Αυτό μπορεί να εξηγήσει επίσης γιατί πολλά σύγχρονα si-NENs έχουν μονοκλωνική καταγωγή^{29, 170}, που ίσως προκαλείται από την επιμήκη λεμφαδενική ενδοτοιχωματική διασπορά όταν η κεντρική λεμφική παροχέτευση στην ρίζα του μεσεντερίου είναι αποφραγμένη λόγω του όγκου και της δεσμοπλαστικής ίνωσης¹⁶⁶. Αυτές η λεμφικές ενδοτοιχωματικές μεταστάσεις μπορεί επίσης να εξηγήσουν το φαινόμενο της τοπικής υποτροπής στα όρια εκτομής η κοντά σε αυτά. Τα υπορογόνια λεμφαγγεία που σκιαγραφούνται με την μπλε χρωστική ουσία μπορεί να αντιπροσωπεύουν το πραγματικό όριο εκτομής και όχι ένα αυθαίρετο όριο

εκτομής 5 cm από τα όρια του όγκου που συνήθως τηρούμε στις R0 ογκολογικές επεμβάσεις. Οι Boudreaux P et al. έδειξαν ότι η επιθετική χειρουργική κυτταρομείωση επέμβαση με την εφαρμογή της λεμφικής χαρτογράφησης μέσα από διεπιστημονική προσέγγιση έχει βελτιώσει δραματικά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με si-NENs με 5 - και 10-ετή επιβίωση από 54% και 30% έως 87% και 77%, αντίστοιχα^{22, 23, 168, 169}. Θα μπορούσε κανείς να αναρωτηθεί εύλογα ότι η λεμφική χαρτογράφηση αυξάνει το μήκος του λεπτού εντέρου που εκτέμνεται και είναι φυσικό. Από την μελέτη των Wang YZ et al.¹⁶⁸ φαίνεται ότι κατά μέσο όρο, τα όρια εκτομής του εντέρου είναι 7-10 cm, που είναι μεγαλύτερα από το παραδοσιακό όριο των 5 cm και είναι ένα μειονέκτημα της μεθόδου γιατί ίσως επιδεινώνει την διάρροια αλλά η διατήρηση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας ίσως βοηθά στον περιορισμό αυτής^{168, 169}.

Η τεχνική αυτή της εντερεκτομής που πιο πάνω περιγράψαμε (λεμφαδενικός καθαρισμός πρώτα και μετά εκτομή του λεπτού εντέρου), (χωρίς την λεμφική χαρτογράφηση) είναι πρακτικά αντίστροφη από μια τυπική εντερεκτομή “pizza pie” (εντερεκτομή και εν συνεχεία λεμφαδενικός καθαρισμός), και μας βοηθά να ελαχιστοποιήσουμε το μήκος του λεπτού εντέρου που εκτέμνουμε αφού πρώτα ανευρίσκουμε και απολινώνουμε τα αγγεία που έχουν τους λεμφαδένες⁵⁶.

Τα si-NENs όπως είπαμε είναι το ~25% των GI-NENs, έχουν μια συχνότητα που αυξάνει όπως είπαμε μέχρι τώρα^{1, 10} και δημιουργούν δυο κύριες προκλήσεις:

1. περίπου το 30% των περιπτώσεων είναι πολλαπλά
2. περισσότερο από 50% των περιπτώσεων (έως 80% σε κάποια σειρά) έχουν μεταστάσεις κατά την διάγνωση³.

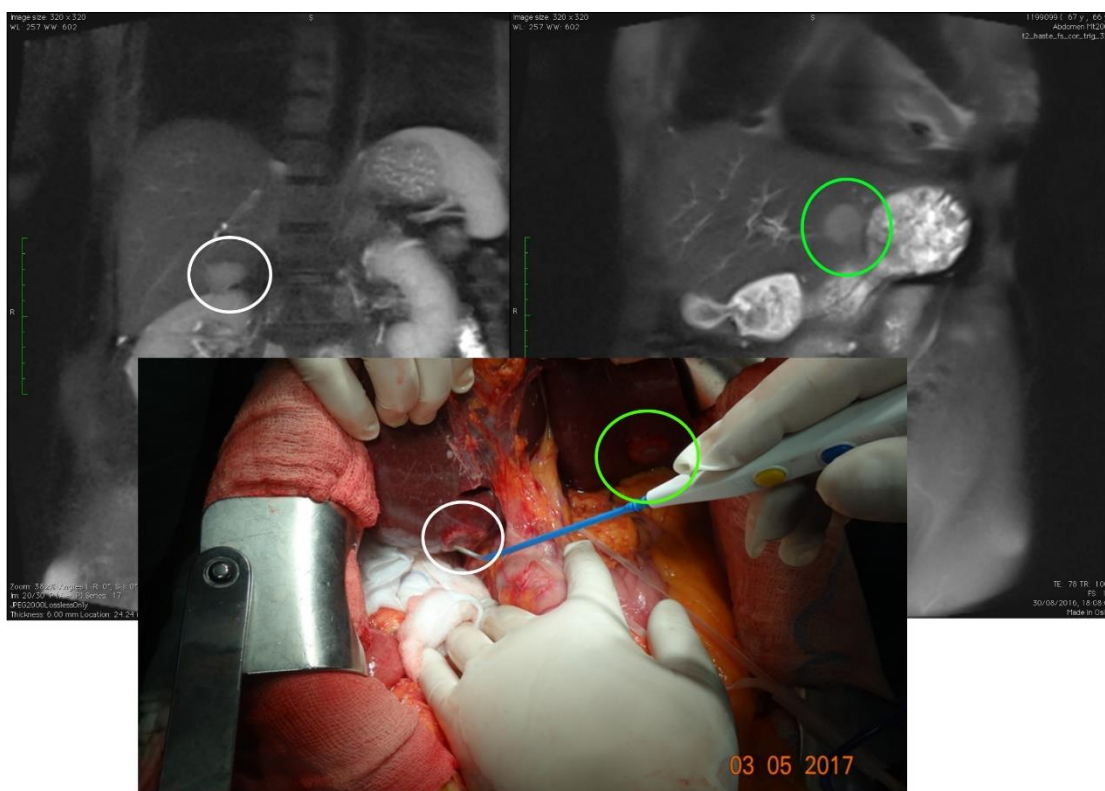
Αυτό απαιτεί μια προσαρμοσμένη στρατηγική χειρουργική. Σε αντίθεση με τα pNENs^{90, 171}, όλες οι οδηγίες^{24, 64, 90, 134, 158-160} συστήνουν την αφαίρεση του(των) πρωτοπαθών si-NENs ανεξάρτητα το στάδιο ακόμα και σε στάδιο TNM IV, για την πρόληψη τοπικών επιπλοκών όπως η ισχαιμία του εντέρου, η διάτρηση και η απόφραξη, παρόλο που η σύσταση αυτή στηρίζεται σε αναδρομικές μελέτες¹⁷²⁻¹⁷⁵.

Το πρόβλημα είναι ότι η χειρουργική επέμβαση ενός si-NEN δεν είναι τυποποιημένη και εύκολα αναπαράγωγιμη μια και η κάθε περίπτωση είναι ξεχωριστή όπως ακριβώς και για όλους του όγκους του λεπτού εντέρου.

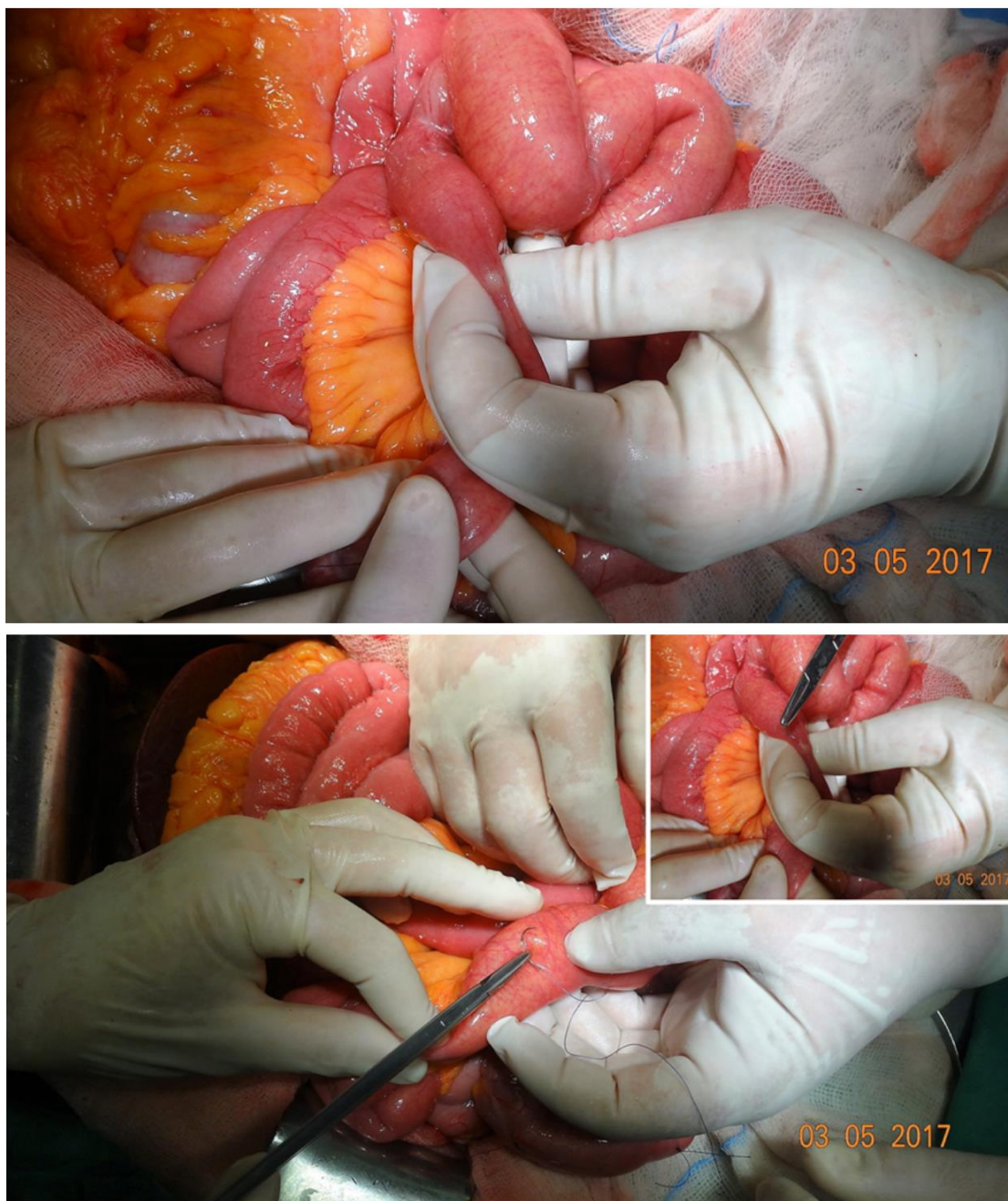
Το πρώτο βήμα τυποποίησης είναι λοιπόν η μέθοδος ανίχνευσης των πολλαπλών όγκων και ίσως αυτό να λύνεται μέχρι στιγμής με την **αμφίχειρη εξέταση** του τοιχώματος του εντέρου μέχρι αναπτύξεως άλλων τεχνικών^{56, 90} όπως πιο πάνω αναπτύξαμε (Εικ. 64).

Το δεύτερο βήμα είναι η τυποποίηση της έκτασης του λεμφαδενικού καθαρισμού, χειρουργική προσέγγιση, που ακόμα συζητείται, με διάφορες μελέτες να δεικνύουν ότι εκτομή 8 λεμφαδένων τουλάχιστον, συνδέεται με βελτιωμένη επιβίωση¹⁵³, στις κατευθυντήριες γραμμές μάλιστα δέχονται τους 8 λεμφαδένες⁹⁰, κατά άλλους η εκτομή 12 λεμφαδένων συνδέεται με βελτιωμένη επιβίωση και με χαμηλή τοπική υποτροπή (12%)^{56, 131, 176} (Εικ. 75). Προσπάθειες προς αυτή την τυποποίηση είναι οι μελέτες της λεμφαδενικής χαρτογράφησης (lymphazurin κα) ως προαπαιτούμενο της εκτομής ειδικά σε πολλαπλά si-NENs¹⁶⁶ και ακόμα υπάρχει και η χρήση των ραδιενεργών ισοτόπων διεγχειρητικά (Radioguided surgery)¹⁷⁷ και άλλες ακόμα^{18, 56}.

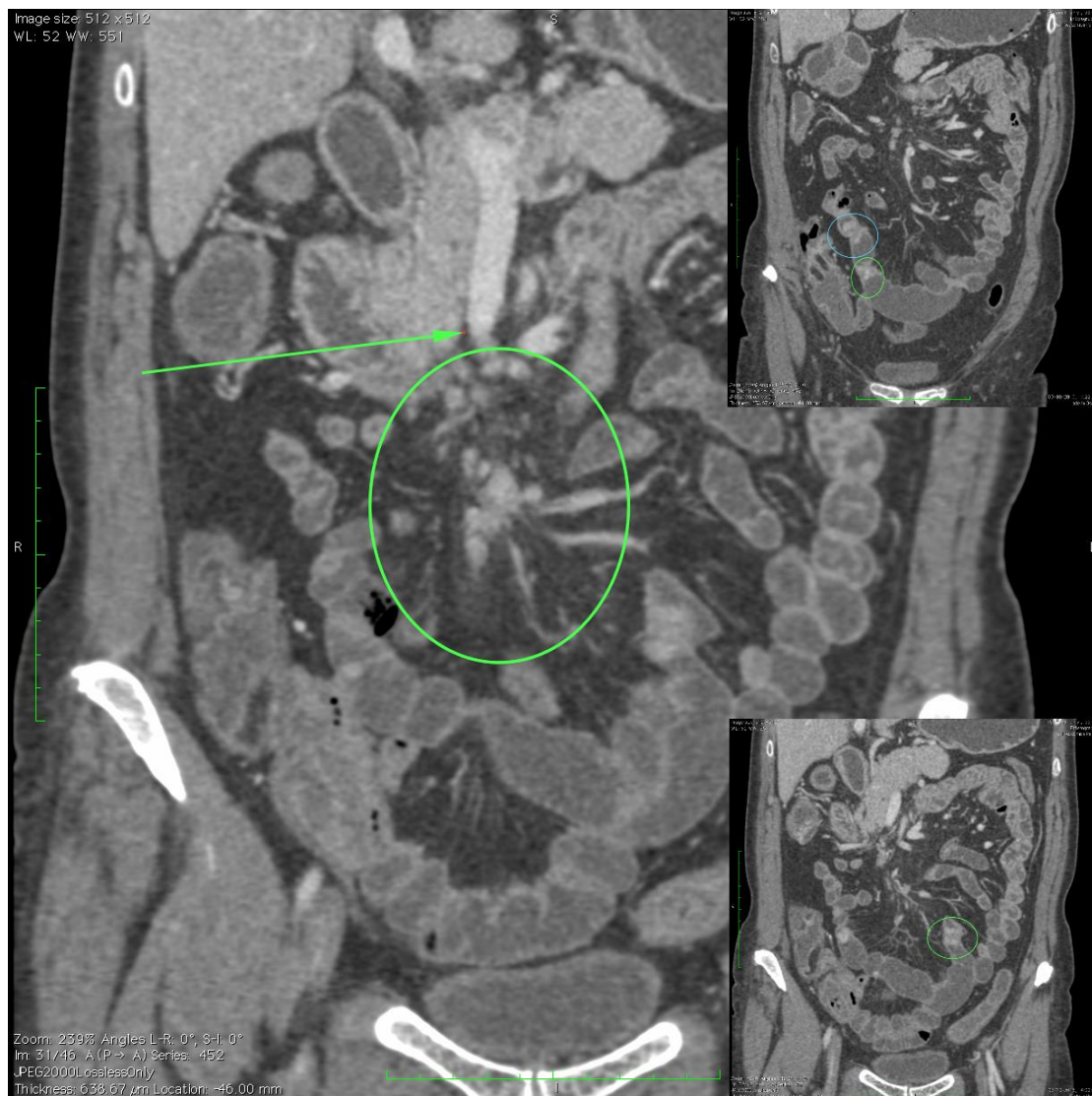
Η διεγχειρητική διερεύνηση με την βοήθεια ειδικού ανιχνευτή ραδιενεργών κρούσεων (Radioguided) έχει μελετηθεί πρόσφατα ως ένα νέο εργαλείο στην εκτομή των NENs του λεπτού εντέρου και των λεμφαδενικών κυρίως μεταστάσεων τους, αλλά και άλλων GEP-NENs^{167, 177}. Η μέθοδος σύμφωνα με τους υποστηρικτές της, ανιχνεύει περισσότερες και μικρότερες βλάβες σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές απεικονίσεις και την διεγχειρητική ψηφιακή ψηλάφηση από τον χειρουργό. Ανιχνεύει τις υπολειπόμενες βλάβες και υποδεικνύει επίσης τη συντομότερη διαδρομή πρόσβασης για τη βλάβη (Εικ. 76). Ωστόσο, η χρήση της δεν έχει γίνει ευρέως διαδεδομένη λόγω τεχνικών δυσκολιών και ειδικά για λογούς εκμάθησης (τυποποίησης). Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός δημοσιεύσεων, ελλείπει τυποποιημένου πρωτόκολλου, λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας που αφορά τον τύπο του ραδιοφαρμάκου, την δόση του, τον συγχρονισμό μεταξύ έγχυσης του ραδιοφαρμάκου και χειρουργικής επέμβασης κα.¹⁷⁷.



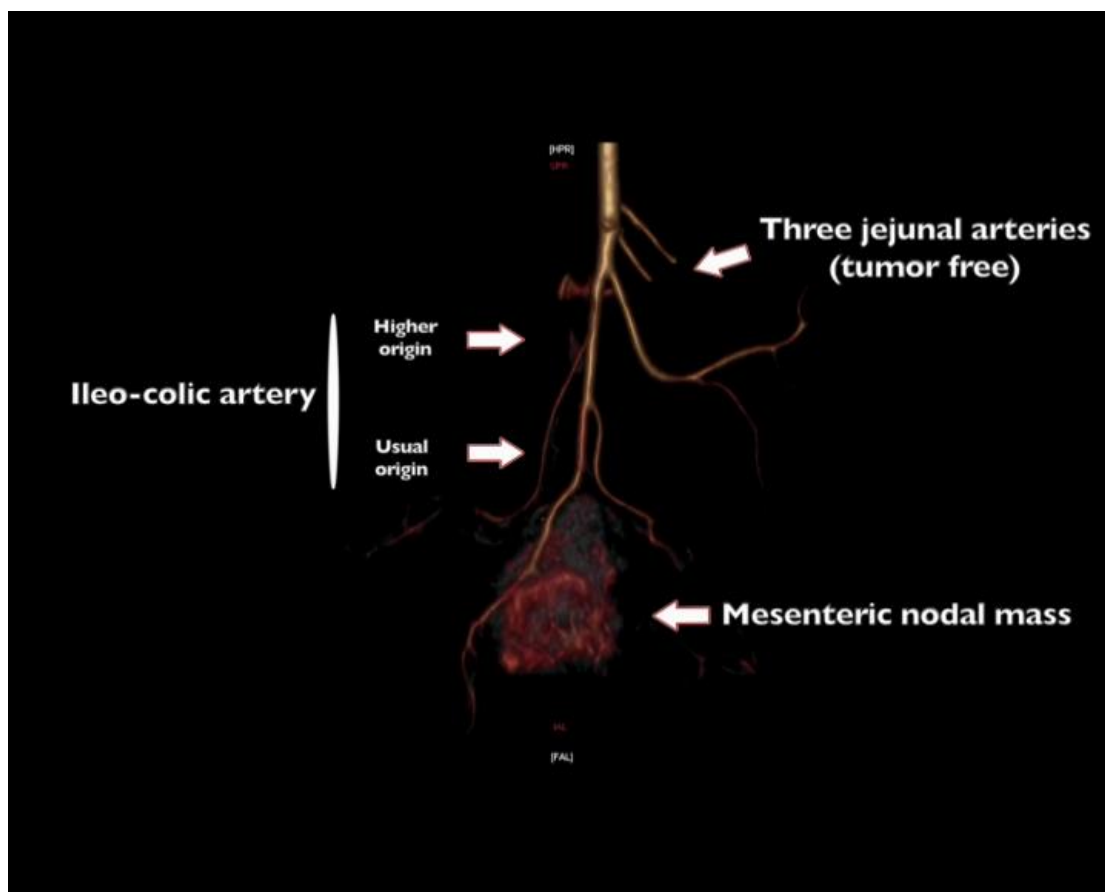
Εικόνα 63: Si-NEN με ηπατικές μεταστάσεις. (άνω) MRI και (κάτω) η προσέγγιση με μέση υπερ-υποφάλλιο τομή. Μεταστάσεις δεξιού ημihήπατος (λευκός κύκλος) και αριστερού ημihήπατος (πράσινος κύκλος).



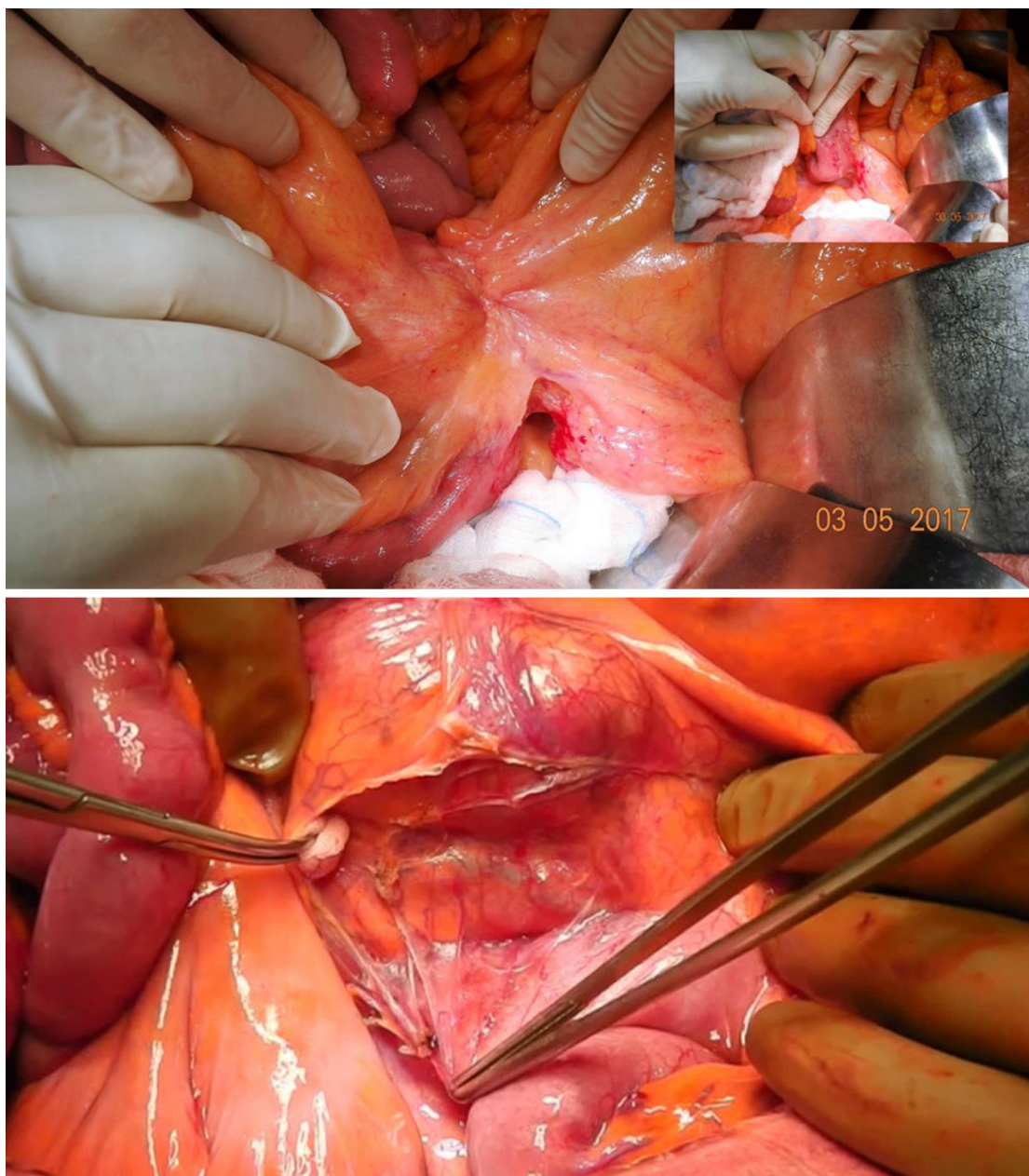
Εικόνα 64: Αμφίχειρη διεγχειρητική ψηλάφηση ενός si-NEN και σήμανση με ράμμα.



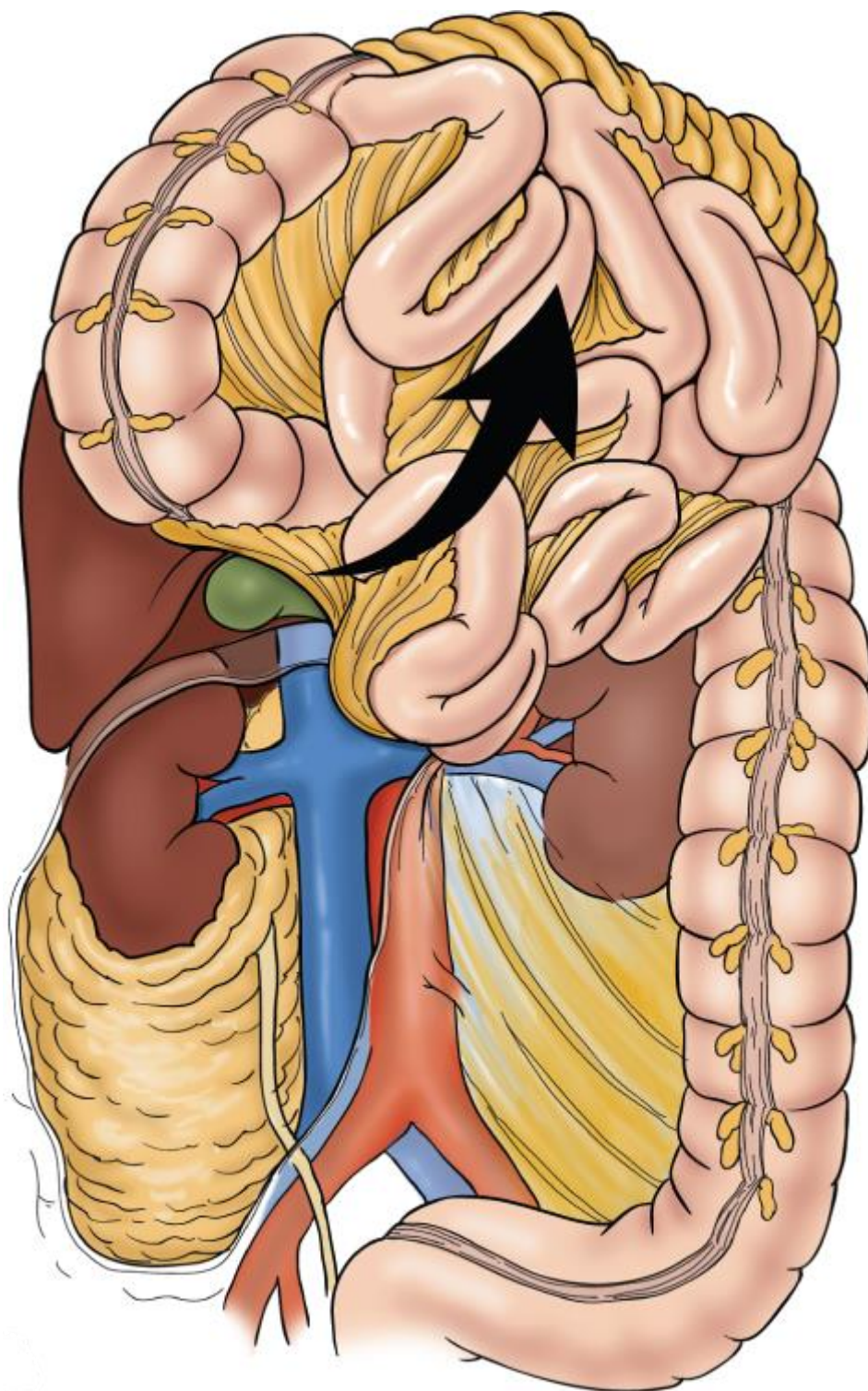
Εικόνα 65: ΑΤ ασθενούς (εντερογραφία) όπου αναδεικνύεται η έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση (κύκλος) και η θρόμβωση της ΑΜΦ στο επίπεδο της αγκιστροειδούς απόφυσης του παγκρέατος (βέλος). Δεξιά στα ένθετα αναδεικνύονται τα πολλαπλά (τρία) si-NENs (κύκλοι) που διεγχειρητικά ανεδείχθησαν ακόμα πιο πολλά (εικόνα 72).



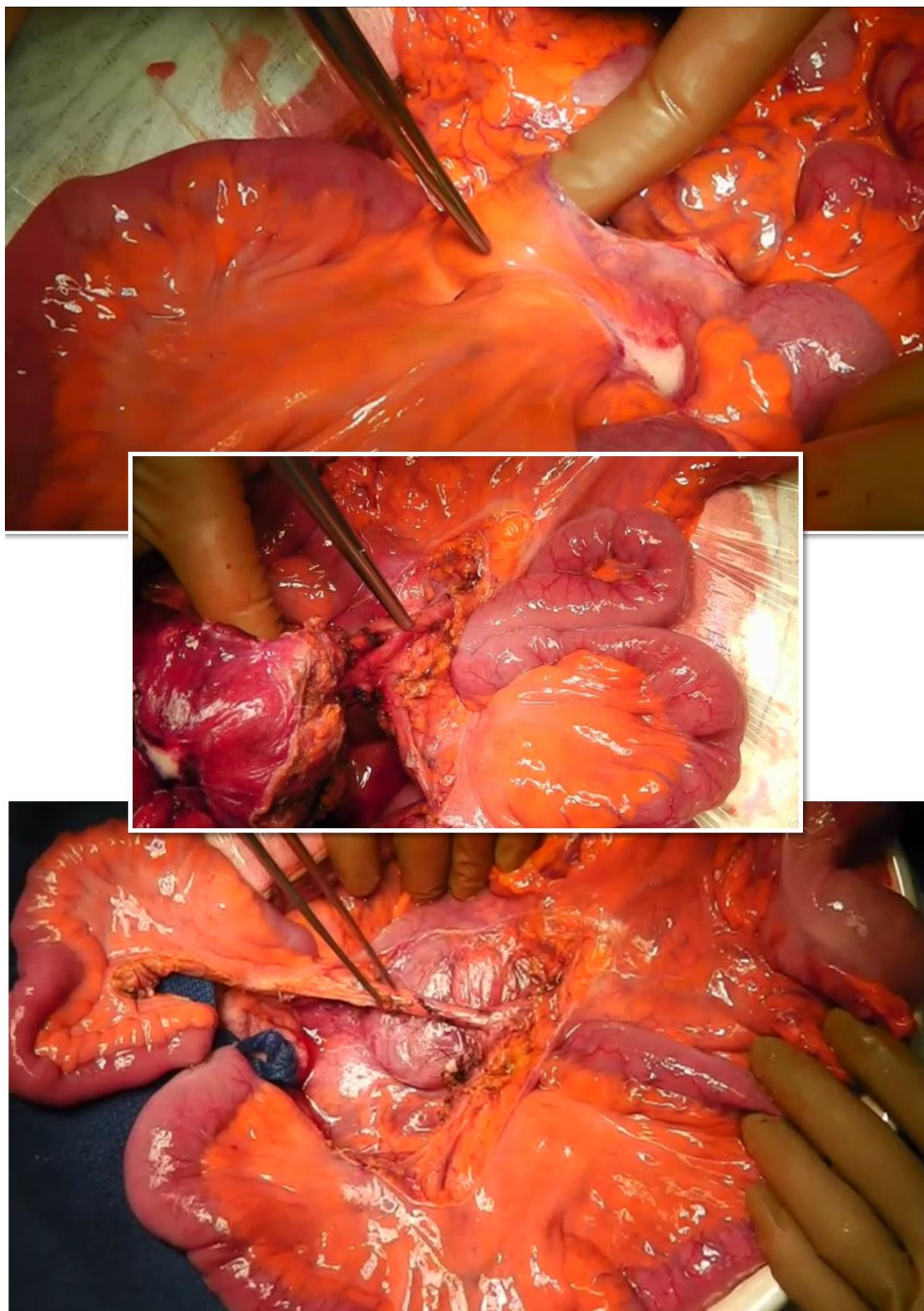
Εικόνα 66: CT- Angio ασθενούς με si-NEN της εικόνας . Από ¹⁶⁵.



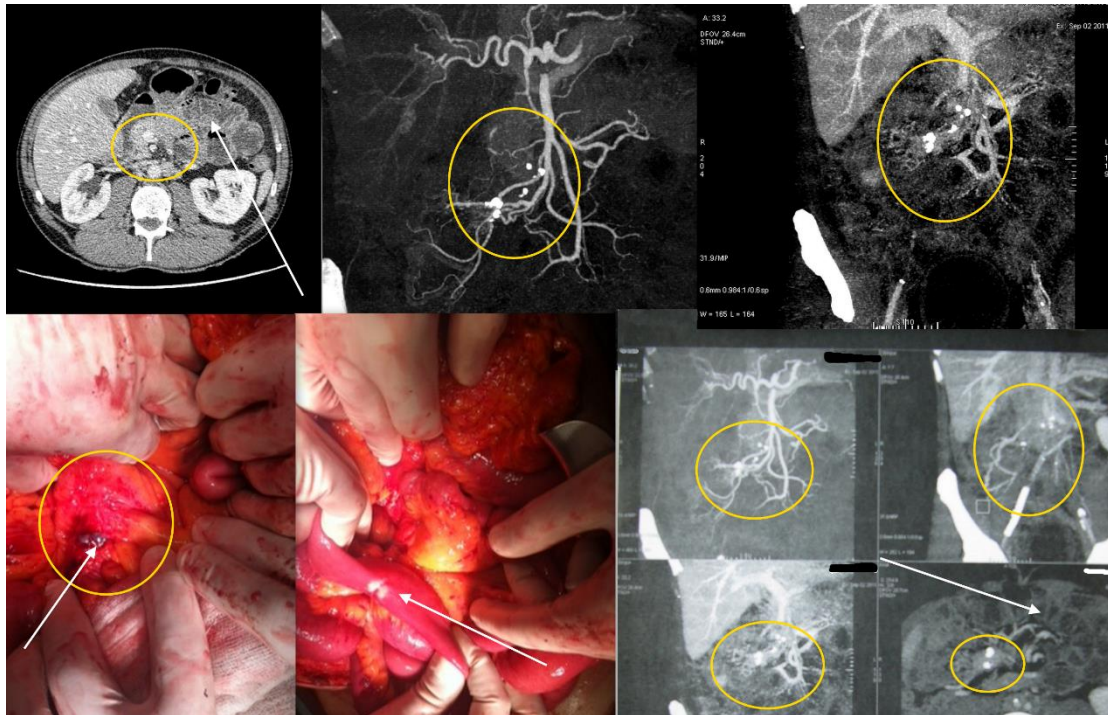
Εικόνα 67: Επάνω φαίνεται η δεσμοπλαστική αντίδραση με στάδιο LN III up τουλάχιστον και η αρχή της παρασκευής, και κάτω σε στάδιο LN III up (από ¹⁶⁵) στο ύψος του συνδέσμου του Treitz όπου διακρίνεται και η ΑΜΦ από αριστερά ύπερθεν του 12/λου.



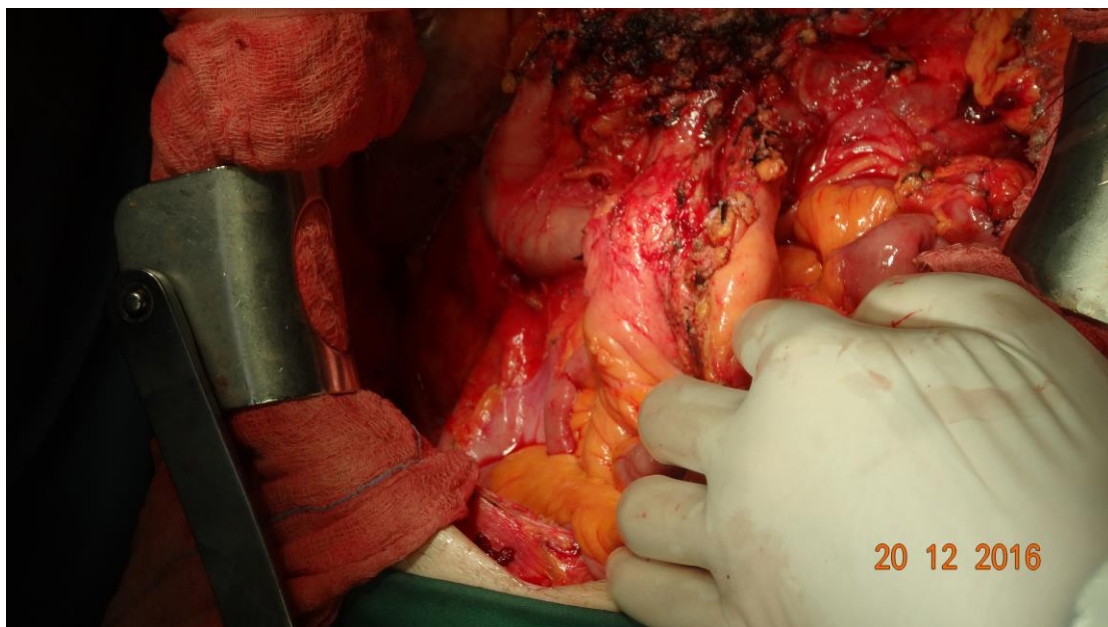
Εικόνα 68: Αποκάλυψη της ΑΜΦ από αριστερά στο σύνδεσμο του Treitz (άνω) και ο χειρισμός Cattell-Braasch (κάτω). Από ¹⁷⁸.



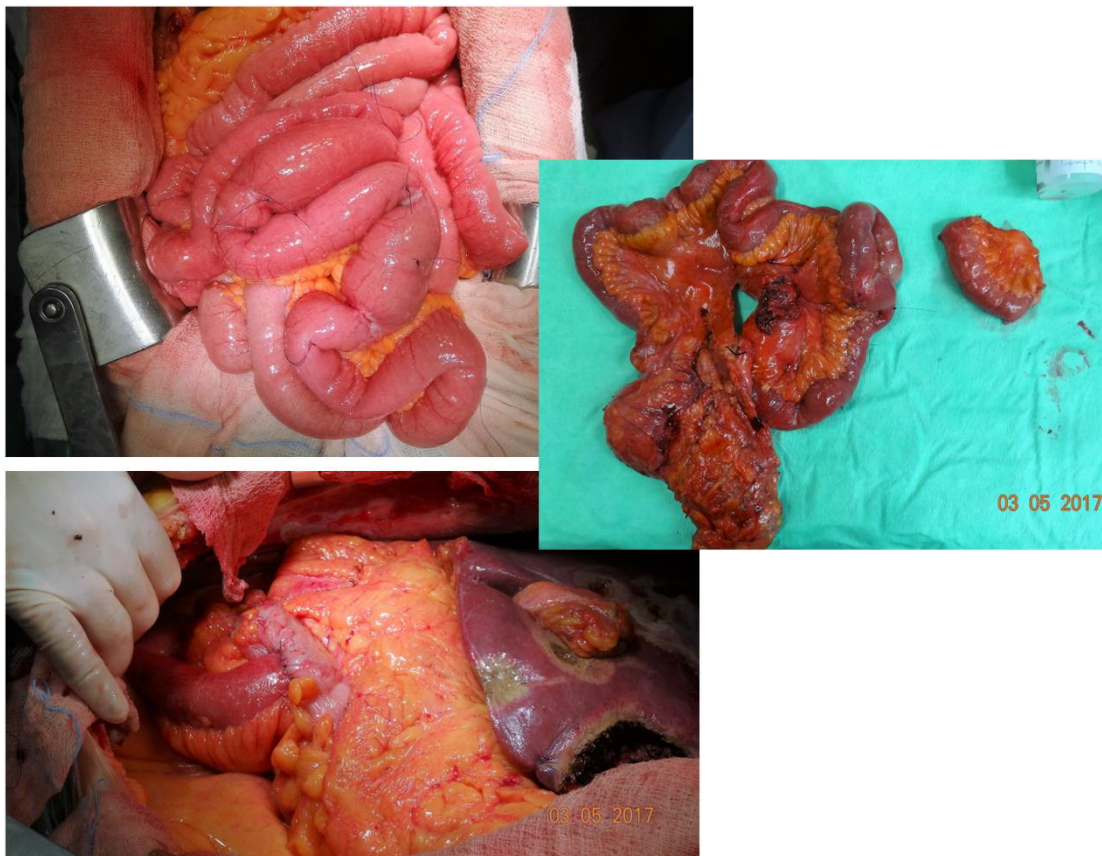
Εικόνα 69: Εκτομή ενός si-NENs με λεμφαδενική διασπορά και δεσμοπλαστική αντίδραση μεσεντερίου με απολίνωση της ειλεοκολικής αρτηρίας. Τροποποιημένη από ¹⁶⁵.



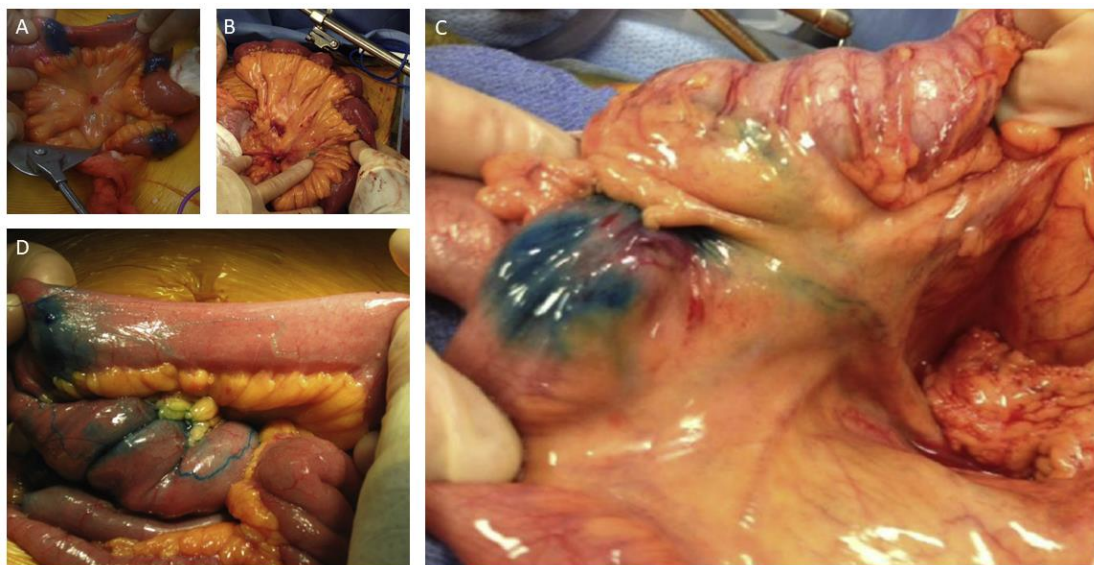
Εικόνα 70: Ασθενής με NET ειλεού (κάτω αριστερά) με λεμφαδενική μάζα πέριξ των αγγείων του μεσεντερίου (άνω αριστερά στην ΑΤ) που προκαλεί απόφραξη (τμηματική) της ΑΜΦ (άνω δεξιά) και τμηματική απόφραξη κλάδων της ΑΜΑ (κάτω δεξιά). Τα λευκά βέλη δεικνύουν τα si-NENs.



Εικόνα 71: Εκτομή λεμφαδενικών μαζών επί της ρίζας του μεσεντερίου σε ασθενή με εντερεκτομή και υφολική κολεκτομή λόγω εκτομής και της μέσης κολικής αρτηρίας και φλέβας της εικόνας 70.

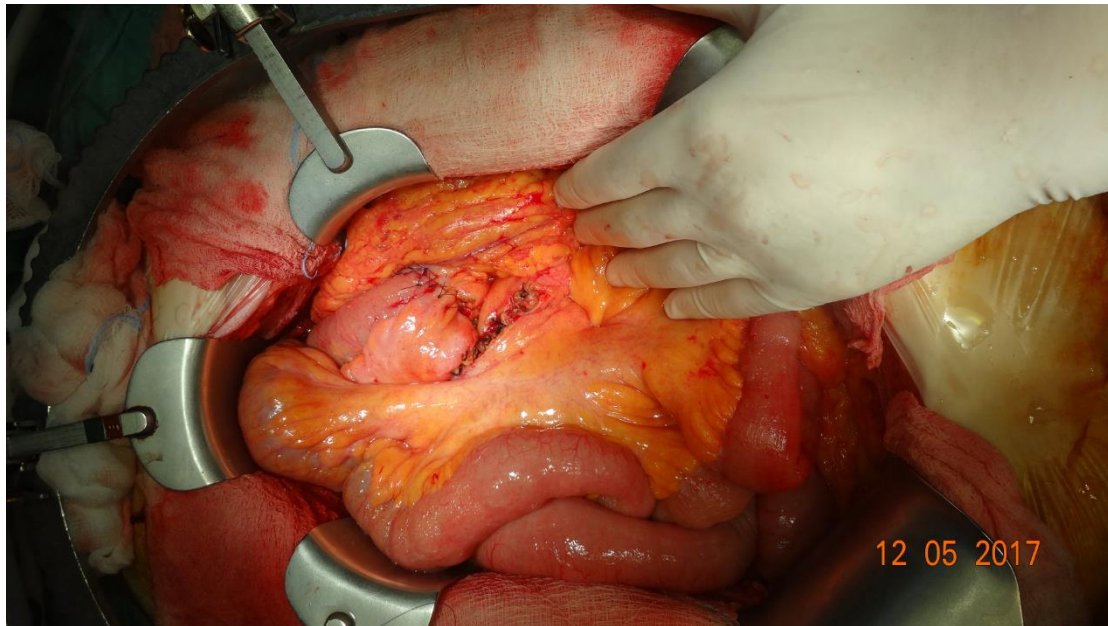


Εικόνα 72: Πολλαπλά si-NENs (ράμματα) σε ασθενή με ηπατικές μεταστάσεις και σύγχρονη έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση με θρόμβωση της άνω μεσεντερίου φλέβας στο επίπεδο της αγκιστροειδούς απόφυσης του παγκρέατος (ο ασθενής της Εικ. 64). Έγινε εντερεκτομή του τελικού ειλεού με εκτομή της δεσμοπλαστικής αντίδρασης (R2), δεξιά ημικολεκτομή και εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων.

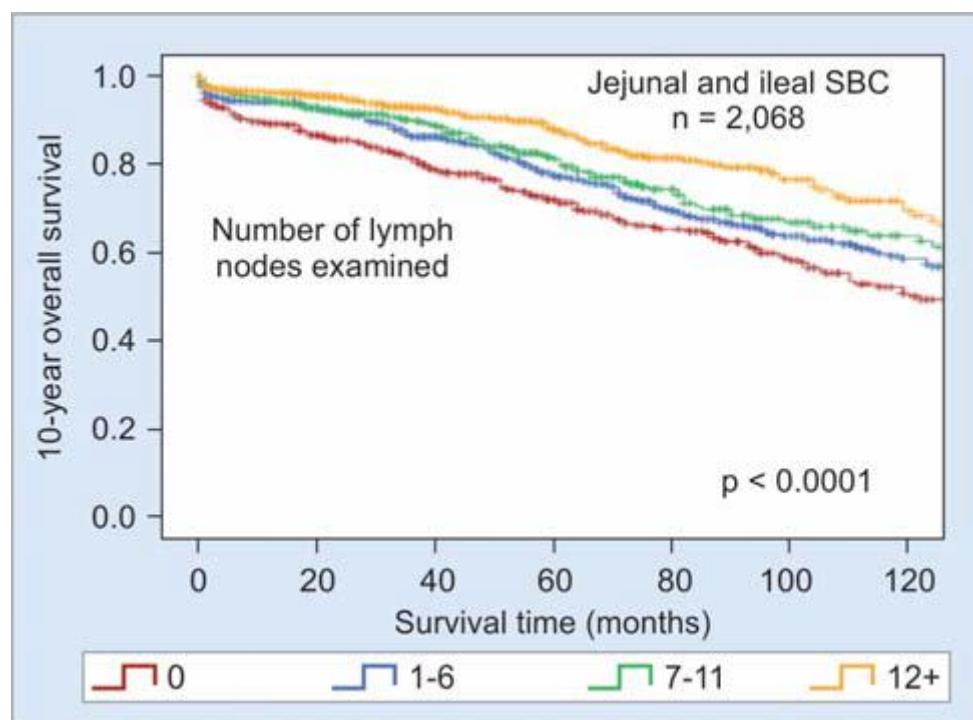


Εικόνα 73: (Α), η μπλε χρωστική ουσία εγχέεται στον κεντρικό όγκο και τους δυο πιο περιφερικούς όγκους, όταν τα si-NENs είναι πολλαπλά. (Β), ανεύρεση λεμφαδένων σε εντελώς "αθώα" περιοχή του μεσεντερίου. (C), όγκος τελικού ειλεού με μπλε χρωστική

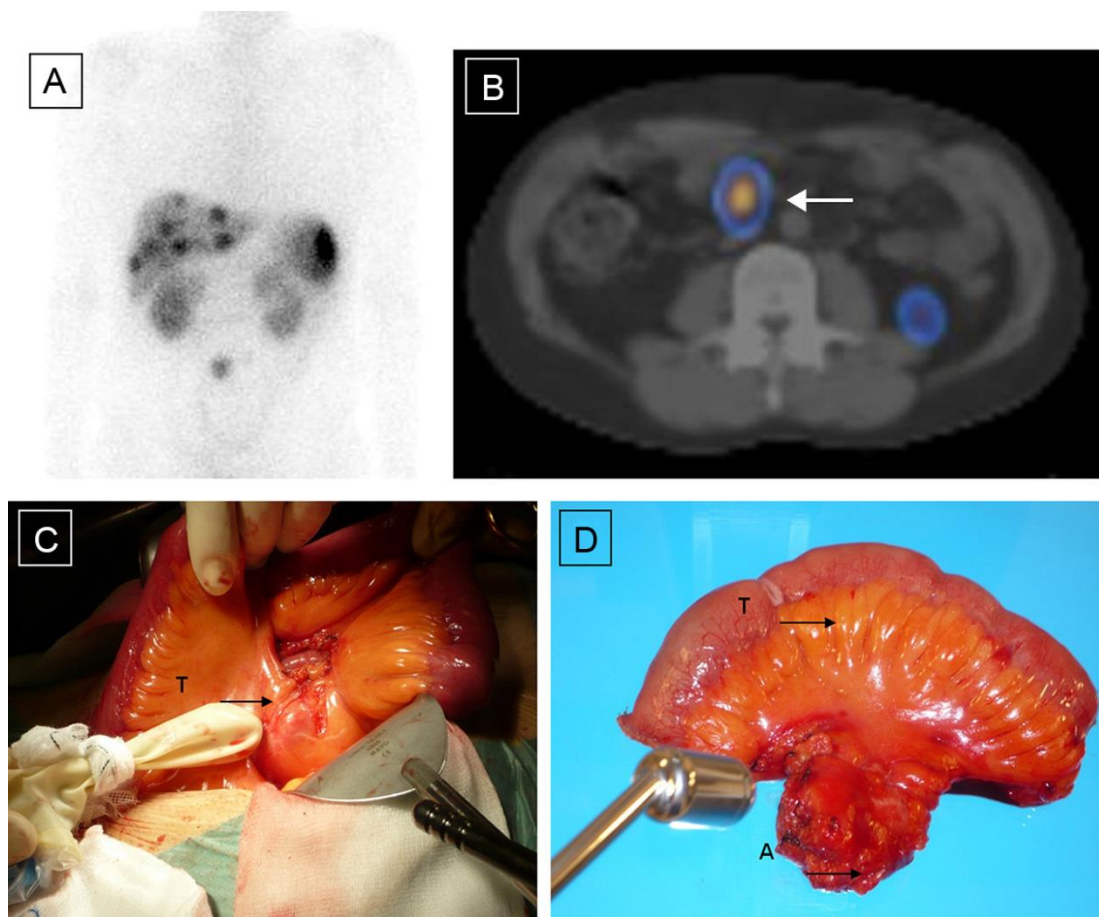
ουσία που διέρχονται από το τυφλό στο μεσόκολο του δεξιού κόλου. (D), λεμφική σκιαγράφιση κατά μήκος των υποορογονίων λεμφαγγείων του λεπτού εντέρου. Από ¹⁶⁸.



Εικόνα 74: Εντερεκτομή τελικού ειλεού και ειλεο-ειλεϊκή τελικοτελική αναστόμωση στο ύψος της ειλεοτυφλικής βαλβίδας.



Εικόνα 75: Επιβίωση με βάση τον αριθμό των λεμφαδένων που εξετάστηκαν σε ασθενείς με si-NENs και στάδιο νόσου IIIB, αλλά και στα άλλα στάδια οι καμπύλες είναι ίδιες. Από ¹⁷⁶.



Εικόνα 76: Εικόνες από την διερεύνηση και χειρουργική θεραπεία ενός ασθενούς με NET λεπτού εντέρου (αυξημένα επίπεδα των 5 hydroxyindoleacetic οξέος στα ούρα). (A) SRS με ^{111}In -pentetreotide, με ευρήματα ηπατικές μεταστάσεις και εστιακή πρόσληψη στο στομάχο. (B) SPECT-CT: εστιακή βλάβη στο μεσεντέριο (βέλος) συμβατή με λεμφαδενικές εστίες καρκινοειδούς. (C και D) Χειρουργική επέμβαση (Radioguided surgery) όπου αναδεικνύονται ο όγκος του ειλεού (T) (si-NEN στην ιστολογική) και οι μεσεντέριοι λεμφαδένες που συμπίπτουν με την πρόσληψη στην ίδια περιοχή με το SPECT-CT και είναι θετικοί με τον γάμμα στειλεό (A στο D), (C: in vivo και D: ex vivo). Courtesy of the Department of Nuclear Medicine of the Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» in Zaragoza. Από ¹⁷⁷.

Λεμφαδενικές μεταστάσεις μεσεντερίου και δεσμοπλαστική αντίδραση

Παρά το μικρό μέγεθός τους, οι Νευροενδοκρινείς όγκοι του λεπτού εντέρου έχουν μια υψηλή ροπή να μεθίστανται στους λεμφαδένες της ρίζας του μεσεντερίου (Εικ. 77). Αυτή η περιοχή είναι γεμάτη με ζωτικές δομές, όπως η ΑΜΦ (άνω μεσεντέριος φλέβα), η ΑΜΑ (άνω μεσεντέριος αρτηρία), η χυλοφόρος δεξαμενή (chyli cysterna), το πάγκρεας και το εγκάρσιο δωδεκαδάκτυλο (3^η και 4^η μοίρα).

Οι λεμφαδενικές αυτές μάζες είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από τον πρωτοπαθή όγκο (νευροενδοκρινές πρότυπο) και παράγουν έναν αντίστοιχα μεγάλο όγκο ορμονών του όγκου, που προκαλεί με την σειρά του μια εξαιρετικά έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση και περιτοναϊκή ίνωση στην περιοχή. Η δεσμοπλαστική αυτή αντίδραση προκαλεί ίνωση και

πτύχωση του μεσεντερίου, με αποτέλεσμα την ελίκωση του λεπτού εντέρου στην περιοχή (Εικ. 69, 70, 76, 77, 78 κα.)

Οι μάζες αυτές και η έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση που προκαλούν, μπορεί να ενθυλακώσουν, τα μεσεντέρια αγγεία με αποτέλεσμα την θρόμβωση τους και όπως είπαμε πιο πάνω, και την χυλοφόρο δεξαμενή, το πάγκρεας και το 12/λο με αποτέλεσμα σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις, όπως σοβαρό κοιλιακό άλγος μετά από το φαγητό, και τελικά να προκαλέσουν απόφραξη του λεπτού εντέρου ή/και του 12/λου.

Η απόφραξη της ΑΜΦ (Εικ. 65, 70) έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό μεγάλης παράπλευρης κυκλοφορίας που προδιαθέτει συνήθως σε αιμορραγία κατωτέρου πεπτικού. Η ενθυλάκωση στην μάζα των μεσεντερίων αγγείων μπορεί να εμποδίζει την κανονική αγγειοδιαστολή αυτών που παρουσιάζεται μετά τα γεύματα, με αποτέλεσμα την κοιλιάγχη (εντερική στηθάγχη). Η αγγειακή απόφραξη μπορούν να οδηγήσει σε τμηματική ισχαιμία λεπτού εντέρου και ακόμα και σε νέκρωση (Εικ. 79, 80).

Έτσι όλη αυτή η τοπική διαταραχή στο λεπτό έντερο από τις μάζες του όγκου εντός των λεμφαδένων του μεσεντερίου (οι πτυχώσεις του εντέρου, η εντερική στηθάγχη, η ισχαιμία του εντέρου ή οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών), μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε «φόβο τροφής», για να αποφύγουν τον πόνο. Η αποφυγή αυτή οδηγεί σε απώλεια βάρους και υποσιτισμό.

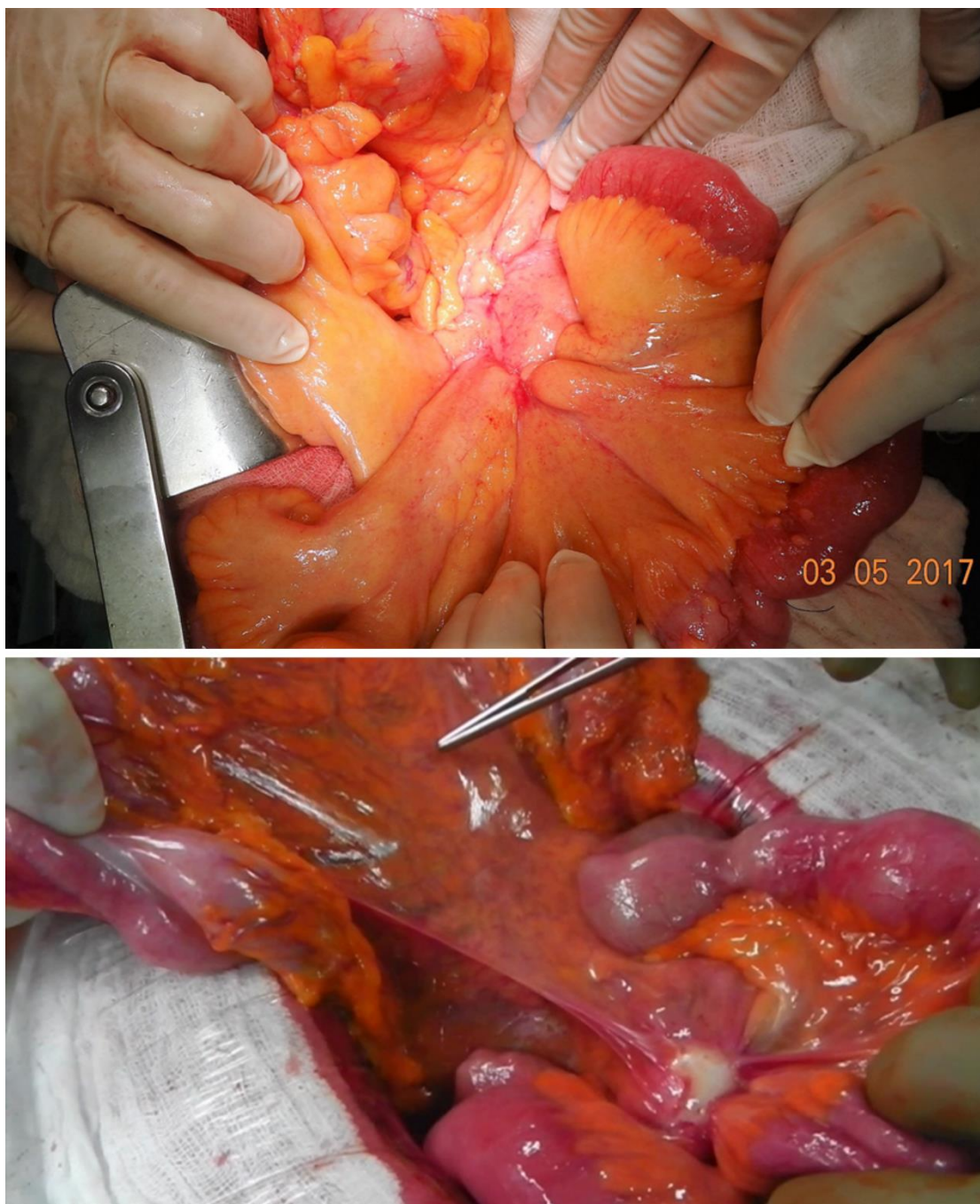
Η αυτόματη ρήξη της χυλοφόρου δεξαμενής (chyli cysterna) που μπορεί να περιλαμβάνεται στις μάζες και να διηθείται και έτσι μπορεί να διαβρωθεί από τον όγκο, μπορεί να προκαλέσει χυλώδη ασκίτη και να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση για απολίνωση αυτής.

Η επέκταση της δεσμοπλαστικής αντίδρασης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο μπορεί να παρακαλέσει οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση με απόφραξη των ουρητήρων και υδρονέφρωση ¹⁷⁹ (Εικ. 85).

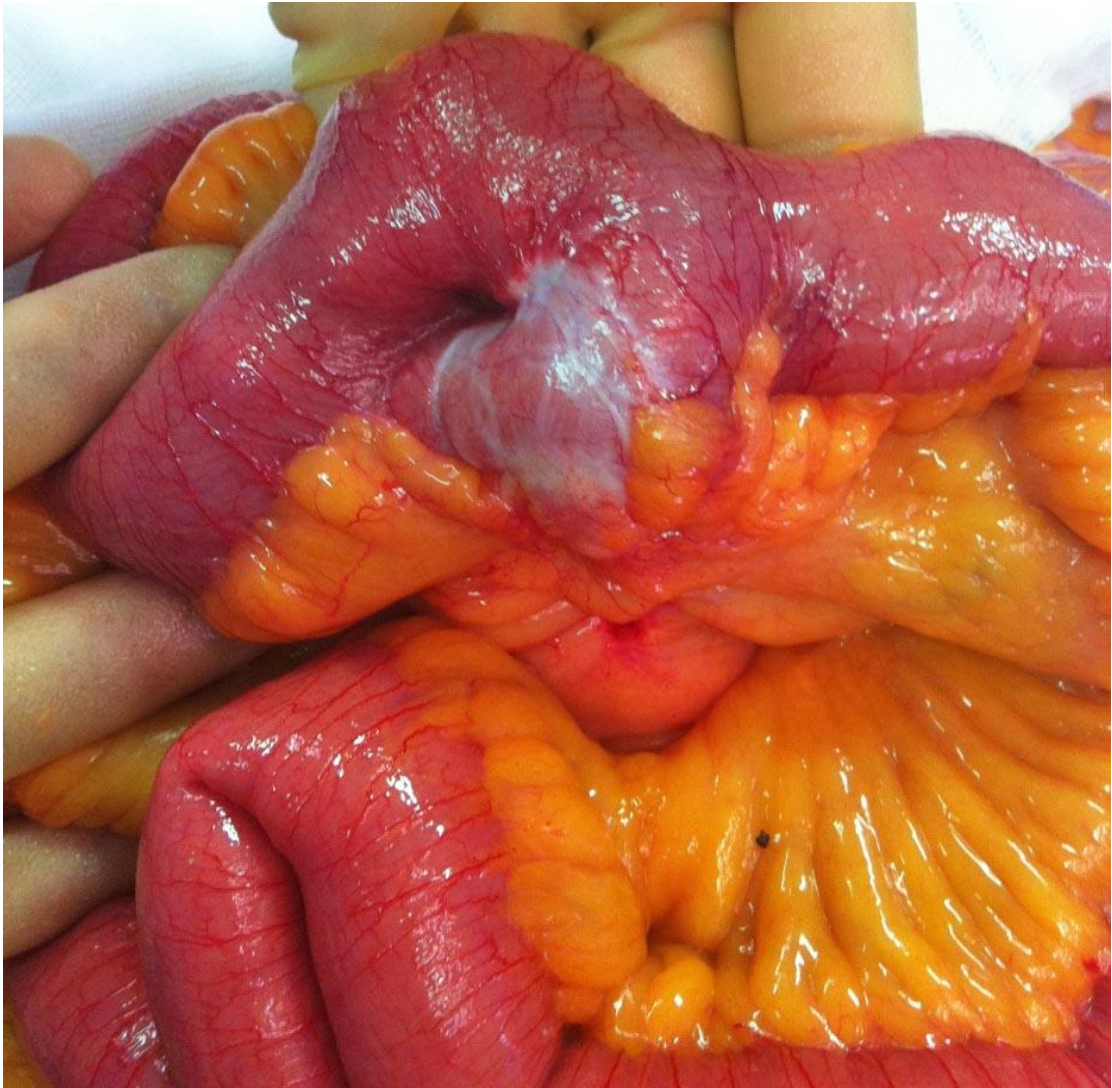
Ως εκ τούτου, συνιστάται όταν ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, να συνεξαιρούνται αυτές οι λεμφαδενικές μάζες όποτε αυτό είναι δυνατό, για την πρόληψη ή την ανακούφιση από τις επιπλοκές αυτές. Όμως δεν υπάρχει μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένη μελέτη για να απαντήσει στο ερώτημα της έκτασης του λεμφαδενικού καθαρισμού στα si-NENs.

Η ρίζα του μεσεντερίου είναι μια δύσκολη χειρουργικά περιοχή, μια και χειρουργικές επεμβάσεις σε αυτή την περιοχή συχνά οδηγούνταν σε χειρουργική αποτυχία. Κατά συνέπεια, πολλοί χειρουργοί θεωρούν ότι οι λεμφαδενικές μάζες στην ρίζα των μεσεντερίων αγγείων είναι ανεγχείρητες. Ωστόσο, οι λεμφαδενικές μάζες του μεσεντερίου, μπορεί συχνά να εξαιρεθούν και συγχρόνως να προφυλαχθούν τα μεσεντέρια αγγεία, το 12/λο, και το πάγκρεας από κακώσεις, με συνέπεια να γίνεται η πρόπευσα εντερεκτομή του λεπτού εντέρου και ο συνοδός λεμφαδενικός καθαρισμός.

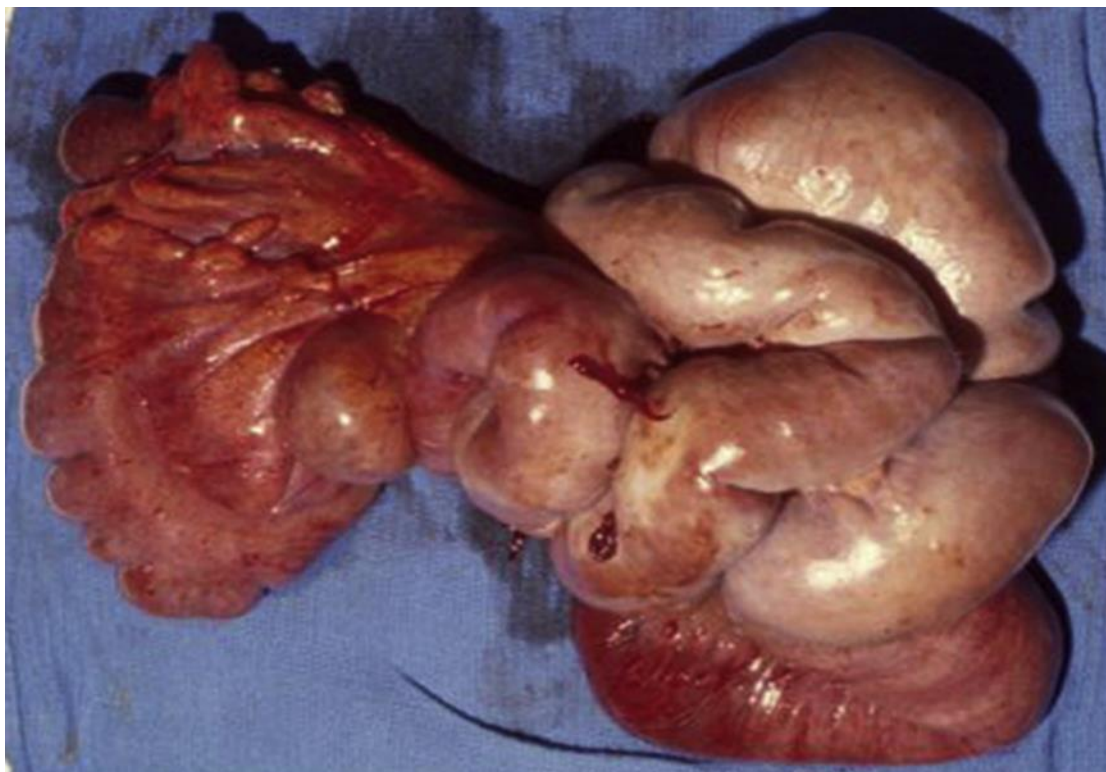
Ως εκ τούτου, είναι μείζονος σημασίας στον προεγχειρητικό έλεγχο να έχουμε μια πολύ καλή εικόνα της έκτασης των λεμφαδενικών μεταστάσεων, πριν από τη λήψη αποφάσεων για τη ριζική χειρουργική επέμβαση. Έτσι μια μελέτη προσπάθησε να σταδιοποιήσει τις λεμφαδενικές μεταστάσεις στα si-NENs ¹⁸. Σύμφωνα με αυτήν την μελέτη οι λεμφαδενικές μεταστάσεις χωρίζονται σε 4 στάδια (Εικ. 81, 82) με το στάδιο IV να θεωρείται **μη** εξαιρεσιμότητα.



Εικόνα 77: Λεμφαδενική διασπορά και δεσμοπλαστική αντίδραση μεσεντερίου σε si-NENs.



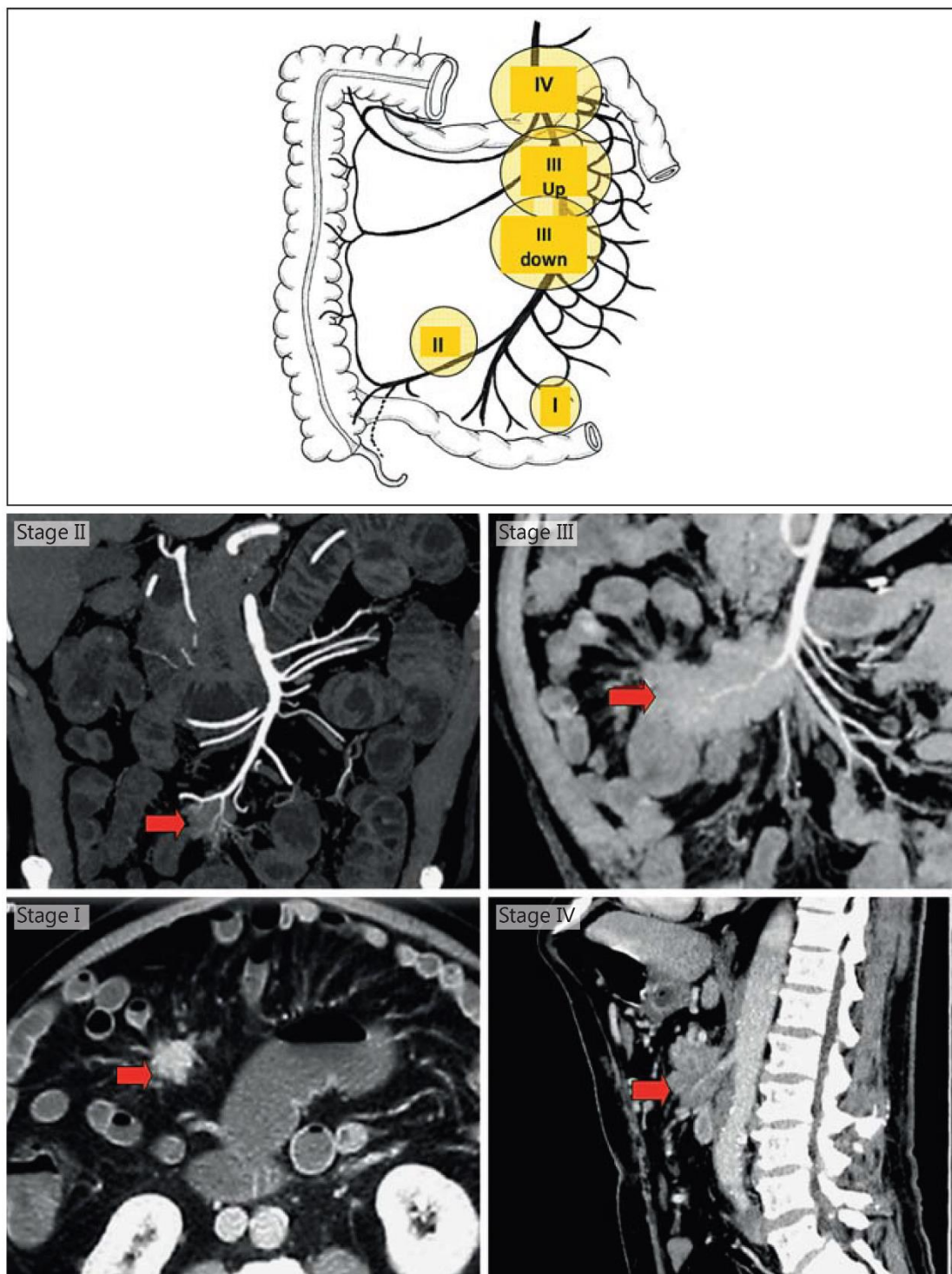
Εικόνα 78: Si-NEN τελικού ειλεού με συνοδό δεσμοπλαστική αντίδραση.



Εικόνα 79: Ελίκωση του λεπτού εντέρου σε έδαφος δεσμοπλαστικής αντίδρασης σε si-NEN. Από ⁷⁴.



Εικόνα 80: Si-NEN σε ισχαιμικό ειλεό από αγγειακή απόφραξη που προκαλείται από λεμφαδενική μάζα μεσεντερίων. Από ⁷⁴.



Εικόνα 81: Σχηματική και απεικονιστική εικονογράφηση των σταδίων των λεμφαδενικών μεταστάσεων σε si-NENs . Από ¹⁸.

LN stage 0	No visible mesenteric LNs suspicious of malignancy
LN stage I	Proximity to the small intestine, without invasion of the SMA
LN stage II	Involvement of the distal branches of the SMA, next to their origin
LN stage III	Involvement of the trunk of the SMA, without involving the first jejunal arteries; III 'up': <3–4 free jejunal branches; III 'down': >3–4 free jejunal branches
LN stage IV	Involvement of the trunk of the SMA with involvement of the first jejunal arteries

Εικόνα 82: Η ταξινόμηση (σταδιοποίηση) των μεσεντερικών λεμφαδενικών μεταστάσεων σε si-NENs. Από ¹⁸.

Σε αυτήν την επέμβαση το κλειδί για την επιτυχή εκτομή είναι η εκτεταμένη κινητοποίηση του εντέρου και του μεσεντερίου. Η κινητοποίηση αυτή αρχίζει από την δεξιά παρακολική αύλακα, με πλήρη κινητοποίηση του δεξιού κόλου και του ελλεού από τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο διαδοχικά, και μεταφέροντας τα άνω, έξω και αριστερά (χειρισμός Cattell-Braasch) επιτρέποντας την ανύψωση της μεσεντερικών μάζας μακριά στο οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, ένας χειρισμός πολύ οικείος στους χειρουργούς HBP. Έτσι η 3^η μοίρα του 12/λου προσπελάται μαζί με τα μεσεντέρια αγγεία που περνούν μπροστά από αυτή (AMA, AMΦ) και μπορούν πιο εύκολα να προσεγγισθούν ειδικά αν παρασκευασθούν και τα μεσεντέρια αγγεία και από αριστερά στο σύνδεσμο του Treitz (Εικ. 67-69, 71). Η δυνατότητα να προσεγγίσει κανείς την μάζα εκ των όπισθεν και έμπροσθεν και άνω και μας επιτρέπει να διαχωριστούν οι μάζες με ασφάλεια από το δωδεκαδάκτυλο, το πάγκρεας και τα μεσεντέρια αγγεία.

Διαιρώντας το μεσεντέριο κεντρικά και περιφερικά του πρωτοπαθούς όγκου (συμπεριλαμβανομένου και το τυχόν ισχαιμικού έντερου) απελευθερώνει επίσης την περιτοναϊκή ίνωση και περαιτέρω κινητοποιεί τις μεσεντερικές λεμφαδενικές μάζες. Έτσι, η μάζα μπορεί να συχνά να αποκολληθεί από τα κεντρικά μεσεντέρια αγγεία (AMA, AMΦ). Τα αποτελέσματα της επέμβασης αυτής είναι πολύ καλά ^{42, 56, 172, 180, 181}.

Ειδικά και σε σχέση με την αναφερομένη αυτή σταδιοποίηση των λεμφαδένων (Εικ. 82), η παρουσία περισσότερων από 3-4 ελεύθερων αρτηριακών νηστιδικών κλάδων (LN stage III 'down'), μπορεί να εξασφαλίσει την εντερική βιωσιμότητα και επιτρέπει στο μέσο χειρουργό να εκτελέσει την πρόπουσα εντερεκτομή με τον σωστό και επαρκή λεμφαδενικό καθαρισμό, ώστε να επιτύχει μια R0 εκτομή αν είναι δυνατόν (Εικ. 82).

Αντίθετα, σε ασθενείς με στάδιο λεμφαδενικής νόσου III 'υρ', όπου < 3–4 νηστιδικές αρτηρίες είναι ελεύθερες, η πλήρης εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου με την κατάλληλη λεμφαδενεκτομή είναι επικίνδυνη, διότι επηρεάζεται η αγγείωση του εναπομείναντος εντέρου. Αυτό απαιτεί τις περισσότερες φορές εκτομή μεγάλου τμήματος του λεπτού εντέρου και του δεξιού παχέος εντέρου και του εγκαρσίου, δεδομένου ότι η μέση κολική αρτηρία εκβάλλει συχνά στο ίδιο επίπεδο από την AMA με τις πρώτες νηστιδικές αρτηρίες (Εικ. 82). Ως εκ τούτου, σε τέτοιες δύσκολες περιπτώσεις, η εκτομή σε αυτό το επίπεδο ειδικά μεγάλων λεμφαδενικών μεταστάσεων πρέπει μόνο να γίνεται μετά από λίγο πολύπλοκα αγγειακά clamping tests, πριν από κάθε εντερεκτομή, φυσικά αυτό πρέπει να γίνεται σε μεγάλα κέντρα με έμπειρους χειρουργούς, συνήθως ΗΠΧ (Εικ. 84) ¹⁸. Με την προσέγγιση αυτή περίπου, συμφωνούν και άλλοι συγγραφείς ^{18, 46, 182}.

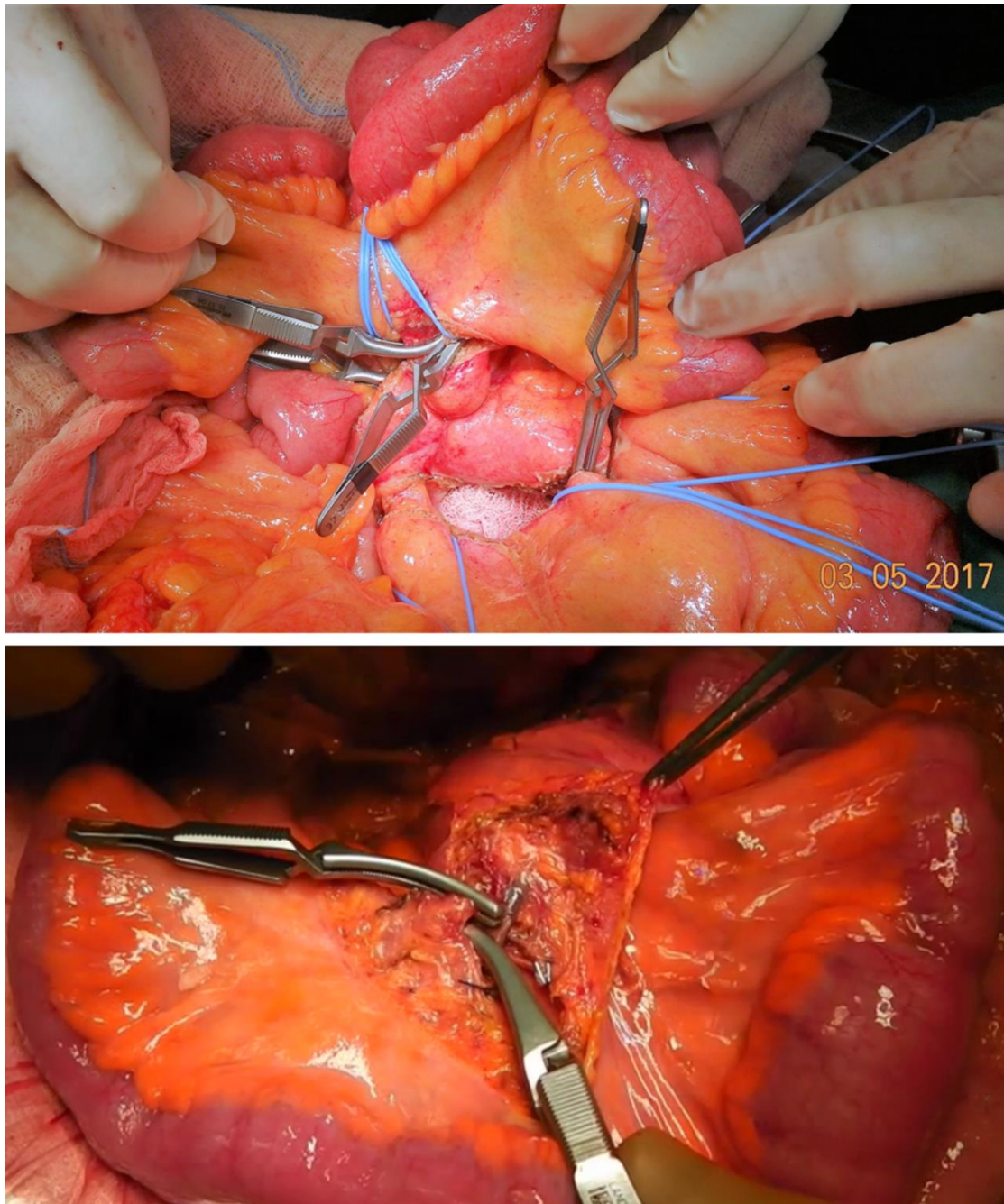
Πρέπει να αναφερθούμε και σε μια μοναδική περίπτωση που σε ένα ασθενή με στάδιο III up έγινε εκτομή του πάσχοντος εντέρου με αυτομεταμόσχευση ενός τμήματος αυτού χωρίς όμως να γνωρίζουμε απώτερα αποτελέσματα ¹⁸³.

Τέλος, si-NENs με λεμφαδενική νόσο σταδίου IV θεωρούνται ανεγχείρητα, γιατί η έκφυση της AMA πρακτικά διηθείται και υπάρχουν αναφορές για εντερική ισχαιμία ¹⁸, που ίσως μπορεί να αντιμετωπισθεί με stent. Αν όμως υπάρχουν συμπτώματα ισχαιμίας λόγω στένωσης ή θρόμβωσης της άνω μεσεντερίου φλεβός, θα μπορούσε να αντιμετωπισθούν με TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) στο επίπεδο της μάζας ^{184 185} (Εικ. 85).

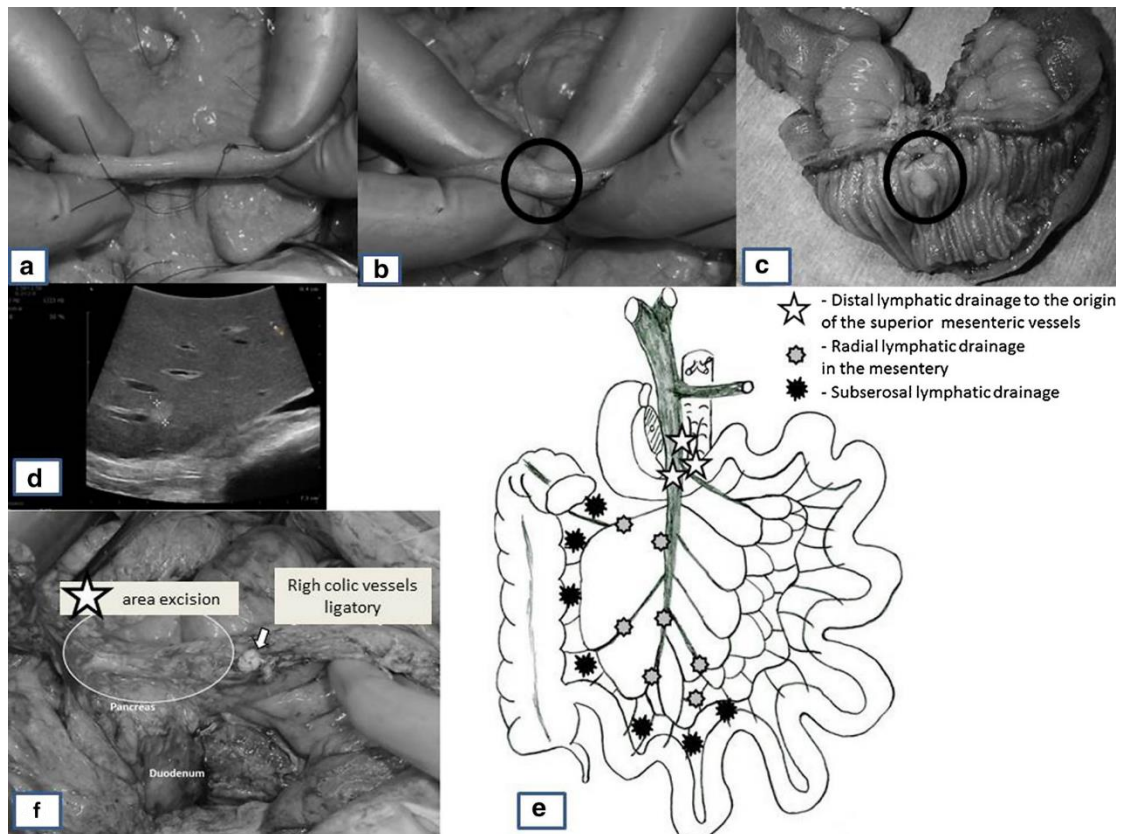
Οι Boudreaux et al. ¹⁸¹ ανακοίνωσαν ότι αυτή η επιθετική προσέγγιση έχει καλά αποτελέσματα με λύση της απόφραξης στο 93% των ασθενών και βελτίωση της ισχαιμίας του εντέρου στο 83%. Οι Hellman et al. ¹⁷² επίσης ανακοίνωσαν καλύτερη επιβίωση σε τέτοιους ασθενείς που χειρουργήθηκαν. Τέτοιοι ασθενείς, μπορεί να χρειάζονται έντονη διατροφική υποστήριξη για την προετοιμασία της επέμβασης, και αυτό μπορεί να απαιτήσει μήνες με ολική παρεντερική διατροφή σε ορισμένες περιπτώσεις.

Κλείνοντας την προσέγγιση αυτή πρέπει να πούμε ότι όλο και περισσότεροι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι μεσεντέριοι και απομεμακρυσμένοι ενδοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης και πρέπει να εξαιρούνται ^{18, 21, 112, 172, 181}.

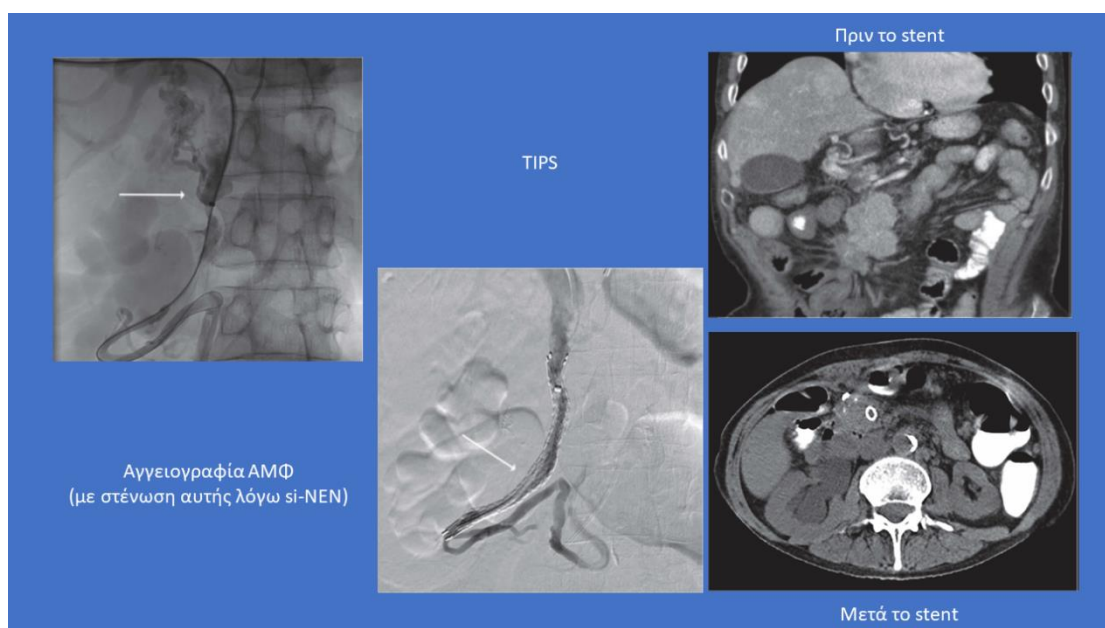
Πρέπει επίσης να καταλάβουμε ότι δεν μπορούν όλοι οι ασθενείς να ωφεληθούν από αυτή την επιθετική χειρουργική εκτομή. Τα αποτελέσματα αυτά προέρχονται από μεγάλα κέντρα με εκτεταμένη εμπειρία από εκτομή μεσεντερικών μαζών, και είναι ασθενείς προσεκτικά επιλεγμένοι. Για παράδειγμα, ασυμπτωματικοί ασθενείς με εκτεταμένες ηπατικές μεταστάσεις δεν μπορούν να επωφεληθούν από μια τέτοια επιθετική εκτομή του μεσεντερικών λεμφαδενικών μαζών όπως και ασθενείς που έχουν ήδη βαρύ καρκινοειδές σύνδρομο μια και θα έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής και PS (performance status), ειδικά αν η επιθετική χειρουργική επέμβαση οδηγήσει σε σημαντική απώλεια μήκους λεπτού εντέρου, επιδεινώνοντας την διάρροια με την προσθήκη συνδρόμου βραχέος εντέρου. Σε τέτοιες καταστάσεις παραπομπή σε μεγάλα κέντρα που πιο συχνά εκτελούν τέτοιες επεμβάσεις είναι επιθυμητή για συνολική εκτίμηση και θεραπεία.



Εικόνα 83: Διαδοχικά clamping tests που μας βοηθούν να καθορίσουμε την βιωσιμότητα του εντέρου σε δύσκολες εντερεκτομές.



Εικόνα 84: Η επισκόπηση και η αμφίχειρη ψηλάφηση του λεπτού εντέρου αρχίζει πρώτα (a, b). Η (c) μας δείχνει όγκο εντός του εντερικού αυλού που δεν ψηλαφήθηκε με την αμφίχειρη εξέταση αλλά ανευρέθηκε μετά στο χειρουργικό παρασκεύασμα. (d) Το IOUS (Intraoperative ultrasound) ανιχνεύει την έκταση της μεταστατικής νόσου του ήπατος που ακόμη δεν έχει ανιχνευθεί σε προεγχειρητική MRI). (e) Οι διάφορες λεμφαδενικές ομάδες για ένα si-NEN του ειλεού. (f) Ο λεμφαδενικός καθαρισμός στην ριζά της AMA πριν την είσοδο της κάτω από το πάγκρεας.

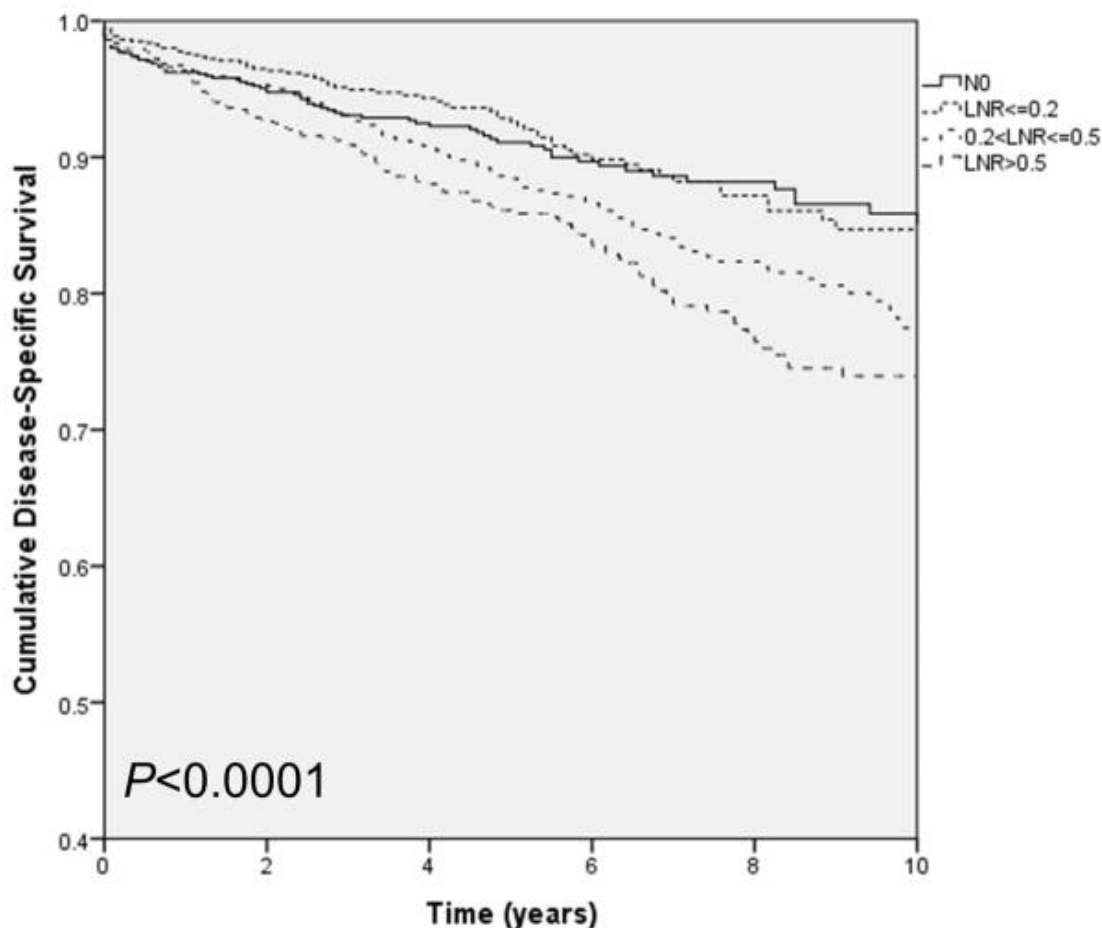


Εικόνα 85: Αριστερά βλέπουμε την διαδερμική διηπατική προσπέλαση της δεξιάς πυλαίας φλέβας και της ΑΜΦ (TIPS), κατά την οποία ένα οδηγό σύρμα πέρασε μια μεγάλη στένωση της ΑΜΦ (βέλος), και εν συνεχεία ένα αυτοδιαστελλόμενο stent (βέλος) περνά μέσω της στένωσης, και η ΑΜΦ επανασηραγγοποιείται. Δεξιά, ΑΤ πριν από το stent της ΑΜΦ όπου διακρίνεται μια μεγάλη μάζα μεσεντερίου με εξαιρετικά μεγάλη δεσμοπλαστική αντίδραση και ανάπτυξη παραπλεύρου φλεβικού δικτύου και κάτω ΑΤ, με εικόνα της ΑΜΦ μετά το stent, που αναδεικνύει το stent στη θέση του και υδρονέφρωση δεξιού νεφρού απότοκος της οπισθοπεριτοναϊκής επέκτασης της δεσμοπλαστικής αντίδρασης. Από ¹⁸⁵.

Έτσι κλείνοντας το τόσο σημαντικό θέμα του λεμφαδενικού καθαρισμού και της εντερεκτομής στα si-NENs πρέπει να ξανατονίσουμε τα εξής:

1. Περίπου το 80-88% των ασθενών με si-NENs έχει λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης ^{18, 21, 56, 157, 186, 187}.
2. Μια συστηματική λεμφαδενεκτομή με τουλάχιστον > 8 λεμφαδένες είναι απαραίτητη μια και σχετίζεται με μια σημαντικά καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με επιλεκτική λεμφαδενεκτομή ^{90, 151, 153, 180} (Εικ. 86). Πρέπει να επισημανθεί όμως ότι τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες, που είτε
 - a. προτείνουν πιο εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό (> 12) για μικρότερες τοπικές υποτροπές αλλά και θετική επίδραση στην επιβίωση ¹⁸, είτε αντίθετα θεωρούν
 - b. ότι οι ασθενείς υποτροπιάζουν λόγω παραγόντων όπως η επείγουσα χειρουργική, προχωρημένο στάδιο λεμφαδενικής νόσου και λόγω της πολλαπλότητας των si-NENs ¹⁵⁷ και όχι λόγω της λεμφαδενικής διασποράς.
3. Ο βέλτιστος λεμφαδενικός καθαρισμός είναι ακόμα αμφισβητούμενος μια και η επέμβαση δεν έχει ακόμα τυποποιηθεί ⁹⁰.
4. Η λεμφαδενεκτομή δεν συσχετίζεται με το μήκος του χειρουργικού παρασκευάσματος μετά την εκτομή λεπτού εντέρου ¹⁸.
5. Ο κανόνας “pizza pie” δηλαδή η κλασσική εντερεκτομή πρώτα με ακολούθως τον λεμφαδενικό καθαρισμό, κατά την οποία απαιτείται η εκτομή ενός μεγάλου τμήματος εντέρου (Εικ. 61), πρέπει να εγκαταλειφθεί, επειδή αφαιρεί κατά κύριο λόγο το έντερο και όχι τους λεμφαδένες ¹⁸. Μια αντίστροφη λεμφαδενεκτομή ακολουθούμενη από πιο περιορισμένες εντερεκτομές λεπτού εντέρου, ενδεχομένως να διατηρήσει την ειλεοτυφλική βαλβίδα και το δεξιό κόλον με ευεργετικές συνέπειες στην την πορεία των ασθενών ^{18, 56, 90, 153, 187, 188}.
6. R0 εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των λεμφαδενικών μεταστάσεων, μπορεί να επιτευχθεί με έως και το 80% των περιπτώσεων ^{56, 90, 151, 180}. Μόνο σε μια μειοψηφία ασθενών, με μεγάλες μεσεντερικές βλάβες, η μάζα δεν θα αφαιρεθεί πλήρως, ή δεν θα γίνει τουλάχιστον κυτταρομείωση (debulking) ¹⁸⁰, αλλά τα συμπτώματα των ασθενών φαίνεται ότι ανακουφίζονται ^{162, 180}.

Συνεπώς ριζική ή παρηγορητική χειρουργική εκτομή συνιστάται για σχεδόν όλους τους ασθενείς με οριακά ή και τοπικά εκτεταμένα si-NENs με σύσταση αυτό να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα ⁹⁰.



Εικόνα 86: Η σχετιζόμενη με την νόσο επιβίωση (Disease-specific survival) ανάλογα με την λεμφαδενική νόσο (LNR status). Η σχετιζόμενη με την νόσο επιβίωση ήταν σταδιακά επιδεινούμενη με την αύξηση του LNR ($p < 0,0001$). Υπήρχε επικάλυψη της επιβίωσης σε ασθενείς με NO νόσο και χαμηλότερο LNR status που δεικνύει και την ανάγκη πρώιμης και επιθετικής προσέγγισης. Από ¹⁸⁷.

Η χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, μπορεί να χρειαστεί ακόμη και σε ασθενείς με ανεγχείρητες μεταστάσεις, για τη θεραπεία ή την πρόληψη των τοπικών επιπλοκών, όπως η εντερική απόφραξη, ισχαιμία ή αιμορραγία, καθώς και για να μας επιτρέψει να έχουμε έλεγχο του καρκινοειδούς συνδρόμου ¹⁸⁹. Παρόλο αυτά, υπάρχει ακόμα διαφωνία σχετικά με το εάν η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου σε αυτές τις περιπτώσεις σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση. Όμως οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν με εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου για πρόληψη των τοπικών επιπλοκών σε ασθενείς που είναι πιθανόν να ζήσουν αρκετά για να γίνουν συμπτωματικοί από τον πρωτοπαθή όγκο με τοπικές επιπλοκές ¹⁵² και με αυτό το θέμα θα ασχοληθούμε πιο διεξοδικά στις ηπατικές μεταστάσεις.

Τα d-NET(N)s (δωδεκαδακτυλικά NENs) έχουν ήδη περιγραφεί, και δεν μελετώνται εδώ, αλλά γενικά πρέπει να γνωρίζουμε ότι είναι πολύ πιο σπάνια και η χειρουργική εκτομή εξαρτάται από το μέγεθος και την ακριβή τοποθεσία. Η ενδοσκοπική εκτομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βλάβες < 1 cm σε μέγεθος που είναι επιφανειακές. Όγκοι μεταξύ 1-2 cm μπορεί να αντιμετωπιστούν με μια διαδωδεκαδακτυλική εκτομή. Μεγαλύτεροι όγκοι

και εκείνοι πολύ κοντά στην λήκυθο του Vater, ενδέχεται να θεραπευτούν με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple) η και με μικρότερες επεμβάσεις όπως η δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος (pancreas preserving duodenectomy)^{152, 190}. Η γαστρεκτομή Bill II για τέτοιους όγκους δεν είναι η πρόποσα επέμβαση μια και κάνει πολύ δύσκολη ή και αποκλείει τον ενδοσκοπικό έλεγχο στο μέλλον που είναι απαραίτητος μια και συνήθως τα d-NENs μπορεί να είναι πολλαπλά.

Λαπαροσκοπική προσέγγιση

Η λαπαροτομία είναι συνήθως η προσέγγιση επιλογής, επειδή επιτρέπει μια βέλτιστη διερεύνηση της ενδοπεριτοναϊκής κοιλότητας και αγγειακό έλεγχο των μεσεντερικών αγγείων^{56, 150}.

Η λαπαροσκοπική προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις με πολύ πρώιμη νόσο⁹⁰, μια και σχετίζεται με μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και ίσως με μικρότερη νοσηρότητα¹⁵⁰. Με την λαπαροσκόπηση θα πρέπει να εξασφαλιστεί ότι η αμφίχειρη ψηλάφηση ολοκλήρου του εντέρου θα γίνει, πράγμα δύσκολο λαπαροσκοπικά. Έτσι, μόνον σε επιλεγμένους ασθενείς η χειρουργική θεραπεία μπορεί να γίνει λαπαροσκοπικά. Πρέπει όμως να ξανατονίσουμε τους περιορισμούς της προεγχειρητικής αξιολόγησης που είναι κρίσιμης σημασίας για αυτούς τους όγκους, και έτσι η λαπαροσκοπική προσέγγιση πρέπει να είναι πολύ επιλεκτική^{56, 191} και μόνο σε ασθενείς με απουσία μαζών στον προεγχειρητικό έλεγχο¹⁹². Υπό αυτές τις συνθήκες και περιορισμούς, και η λαπαροσκοπική ηπατεκτομή για νευροενδοκρινικές μεταστάσεις του ήπατος ίσως θα μπορούσε επιλεκτικά να χρησιμοποιηθεί¹⁹².

Ηπατικές μεταστάσεις¹⁶

Η μεταστατική νόσος (MNH) από GI-NENs είναι πολύ πιο συχνή σε si-NENs και μετά σε pNENs^{2, 11, 12, 149}. Το ήπαρ είναι κυρίαρχη θέση περιοχή που οι όγκοι αυτοί μεθίστανται (φυσικά σε συχνότητα προηγούνται οι λεμφαδένες). Η συχνότητα των μεταστάσεων ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης στα si-NENs είναι αυτή της εικόνας 87¹⁹³. Μεταστάσεις έχουμε στο 47% αν το μέγεθος είναι > 2 cm και οι λεμφαδένες είναι θετικοί στο 58% εάν το μέγεθος είναι > 1 cm (Εικ. 87)¹⁹³.

Αντίθετα, οι οστικές μεταστάσεις είναι < 15% των περιπτώσεων^{194, 195}. Φαίνεται όμως ότι η συχνότητα των οστικών μεταστάσεων πιθανότατα υποεκτιμάται, δεδομένου ότι τα στοιχεία που αναφέρθηκαν δεν βασίζονται στις πιο ευαίσθητες μεθόδους απεικόνισης οστικών μεταστάσεων (MRI ή ⁶⁸Ga-DOTATOC/NOC/TATE PET/CT)¹⁴⁹.

Άλλες σπάνιες μεταστατικές θέσεις περιλαμβάνουν τον πνεύμονα, τον εγκέφαλο και το περιτόναιο, που υπάρχουν και εδώ κατευθυντήριες γραμμές¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ που όμως για τις περισσότερες δεν μπορούμε να αναφερθούμε αναλυτικά μια και ξεφεύγουν της ειδικότητας μας (Γενική Χειρουργική).

Όμως, ενώ η χειρουργική επέμβαση είναι η θεραπείας για εντοπισμένα si-NENs (και για τα GEP-NENs), η χειρουργική αντιμετώπιση της προχωρημένης νόσου είναι αμφισβητούμενη.

¹⁶ Γενικά η θεραπεία της μεταστατικής νόσου των GI-NENs (G1/G2) είναι **σχεδόν** ίδια για όλα τα GI-NENs.

Incidence of metastases related to the size of the primary carcinoid tumor

Tumor location and size, cm	Total patient numbers	Nodal metastases, number of patients (%)	Distant metastases, number of patients (%)
Small intestine			
≤1	43	5 (12)	2 (5)
1.1 to 1.9	83	58 (70)	16 (19)
≥2	59	50 (85)	28 (47)
Appendix			
≤1	431	0	0
1.1 to 1.9	53	4 (7.5)	2 (4)
≥2	33	11 (33)	4 (12)
Colon			
<2	11	2	2
≥2	42	26 (62)	17 (40)

Reproduced with permission from: Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89:151. Copyright © 2005 Wiley-Liss. Permission from John Wiley & Sons.

Εικόνα 87: Η συχνότητα των μεταστάσεων ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης στα si-NENs. Τροποποιημένη. Από ¹⁹³.

Ηπατεκτομή

Η χειρουργική εκτομή της MNH από G1/G2 si-NENs είναι η θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς που είναι δυνατόν να χειρουργηθούν, όχι όμως και για τους G3 όγκους που έχει πιο δεύτερο ρολό ^{90, 199}. Η 5-ετής επιβίωση για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή των μεταστάσεων από NENs του λεπτού εντέρου είναι 60-80%.

Λόγω των πολλών θεραπευτικών επιλογών που υπάρχουν για την θεραπεία της μεταστατικής νόσου από GI-NENs (εδώ si-NENs), λόγω της ετερογένειας των GI-NENs, και την πολυπλοκότητα κάθε περίπτωσης, συνιστάται, ίσως και θα έπρεπε να είναι υποχρεωτικό, οι ασθενείς με GI-NENs, μετά ακριβή απεικονιστικό και ιστολογικό έλεγχο να συζητούνται σε Ογκολογικό Συμβούλιο (διεπιστημονική ομάδα) για την λήψη κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων, ιδίως για να εξετασθεί **κάθε** δυνατότητα χειρουργικής θεραπείας ¹⁴⁹ σε ασθενείς με δυνητικά εξαιρεσιμες μεταστάσεις και φυσικά να διερευνηθεί η δυνατότητα τοπικοπεριοχικής θεραπείας πρώτης γραμμής. Ένα τέτοιο ογκολογικό συμβούλιο λειτουργεί στα πλαίσια της λειτουργίας του [Κέντρου Αριστείας Νευροενδοκρινών Όγκων](#) του Λαϊκού Νοσοκομείου.

Η πλειοψηφία των ασθενών έχει ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να επιτευχθεί με κάποιου είδους ηπατεκτομή, θερμική καταστροφή (RFA, MWA), με αρτηριακό εμβολισμό (TAE) ή χημειοεμβολισμό (TACE), ραδιοεμβολισμό (SIRT), μοριακή στοχευμένη ακτινοθεραπεία (PRRT), ή και μεταμόσχευση ήπατος^{16, 21} κα..

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της ENETS^{200 143} καθορίζουν ότι οι ελάχιστες απαιτήσεις για την εκτομή ηπατικών μεταστάσεων με θεραπευτική πρόθεση είναι:

1. Εξαιρέσιμη ηπατική νόσος από καλά διαφοροποιημένο όγκο (G1/G2) με αποδεκτή νοσηρότητα (~30%) και θνησιμότητα < 5%
2. Έλλειψη καρδιακής ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας, και
3. Απουσία έξωκοιλιακών μεταστάσεων και απουσία διάχυτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης¹⁶¹, (όπως θα δούμε παρακάτω η τελευταία οδηγία αμφισβητείται **έντονα** πάντα στα πλαίσια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής)^{10, 23, 149, 201}.

Διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στην απόφαση για τον τύπο της θεραπευτικής χειρουργικής εκτομής για μεταστάσεις του ήπατος (εκτομή μεταστάσεων, μερική ηπατεκτομή και μεταμόσχευση ήπατος). Αυτοί περιλαμβάνουν^{200, 202}:

1. Την βιολογία του όγκου
2. τον αριθμό, το μέγεθος και την θέση των ηπατικών βλαβών,
3. την γενική κατάσταση του ασθενούς και
4. την εκτίμηση για την επαρκή υπολειπόμενη λειτουργία του ηπατικού παρεγχύματος μετεγχειρητικά.

Σε έμπειρα χέρια, το 65-70% του όγκου ολόκληρο ήπατος μπορεί να αφαιρεθεί σε ασθενείς με αποδεκτή λειτουργία του ήπατος. Ηπατεκτομή ενός η δύο σταδίων ενδέχεται να απαιτηθεί βάσει της πολυπλοκότητας της εκτομής, καθώς και σε περιπτώσεις αμφωτεροπλεύρων ηπατικών μεταστάσεων. Όμως γενικά αυτή **δεν** είναι η κυρίαρχη προσέγγιση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο του ήπατος από όλα τα νεοπλάσματα και για τα GI-NENs. Σήμερα πιστεύουμε ότι η προσέγγιση ειδικά για τους ασθενείς με μεταστατικά NETs πρέπει να είναι αυτή της εκπυρήνισης ή της PSH (parenchymal sparing hepatectomy)²⁰³⁻²⁰⁶.

Επιπλέον, ο συνδυασμός ηπατεκτομής και RFA ή MWA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής η ηπατική λειτουργία μετεγχειρητικά. Η κυτταρομειωτική ηπατεκτομή έχει ένα ρόλο στην θεραπεία των ασθενών στους οποίους η θεραπευτική εκτομή δεν είναι δυνατή και των οποίων τα ορμονικά συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία και θα αναφερθούμε ξεχωριστά. Ωστόσο, η αφαίρεση τουλάχιστον άνω του 70% (κατ' άλλους > 90%) της ΜΝΗ κατά την εκτομή ή με τις θερμικές μεθόδους καταστροφής, είναι απαραίτητη προκειμένου να είναι αποτελεσματική η μέθοδος, και συγχρόνως να υπάρχει επαρκής ηπατική λειτουργία μετεγχειρητικά¹⁸⁰.

Σε άλλους καρκίνους, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για ηπατεκτομή είναι γενικά αυστηρά μια και σκοπός είναι η R0 εκτομή. Η απόφαση αυτή βασίζεται σε δεδομένα που δείχνουν ότι η ατελής εκτομή και τα θετικά όρια εκτομής οδηγούν σε ταχεία υποτροπή της νόσου στο ήπαρ και έτσι άσχημα αποτελέσματα. Αρνητικά όρια εκτομής στην ηπατεκτομή απαιτούνται επειδή οι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος και η ΜΝΗ του ήπατος

από το παχύ έντερο και το ορθό π.χ. είναι διηθητικά νοσήματα με μικροσκοπικές επεκτάσεις σε σημαντική απόσταση πέρα από τα ορατά όρια του όγκου.

Αυτό δεν συμβαίνει όμως με την MNH από NENs και αυτά τα κριτήρια δεν ισχύουν^{56, 206-209}. Οι μεταστάσεις του ήπατος από νευροενδοκρινείς όγκους είναι **μη διηθητικές** και συνήθως απωθούν το ηπατικό παρέγχυμα στα περίξ. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί πρακτικά να επυρηνισθούν από το ηπατικό παρέγχυμα, αν δεν είναι δυνατόν να εκταθούν με αρνητικά όρια εκτομής (Εικ. 88, 89). Η προσέγγιση αυτή ήρθε από την παρατήρηση ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση αυτών των ασθενών μεταξύ R0 ή R1 ηπατεκτομής και ότι μια μείζονα κυτταρομειωτική επέμβαση έχει σχεδόν αντίστοιχο όφελος όσο μια πλήρης εκτομή (ηπατεκτομή)^{74, 207}.

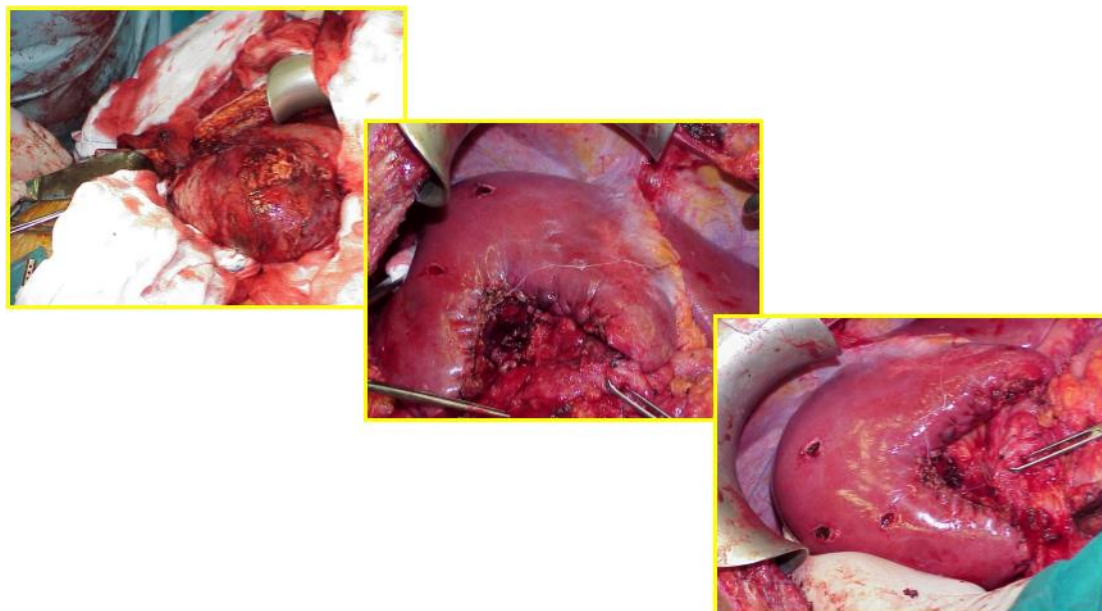
Επιπλέον, η παρουσία εξωηπατικής νόσου και δη η ενδοκοιλιακή καρκινωμάτωση δεν αποτελεί αντένδειξη για την ηπατεκτομή παρόλο που είναι δυσμενής παράγων απώτερης επιβίωσης⁵⁶. Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από ηπατική ανεπάρκεια και αρκετές μελέτες δεν δείχνουν καμία διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς εξωηπατική νόσο. Επιπλέον, οι ασθενείς με λειτουργικές νευροενδοκρινείς μεταστάσεις του ήπατος, πιθανότατα θα έχουν μεγάλη βελτίωση στην ορμονική συμπτωματολογία τους μετά από την ηπατική εκτομή.

Η έλλειψη προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας της MNH από νευροενδοκρινικούς όγκους μας οδηγεί να αντλήσουμε στοιχεία από μικρές αναδρομικές μελέτες. Οι δημοσιευμένες σειρές μεταξύ 1990 και 2001 έχουν μικρό αριθμό ασθενών (εύρος, 4-34, μέσος 19), και οι ασθενείς συνήθως είχαν πλήρεις εκτομές²¹⁰⁻²¹². Η συμπτωματική ανακούφιση, σε αυτούς τους ασθενείς ήταν υψηλή (88-100%) και επιβίωση 3 και 5 ετών ήταν ενθαρρυντική.

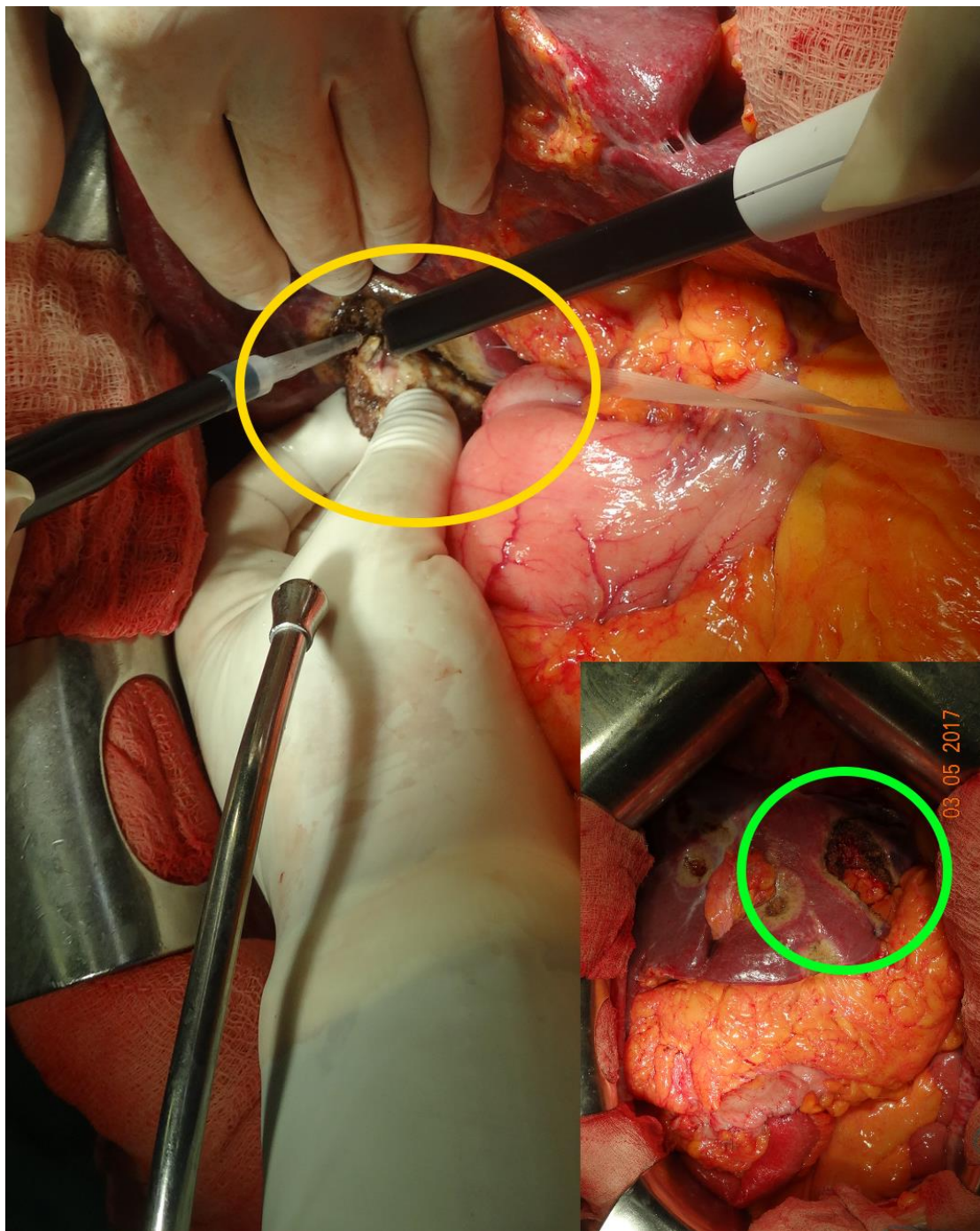
Οι McEntee et al²¹³ ήταν μεταξύ των πρώτων, το 1990, που υποστήριξαν ότι η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, κατά τουλάχιστον 90%, θα μπορούσε να δώσει ανακούφιση από τα ορμονικά συμπτώματα, όμως τότε ήταν δύσκολο να δικαιολογηθεί η ατελής αυτή εκτομή σε ασθενείς ειδικά με μη λειτουργικές μεταστάσεις. Όμως η μελέτη τους επιβεβαιώθηκε και από τους Sarmiento et al^{137, 214} το 2003. Στην σειρά αυτή μελετήθηκαν 170 ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκινοειδή (NENs λεπτού εντέρου), από NENs παγκρέατος και από αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας NENs, με λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους σε ασθενείς με και χωρίς εξωηπατική νόσο. Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι τα ποσοστά της μείζονος και ελάσσονος νοσηρότητας ήταν 17% και 4%, αντίστοιχα, και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 1,2%. Το 96% των ασθενών με λειτουργικούς όγκους είχε ανακούφιση των συμπτωμάτων, με διάμεσο χρόνο υποτροπής των μεταστάσεων τους 45,5 μήνες. Τα ποσοστά υποτροπής των συμπτωμάτων ήταν χαμηλότερα σε πλήρη εκτομή. Η υποτροπή του όγκου, βάσει απεικόνισης ή από την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων, ήταν υψηλή (84% στα 5 χρόνια και στο 95% στα 10 χρόνια). Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υποτροπής μεταξύ μεταστάσεων από NENs λεπτού εντέρου και pNENs. Η επιβίωση των ασθενών στα 5 και 10 έτη ήταν 61 και 35%, αντίστοιχα με μια διάμεση επιβίωση στους 81 μήνες. Δεν υπάρχουν διαφορές στα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος και καρκινοειδείς όγκους ή μεταξύ των ασθενών που είχαν λειτουργικούς ή μη όγκους. Οι συγγραφείς συνέκριναν τα αποτελέσματα τους με ιστορικά δεδομένα από ασθενείς με νευροενδοκρινείς μεταστάσεις του ήπατος που δεν υπεβλήθησαν σε κάποια θεραπεία και

είχαν 5-ετή επιβίωση 30- 40% και διάμεση επιβίωση 24 -48 μήνες. Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι η χειρουργική εξαίρεση, διπλασίασε την επιβίωση με αποδεκτά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας και είναι απόλυτα δικαιολογημένη σε τέτοιους ασθενείς, όπως και όλοι σήμερα πιστεύουμε^{56, 206-209}.

Μια παρόμοια μελέτη δημοσιεύθηκε από τους Glazer et al²¹⁵ το 2010, η οποία έδειξε νοσηρότητα 24% και μηδενική θνησιμότητα. Η σειρά περιλαμβάνει 182 ασθενείς με καρκινοειδή (NENs) λεπτού εντέρου και pNENs με μεταστάσεις ήπατος, 140 από τους οποίους υποβλήθηκαν σε κάποιο είδους ηπατεκτομή και κάποιοι ασθενείς σε RFA. Από αυτούς, το 40% είχε αμφωτερόπλευρη νόσο και κανένας δεν είχε εξωηπατική νόσο. Το 47% υποτροπίασε και τα ποσοστά επιβίωσης των 5 και 10 ετών ήταν 77% και 50%, αντίστοιχα, με διάμεση επιβίωση στα 9,6 έτη. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι δεν σχετίζονταν τα θετικά όρια εκτομής (ή R1 ή και R2) με σημαντικά χειρότερη συνολική επιβίωση με ή χωρίς υποτροπή της νόσου. Έτσι, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι ασθενείς με MNH από GI-NENs ωφελούνται από την επιθετική χειρουργική προσέγγιση, ακόμη και αν δεν μπορούμε να έχουμε πλήρη εκτομή του όγκου.



Εικόνα 88: Συνδυασμός εκπυρνήσεων και άτυπης ηπατεκτομής σε MNH από NENs λεπτού εντέρου.



Εικόνα 89: Συνδυασμός εκπυρήνισης (κίτρινος κύκλος) και άτυπης εκτομής (πράσινος κύκλος) σε μεταστατική νόσο ήπατος από si-NEN.

Το 2010 επίσης, μια άλλη μελέτη από τους Mayo et al ²¹⁶ δημοσίευσε μια σειρά με ανάλογα χαρακτηριστικά από 339 ασθενείς από 8 μεγάλα διεθνή κέντρα Ήπατος Παγκρέατος και Χοληφόρων. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν ΜΝΗ κυρίως από pNENs (40%) και από NENs λεπτού εντέρου (25%). Το 70% υπεβλήθη σε ηπατεκτομή, το 3% είχε RFA, και 19% υπεβλήθη σε συνδυασμό ηπατεκτομής και RFA. Το 45% υπεβλήθη σε μείζονες ηπατεκτομές, το 60% είχε αμφωτερόπλευρη νόσο. Δεν υπήρχαν όρια ποσοστού κυτταρομείωσης (debulking) (π.χ. > 90%) αλλά οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες με βάση αν είχαν R0, R1, R2 εκτομή (το 19% είχε R2 εκτομή). Το 94% των ασθενών είχε υποτροπή σε

5 χρόνια. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης 5 και 10 ετών ήταν 74% και 51%, αντίστοιχα, και η διάμεση επιβίωση ήταν 125 μήνες. Αυτή η διάμεση επιβίωση ήταν 3 φορές μεγαλύτερη από την ιστορική διάμεση επιβίωση σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά, χωρίς θεραπεία όπως ανακοινώθηκε από του Sarmiento et al¹³⁷. Ασθενείς με λειτουργικούς όγκους και R0 ή R1 εκτομές είχαν το μεγαλύτερο όφελος από την χειρουργική επέμβαση. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, οι σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, οι μη λειτουργικοί όγκοι και η εξωηπατική νόσος ήταν παράγοντες σημαντικά σχετιζόμενοι με μειωμένη επιβίωση. Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης και για τις εν λόγω ομάδες ήταν συγκριτικά πολύ καλά. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για τους ασθενείς με εξωηπατική νόσο ήταν 85 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για τους ασθενείς με μη λειτουργικούς όγκους και R2 εκτομή, ένας συνδυασμός 2 δυσμενών παραγόντων, υπερέβαινε τους 84 μήνες.

Σε μια προσπάθεια αύξησης του αριθμού των ασθενών που χειρουργούνται με κυτταρομειωτικές (debulking) επεμβάσεις οι Graff-Baker et al²¹⁷, δημοσίευσαν μια μελέτη που περιλαμβάνει 52 ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου στους οποίους τα κριτήρια επιλογής επεκτάθηκαν και έτσι έγινε κυτταρομειωτική επέμβαση (CRS) με όριο το 70%, επιτρέποντας θετικά όρια εκτομής και εκτομή της εξωηπατικής νόσου. Το 90% των ασθενών είχαν αμφωτερόπλευρη νόσο και το 65% είχε εξωηπατική νόσο, με το 35% είχε εξωηπατική νόσο και μετά την χειρουργική επέμβαση. Ο μέσος αριθμός μεταστάσεων που εκτάμησαν ήταν 22 (εύρος, 1-131) ανά ασθενή. Πολλοί ασθενείς επίσης υπεβλήθησαν σε σύγχρονη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των μεσεντερικών λεμφαδενικών μαζών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της ηπατικής νόσου ήταν 71,6 μήνες. Η εξέλιξη αυτή δεν συσχετίστηκε με τον αριθμό ή το μέγεθος των όγκων που εκτάμησαν, το grade των μεταστάσεων, τον τύπο της ηπατεκτομής, το ποσοστό της κυτταρομείωσης, ή την παρουσία της εξωηπατικής νόσου. Ο μόνος παράγοντας που συσχετίστηκε με την εξέλιξη της ηπατικής νόσου ήταν η ηλικία. Ασθενείς ηλικίας < 50 ετών είχαν διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της ηπατικής νόσου τους 39 μήνες, ενώ ο διάμεσος χρόνος για του > 50 ετών ασθενείς δεν επιτεύχθηκε. Η ειδική της νόσου 5-ετής επιβίωση ήταν 90%, με όλους τους θανάτους να οφείλονται σε ηπατική ανεπάρκεια. Κανένας ασθενής δεν πέθανε από εξωηπατική νόσο και κανένας κλινικός ή παθολογοανατομικός προγνωστικός παράγων δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση, εκτός από την ηλικία. Ασθενείς ηλικίας < 50 ετών είχαν 5-ετή επιβίωση 73%, παρόμοια με την συνολική 5-ετή επιβίωση που αναφέρθηκε σε πολλές από τις σειρές που έχουμε προαναφερθεί. Ωστόσο, η 5-ετής επιβίωση για τους ασθενείς ηλικίας > 50 και ήταν πολύ καλή στο 97%.

Η νοσηρότητα της ηπατεκτομής σε τέτοιους ασθενείς είναι 16-24%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες επιπλοκές είναι η αιμορραγία, η χολόρροια, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα, η πλευριτική συλλογή και άλλες λιγότερο σχετιζόμενες με το είδος της επέμβασης όπως ουρολοίμωξη ή καρδιακές αρρυθμίες^{137, 215, 216}.

Πρέπει να ξανατονίσουμε ότι οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές και είναι απίθανο να υπάρξουν προοπτικές μελέτες. Συνεπώς η κλινική εμπειρία στον χειρισμό αυτών των ασθενών έχει ιδιαίτερα μεγάλη σημασία και αυτός είναι και ο λόγος ύπαρξης κέντρων αριστείας στο τομέα αυτό όπως το δικό μας στο ΠΓΝΑ Λαϊκό.

Ηπατικές μεταστάσεις εμφανίζονται στο 40-45% τουλάχιστον των ασθενών με si-NENs^{11, 149} ανάλογα με την μελέτη και το κέντρο αναφοράς. Η ηπατική χειρουργική μπορεί

να παίξει έναν σημαντικό ρόλο επίσης στην θεραπεία της μεταστατικής νόσου, επειδή η πλειοψηφία των NENs έχουν σχετικά αδρανή συμπεριφορά και το ήπαρ είναι συχνά η μόνη θέση μεταστατικών εστιών.

Η ενδοηπατική τοπογραφική κατανομή των ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς είναι ένα κρίσιμο ζήτημα και πρέπει επίσης να διερευνάτε προσεκτικά. Μοτίβα που αυτής της κατανομής είναι ^{143, 200, 218}:

- a. Τύπος I: μία μετάσταση ανεξαρτήτως μεγέθους (20-25%)
- b. Τύπος II: μεμονωμένη μετάσταση συνοδευόμενη από μικρές βλάβες που επεκτείνονται αμφωτερόπλευρα στο ήπαρ (10-15%).
- c. Τύπος III: αμφωτερόπλευρες μεταστάσεις ανεξάρτητα από αριθμό και μέγεθος (60-70%).

Έτσι η σωστή επιλογή των ασθενών είναι εξέχουσας σημασίας πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση επί του ήπατος για μεταστατικά si-NENs, έτσι σύμφωνα με τα παρακάτω κατάλληλοι για ηπατεκτομή είναι ασθενείς με ^{90, 218 11, 215, 219}:

2. Όγκους G1/G2
3. Οι G3 όγκοι πρέπει να **μην** υποβάλλονται σε αρχική χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων τους, μια και ο κίνδυνος υποτροπής μετά ριζική χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με MNH από NENs είναι σημαντικά υψηλότερος για τους όγκους αυτούς σε σύγκριση με τους G1/G2 όγκους ^{11, 199, 220}.
4. Αρνητικό έλεγχο για μη-εξαιρέσιμη εξωηπατική νόσο, που πρέπει να διερευνάται προεγχειρητικά από τεχνικές απεικόνισης υψηλής ποιότητας και λειτουργικής απεικόνισης (PET/CT με ⁶⁸Gallium) ²²¹.
5. τύπο I ή II MNH από NEN και
6. αναμενόμενη εκτομή R0 ή R1, ή R2 στα πλαίσια κυτταρομειωτικής χειρουργικής
7. αρνητικό έλεγχο για προχωρημένη καρδιακή νόσο καρκινοειδούς και ακόμα
8. η επέμβαση να γίνεται σε κέντρο με εμπειρία στην χειρουργική του ήπατος.

Η ριζική εκτομή (R0) για ασθενείς με τύπου I μεταστατικά si-NENs σχετίζεται με καλά αποτελέσματα και σημαντικά καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε συντηρητικές συστηματικές θεραπείες μόνον ¹⁹⁹ (Εικ. 90).

Από την άλλη πλευρά, η χειρουργική προσέγγιση για τους ασθενείς με τύπου II ηπατικές μεταστάσεις είναι αμφιλεγόμενη, μια και πιθανόν να χρειάζεται μια πιο πολύπλοκη προσέγγιση όπως στην μεταστατική νόσο του κολορρθικού καρκίνου με ηπατεκτομή 2 σταδίων (two stage hepatectomy) η με πολλαπλές εκτομές μεταστάσεων ή ηπατικών τμημάτων ^{11, 149, 203, 204, 222, 223}.

Η ηπατεκτομή σε ασθενείς με νόσο τύπου III είναι ακόμα πιο αμφιλεγόμενη και πρακτικά **δεν** συνίσταται εκτός από απίθανες περιπτώσεις ¹⁴⁹.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες μας λένε ότι ριζική εκτομή (R0) για εξαιρέσιμες ή δυνητικά εξαιρέσιμες μεταστάσεις από si-NENs είναι η θεραπεία επιλογής σε επιλεγμένους ασθενείς με καλά διαφοροποιημένου όγκους (G1-G2) ελλείψει έξωκοιλιακών μεταστάσεων.

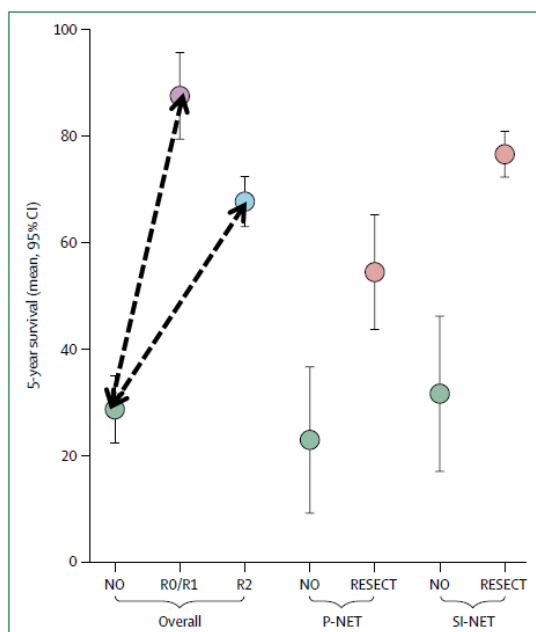
Μπαίνει ένα ερώτημα όμως που λίγο το συζητήσαμε πιο πάνω, και είναι: αν το πρωτοπαθές si-NEN(s) πρέπει να εξαιρείται σε παρουσία ανεγχείρητων ηπατικών μεταστάσεων;. Εμείς όπως και πολλοί άλλοι πιστεύουμε ότι η εκτομή είναι αναγκαία, γιατί παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των επιπλοκών που σχετίζονται με την απόφραξη του εντέρου ή την εντερική ισχαιμία και τη βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την

ορμονική έκκριση^{90, 161, 224, 225} και ακόμα και στην συνολική επιβίωση ειδικά όταν συνοδεύεται αυτή η εντερεκτομή με την απαραίτητη εκτομή των μεσεντερίων μαζών¹⁶¹. Ωστόσο, η έλλειψη προοπτικών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, δεν επιτρέπει σαφή συμπεράσματα σχετικά με το δυνητικό όφελος της επιβίωσης μετά από εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου σε έδαφος ανεγχείρητης ηπατικής νόσου, όμως είναι σαφές ότι βοηθά στην πρόληψη νοσηρότητας και των επιπλοκών όταν συνοδεύεται από την εκτομή της μεσεντερίας νόσου⁹⁰.

Στη συζήτηση σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επεμβαση όπως έχουμε ήδη πεί μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με την εκτομή των μεταστάσεων ή και σε δεύτερο χρόνο¹¹. Δεν υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα που να αναφέρουν την απώτερη έκβαση ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων και εν συνεχεία σε εκτομή του πρωτογενούς NEN²²⁶.

Συνολικά στο ερώτημα αυτό θα απαντήσουμε και πιο [κάτω](#).

Survival after resection of liver metastases Consensus Conference, London 2012



Limitations

Complete resection in 20–57%

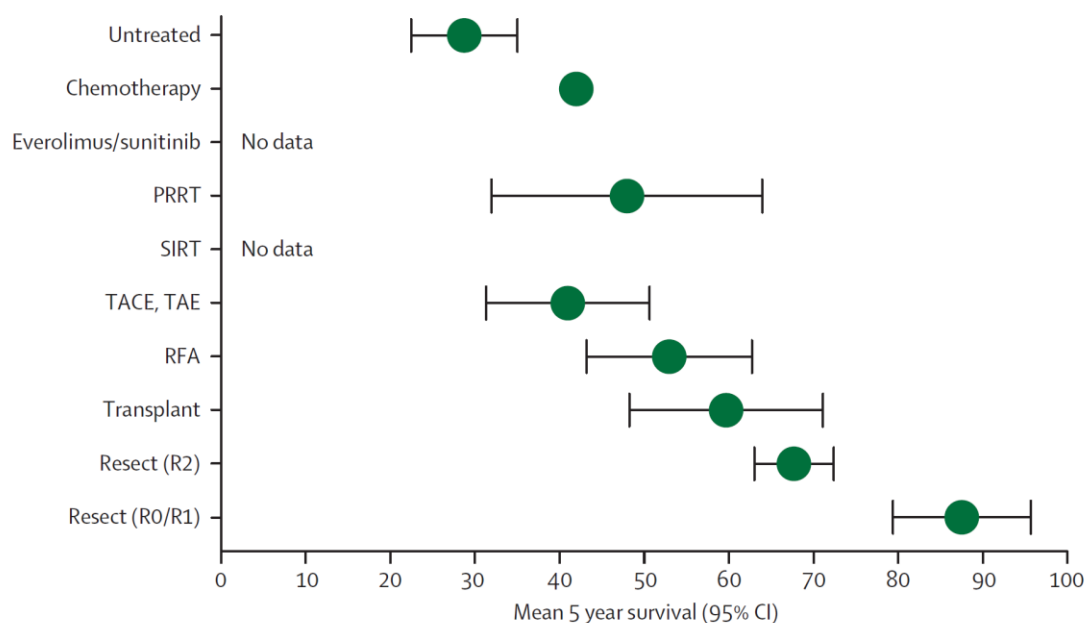
Recurrence in up to 94% after 5 years*

No randomized trials

Frilling et al, 2014, *Sarmiento et al 2003, Elias et al 2003, Glazer et al 2010, Mayo et al 2010

Εικόνα 90: Η επιβίωση μετά ηπατεκτομή σε midgut NETs, κάτω δεξιά σε si-NENs.

Τροποποιημένη από^{11, 137, 215, 216, 219}.



Εικόνα 91: Οι διάφορες θεραπείες για GI-NENS και η συμμετοχή τους στην επιβίωση. Η R0 ηπατεκτομή για MNH από G1/G2 GI-NENS μας δίνει 5-ετή επιβίωση 85%. Η μέση (mean) 5-ετής επιβίωση για όλων των ειδών τις θεραπείες και τους συνδυασμούς τους είναι 50% εκτός από την μεταμόσχευση ήπατος που είναι περίπου 60%. PRRT = peptide receptor radionuclide therapy. SIRT = selective internal radiotherapy. TACE = transarterial chemoembolisation. TAE = transarterial embolisation. RFA = radiofrequency ablation. Resect (R2) = cytoreduction. Resect (R0/R1) = complete resection. Από ¹¹.

Έτσι φαίνεται ότι στα μεταστατικά GI-NENS και ειδικά στα si-NENS (Εικ. 90), η R0/R1 εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, των λεμφαδένων και των μεταστάσεων πιστεύεται ότι ωφελεί την μακροπρόθεσμη επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Η συνολική επιβίωση μετά από εκτομή της μεταστατικής νόσου του ήπατος είναι 46-86% σε 5 έτη και 35-79% στα 10 έτη ^{214, 215, 219}.

Όμως τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να τα βλέπουμε με προσοχή μια και η πλήρης εκτομή γίνεται μόνο στο 20-57% των περιπτώσεων και η τοπική υποτροπή στο ήπαρ φθάνει έως και στο 94% στα 5 έτη ²¹⁶.

Πολλές μη-τυχαιοποιημένες σειρές επισημαίνουν τα οφέλη της χειρουργικής εκτομής της MNH από NENS, είτε με πλήρεις εκτομές είτε κυτταρομειωτικές, σε σύγκριση με άλλες τοπικοπεριοχικές θεραπείες, π.χ., 74% 5ετής επιβίωση για εκτομή έναντι 30% για TACE ή TAE. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν πιθανότατα selection bias και οι συστηματικές ανασκοπήσεις δεν έχουν αναδείξει ακόμη την ηπατεκτομή (R0 ή R1 ή R2) ως παράγοντα βελτιωμένης επιβίωσης ^{227, 228} λόγω ακριβώς της έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών, αυτό δεν σημαίνει όμως ότι δεν υπάρχουν αποτελέσματα έστω και με selection bias ¹¹. Συνεπώς, ελλείψει τέτοιων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών οι συστάσεις είναι για χειρουργική θεραπεία της MNH από NENS και ειδικά από si-NENS G1/G2, R0/R1/R2 επειδή είναι η μόνη προσέγγιση με θεραπευτική πρόθεση ¹¹ (Εικ. 90, 91).

Δεν θεωρείται ότι η νεοεπικουρική και επικουρική χημειοθεραπεία (neoadjuvant και adjuvant) έχει θέση στην θεραπεία της MNH από NENS ²²⁹. Ευρήματα από μικρότερες

σειρές δείχνουν ότι downstaging της MNH από GI-NENs με άνοσο-χημειοθεραπεία ή PRRT, ή και τα δύο, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της εξαιρεσιμότητας της MNH ή και του ίδιου του πρωτοπαθούς όγκου ειδικά σε pNENs²³⁰⁻²³².

Τοπικοπεριοχικές Θεραπείες

Ελλείπει μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, η επιλογή μιας τοπικοπεριοχικής θεραπείας από τις πολλές, όπως ο εμβολισμός (TAE), ο χημειοεμβολισμός (TACE), ο ραδιοεμβολισμός (SIRT, Selective Internal Radiation Therapy, radioembolization), το RFA (radiofrequency ablation), τα μικροκύματα (MWA), η κρυοθεραπεία κα., ή ακόμα και η συστηματική θεραπεία, ή και ο συνδυασμός τους, είναι μια θεραπευτική επιλογή που πρέπει να βασίζεται σε μερικά χαρακτηριστικά της νόσου (π.χ. μέγεθος, κατανομή και αριθμός των ηπατικών βλαβών, αγγείωση αυτών, δείκτες πολλαπλασιασμού) και την τεχνογνωσία των θεραπόντων ιατρών²³³.

Γενικά, οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες θα πρέπει να γίνονται νωρίς στην πορεία της νόσου, **μετά** από την θεραπεία με SSAs, για την πρόληψη της καρκινοειδούς κρίσης σε λειτουργικά si-NENs, και μπορεί να είναι μια εναλλακτική επιλογή στις συστηματικές θεραπείες σε ασθενείς με μη λειτουργικούς όγκους (απλά μεταστατικά si-NENs) εάν η νόσος είναι περιορισμένη στο ήπαρ και όχι μόνον. Οι θεραπείες αυτές μπορεί να επαναληφθούν αρκετές φορές την πορεία της νόσου.

Radiofrequency ablation (RFA) και άλλες Τεχνικές τοπικής καταστροφής

Οι τεχνικές θερμικής καταστροφής του όγκου που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για μεταστάσεις ήπατος από GI-NENs είναι η θερμική καταστροφή (καυτηρίαση) με ραδιοσυχνότητες (RFA) (Εικ. 91) αλλά και άλλες όπως το MWA (microwave ablation) και λιγότερο συχνά η καταστροφή με laser (laser ablation ή LITT) και η κρυοθεραπεία (cryotherapy). Πρόσφατα προστέθηκε στα όπλα μας και το [IRE](#)²³⁴⁻²³⁷.

Το RFA, που είναι και η κυρίαρχη μέθοδος και στην Ελλάδα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως αποκλειστική θεραπεία για κάποια ηπατική μετάσταση ή σε συνδυασμό με ηπατεκτομή. Με το RFA ο όγκος υποβάλλεται σε θερμική καταστροφή που δημιουργείται από εναλλασσόμενο ρεύμα μεσαίων συχνοτήτων (350-500 kHz). Το RFA είναι πολύ αποτελεσματικό στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της μετάστασης και επιτυγχάνει τοπικό έλεγχο των μεταστατικών αλλοιώσεων. Έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί συχνά να γίνει διαδερμικά υπό US ή AT όπως και λαπαροσκοπικά ως εκ τούτου, είναι ευεργετική μέθοδος για τους ασθενείς που είναι κακοί υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία ηπατεκτομής¹⁶.

Το RFA είναι μια μέθοδος, με το οποίο έχουμε πολύ μεγάλη εμπειρία όλα αυτά τα χρόνια²³⁸⁻²⁵⁰ αλλά υπάρχουν και περιορισμοί στην μέθοδο. Με την τεχνική αυτή μπορούμε να καταστρέψουμε έναν περιορισμένο αριθμό βλαβών (γενικά < 5), περιορισμένης έκτασης (γενικά < 5 cm σε διάμετρο), υπό την προϋπόθεση ότι δεν βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με σημαντικές δομές όπως οι ηπατικές φλέβες και στην πύλη του ήπατος. Έτσι δεν συνιστάται για όγκους > 5 cm ή για εκείνους κοντά σε ζωτικές δομές, μεγάλα αγγεία και κεντρικά χοληφόρα. Αν και το RFA μπορεί να γίνει πολλές φορές στην ίδια μετάσταση, καθώς αυξάνεται το μέγεθος όγκου σε > 3 cm όλο και πιο δύσκολα μπορεί να καταστρέφει πλήρως τον όγκο. Μόλις ένας όγκος φτάνει σε μέγεθος > 5 cm θα πρέπει να κρίνεται ακατάλληλος για RFA²⁰⁰. Συνήθως, αλλοιώσεις που ταιριάζουν με τα κριτήρια αυτά μπορεί να είναι χειρουργικά εξαιρέσιμες, και γενικά σε τέτοιες βλάβες δεν προτιμούμε το RFA ή

άλλη πηγή ενέργειας όπως το MWA (Εικ. 92, 93), μια και τα αποτελέσματα είναι καλύτερα με την εκτομή του όγκου εκτός εάν ο ασθενής **δεν** είναι καλός υποψήφιος για χειρουργική επέμβαση από οποιοδήποτε λόγο π.χ. αναπνευστική ανεπάρκεια ή ηπατική ανεπάρκεια. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η RFA καταστροφή του όγκου μπορεί να πραγματοποιηθεί από επεμβατικό ακτινολόγο, ανοικτά αλλά και λαπαροσκοπικά ^{251, 252} λόγω της πολλαπλής φύσης των εστιών με καλή νοσηρότητα (4-5%) και νοσηλεία μιας ημέρας ²⁵². Οι συνήθεις επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγία, λοιμώξεις τραύματος, πνευμονία, ουρολοίμωξη και απόστημα ήπατος.

Ενώ η χειρουργική εκτομή (ηπατεκτομή) παραμένει η πιο αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας των ηπατικών μεταστάσεων, ο συνδυασμός του RFA με ηπατεκτομή προσφέρει την ευκαιρία για την πλήρη αφαίρεση του όγκου σε ασθενείς που αλλιώς θα ήταν ανεγχείρητοι ^{216, 253}. Αυτή είναι και η μεγαλύτερη χρησιμότητα της μεθόδου, ως συμπληρωματική μέθοδος παράλληλα με μια συνήθως μεγάλη ηπατεκτομή για να συμπληρώσουμε την ηπατεκτομή με καταστροφή και άλλων μικροτέρων βλαβών στα πλαίσια μιας θεραπευτικής εκτομής, ή στα πλαίσια κυτταρομείωσης. Είναι επίσης χρήσιμη μέθοδος σε ασθενείς σε πολλές άλλες καταστάσεις που ξεφεύγουν από τα πλαίσια αυτού του κεφαλαίου όπως π.χ. για να αποφύγουμε μια μεγάλη ηπατεκτομή για μια σχετικά μικρή κεντρική βλάβη μπορούμε να κάνουμε πολλές μικρές περιφερικές ηπατεκτομές και RFA της κεντρικής βλάβης.

Η βελτίωση των ασθενών, όσον αφορά τα συμπτώματα ανάλογα με την μελέτη, είναι μικρή στο 95% των ασθενών ²¹¹ είτε μεγαλύτερη στο 70-80% των ασθενών ^{211 212}. Το 65-75% των ασθενών έχουν βελτίωση στους δείκτες, όπως το 5-hydroxyindoleacetic οξύ (5-HIAA) στα ούρα 24ωρου, ή την χρωμογρανίνη του ορού ²⁵⁴. Τα δεδομένα για την επιβίωση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν μόνον με RFA για τις ηπατικές τους μεταστάσεις είναι σπάνια αλλά σε μια μελέτη φαίνεται ότι ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης είναι 3,9 έτη μετά το πρώτο RFA ²⁵². Η 5-ετής συνολική επιβίωση μετά από RFA είναι περίπου 53% ¹¹ (Εικ. 91) με ποσοστά υποτροπής 22%, και το 63% των ασθενών ανέπτυξαν νέες μεταστάσεις ήπατος και το 59% των ασθενών ανέπτυξε εξωηπατική νόσο σε διάμεσο διάστημα 30 μηνών.

Παρά το γεγονός ότι είναι μια σχετικά φθηνή θεραπευτική μέθοδος με χαμηλή νοσηρότητα, δεν περιμένουμε, ούτε έχουμε, R0 καταστροφή του όγκου. Όμως όπως όλες οι τεχνικές καταστροφής δεν μπορεί να αντικαταστήσει την ηπατεκτομή αλλά πρέπει να την χρησιμοποιούμε εκεί που **δεν** είναι δυνατόν ή **δεν** συμφέρει τον ασθενή να γίνει ηπατεκτομή (π.χ. 1-2 μικρές βλάβες στο κέντρο του ήπατος που κανονικά θα απαιτούσαν μείζονα ηπατεκτομή). Συνεπώς, συνιστούμε να χρησιμοποιείται συμπληρωματικά κυρίως της ηπατεκτομής στα πλαίσια των τοπικών μεθόδων καταστροφής. Αυτή είναι μια ασφαλής στρατηγική για περιορισμένες ανεγχείρητες (?) ηπατικές μεταστάσεις.

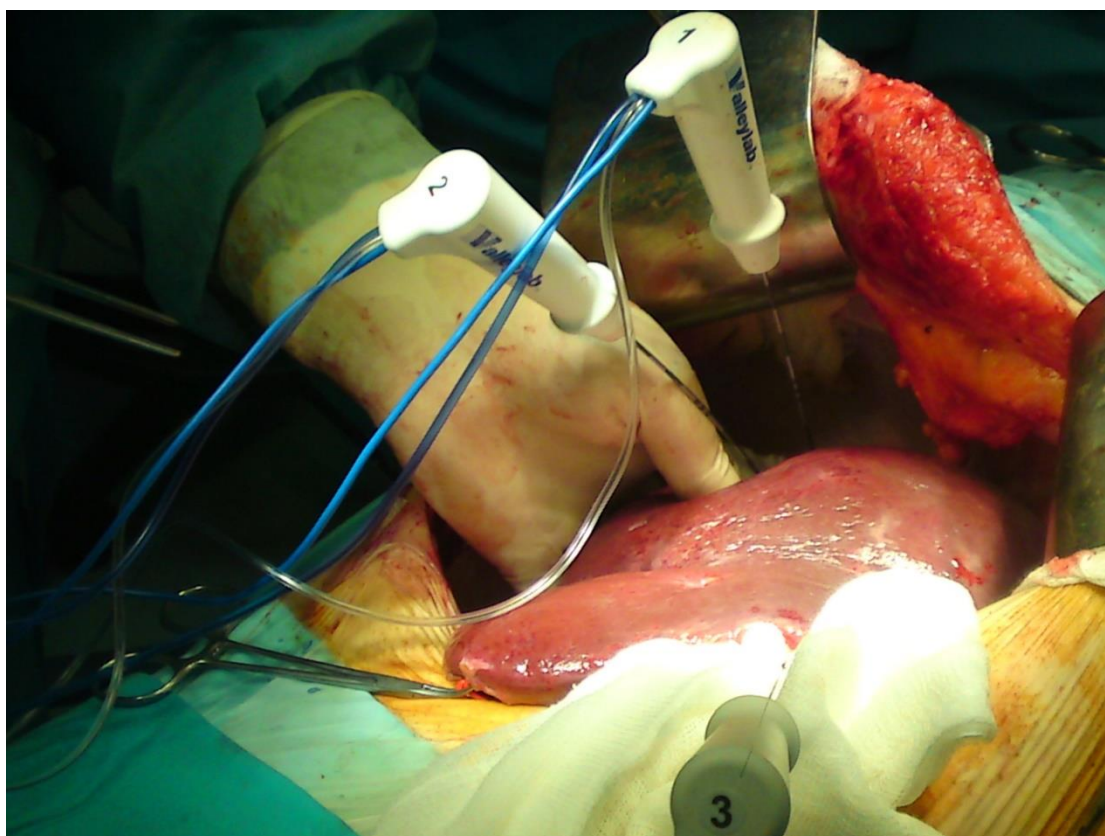
Πιο πρόσφατα η εισαγωγή του MWA ²⁵⁵⁻²⁵⁸ (η θερμική καταστροφή γίνεται μέσω μικροκυμάτων, μια μορφή μη-ιονίζουσας ακτινοβολίας που παράγει πολύ υψηλές θερμοκρασίες σε πολύ σύντομες χρονικές περιόδους), μας έδωσε την δυνατότητα για καλύτερη θερμική καταστροφή για οριακά μεγαλύτερες βλάβες από τα 5 cm και ακόμα πιο πρόσφατα ο είσοδος του [IRE](#) μας δίνει περισσότερες ελπίδες για καταστροφή όγκων κοντά σε ευαίσθητες δομές χωρίς αυτές να επηρεάζονται ²³⁴. Το MWA μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικό από το RFA, γιατί απαιτείται μικρότερο χρονικό διάστημα για κάθε συνεδρία και πιο καθορισμένο μέγεθος βλάβης και με υψηλότερες θερμοκρασίες

εντός του όγκου σύμφωνα με μερικές μελέτες^{257, 259}. Όμως δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν ακόμα την χρήση του στην θέση του MWA, όπως και για τις δυο άλλες θεραπείες που ακολουθούν.

Πρέπει να τονίσουμε εδώ ότι, ήδη οι νέες αυτές μέθοδοι καταστροφής των όγκων που είναι κοντά σε αγγεία, όπως το IRE, έχουν ήδη αρχίσει να χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων και δη των ηπατικών μεταστάσεων αλλά και σε μικρούς όγκους του παγκρέατος, με κύριο πλεονέκτημα ότι μπορεί κάποιος να καταστρέψει όγκους πολύ κοντά ή και πάνω σε κυρίαρχες αγγειακές δομές χωρίς αυτές σαν επηρεάζονται^{234-237, 258}.

Η θερμική καταστροφή με laser (Laser-induced thermotherapy, LITT) είναι μια άλλη μέθοδος για τον έλεγχο των ηπατικών μεταστάσεων, αλλά η θερμότητα που παράγεται από το lasers περιορίζει τη χρήση της για όγκους δίπλα σε ζωτικές δομές αλλά σαφή δεδομένα δεν υπάρχουν ακόμη²⁶⁰. Δεδομένα για την κρυοθεραπεία σε MNH από GI-NENs δεν υπάρχουν συνεπώς δεν συνιστάται²⁶¹. Μόνο μία μελέτη αναφέρει μια σειρά από 13 ασθενείς με GI-NENs που υποβλήθηκαν σε ηπατική κρυοθεραπεία: οι 12 ασθενείς είχαν πλήρη καταστροφή των όγκων, με 2 υποτροπές στην θέση της θεραπείας, και 12 επιζώντες στους 12 μήνες²⁶².

Τα περισσότερα κέντρα ευνοούν τη χρήση RFA λόγω της διαθεσιμότητας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας²⁶³.



Εικόνα 92: Πολλαπλά RFA ήπατος σε ασθενή με μεταστάσεις από GI-NEN.



Εικόνα 93: Συνδυασμός εντερεκτομής, άτυπων ηπατεκτομών και MWA σε ασθενή της εικόνας 62 με πολλαπλά si-NEN.

Ενδαρτηριακές θεραπείες ήπατος (TACE, TAE, SIRT)

Το λογική των ενδαρτηριακών θεραπειών βασίζεται στην παρατήρηση ότι οι μεταστάσεις από GEP-NENs είναι συνήθως εξαιρετικά αγγειοβριθείς, με αίμα που παρέχεται από την ηπατική αρτηρία.

Οι ενδαρτηριακές θεραπείες ενδείκνυνται όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή για τη μείωση του μεγέθους του όγκου σε MNH από GI-NENs. Οι θεραπείες αυτές μπορεί να γίνονται επανειλημμένα, έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου

143

Ο TAE και κυρίως ο TACE και ο [SIRT](#) (TACE-DEB) μπορεί να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις.

Οι TAE και [TACE](#) μπορούν να μας δώσουν ανταποκρίσεις στην συμπτωματική μείωση του μεγέθους του όγκου και τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε πάνω από το 50% (53-100%) των ασθενών για 10-55 μήνες και σε απεικονιστική βελτίωση στο 35-74% για 6 - 63 μήνες. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) είναι περίπου στους 18 μήνες και η 5-ετής επιβίωση 40-86%^{259, 264-267}. Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο που να υποδηλώνει ότι η επιβίωση είναι ιδιαίτερα παρατεταμένη με TACE ή ότι είναι ανώτερη από αυτήν με RFA²⁰⁰. Νέες μελέτες όμως δείχνουν μεγάλη βελτίωση και σε αυτόν τον τομέα, ειδικά σε ανεγχείρητη νόσο²⁶⁸. Τα χημικοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον TACE είναι συνήθως η δοξορουβικίνη ή στρεπτοζοτοκίνη^{268, 269}.

Ο TACE πρέπει να γίνεται σε έμπειρα κέντρα, δεδομένου ότι μπορεί να σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα. Η θνητότητα ποικίλλει από 0-5,6 και η νοσηρότητα (π.χ. σύνδρομο μετά εμβολισμό) κυμαίνεται από 28-90%²⁵⁹. Η θεραπεία αυτή έχει σχετική αντένδειξη την θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και την ηπατική ανεπάρκεια²⁷⁰. Άλλες

σχετικές αντενδείξεις είναι η επέμβαση Whipple και τα ηπατο-πνευμονικά shunts λόγω του αυξημένου κινδύνου (π.χ. ηπατικών αποστημάτων) νοσηρότητας και θνησιμότητας¹⁴³. Σημαντικές παρενέργειες είναι η νέκρωση της χοληδόχου κύστεως, ηπατο-νεφρικό σύνδρομο, παγκρεατίτιδα, απόστημα ήπατος και σχηματισμός ανευρυσμάτων της ηπατικής αρτηρίας. Ωστόσο, σε ένα έμπειρο κέντρο το ποσοστό θνητότητας είναι αποδεκτό (0-3,3%).

Ο SIRT (TACE-DEB) με ⁹⁰Y-DOTA lanreotide (με ή χωρίς εμβολισμό) είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς σε μεγάλες μεταστάσεις ήπατος με SRS θετικό σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη²⁷¹ με την σταθεροποίηση της νόσου να επιτυγχάνεται στο 22,7% των ασθενών, με μερική ανταπόκριση στο 60, %, και πλήρη ανταπόκριση στο 27% και πρόοδος νόσου στο 4,9%. Η απώτερη έκβαση μετά από SIRT μας δίνει ανταπόκριση στη θεραπεία στο 62,7%, και σταθεροποίηση στο 32, 5% των ασθενών με την επιβίωση να είναι 72,5% στο 1 έτος, 62,5% σε 2 χρόνια, και 45% για 3 έτη^{11, 267} (Εικ. 91).

Ευρήματα από μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι η ασφάλεια και τα ποσοστά ανταπόκρισης για SIRT και TACE ήταν παρόμοια σε 6 μήνες²⁷², σε 12 μήνες η ομάδα που λάμβανε SIRT είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης από την ομάδα που λάμβανε TACE (46% vs. 66%). Η κλινική τοξικότητα της μεθόδου περιλαμβάνει κόπωση και ναυτία (σε < 10% των περιπτώσεων)²⁷³ και άλλες παρενέργειες που σχετίζονται με τον SIRT περιλαμβάνουν πνευμονικά shunts των σφαιριδίων, ακτινική γαστρίτιδα, έλκος δωδεκαδακτύλου, και ηπατική ίνωση και φυσικά όπως πάντα το υψηλό κόστος της θεραπείας^{274, 275}. Η ακτινοθεραπεία του ήπατος (εκλεκτική ή μη) με την ακτινοβολία του SIRT (σφαιρίδια) μπορεί να προκαλέσει ατροφία του λοβού με την νόσο και να προκαλέσει υπερτροφία ετερόπλευρα και έτσι να χρησιμοποιηθεί για πρόσθετη ηπατεκτομή (PVE effect) και downstaging^{276, 277}.

Πρέπει να πούμε ακόμα ότι η SIRT (radioembolization) είναι ακόμη υπό έρευνα, και ότι απαιτείται να δοθεί περισσότερος χρόνος για να δοκιμασθεί η μέθοδος για την θεραπεία των GI-NENs^{149, 233, 278, 279}, παρόλο που είναι πολλά υποσχόμενη²⁸⁰.

Γενικά όμως απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ενδαρτηριακών θεραπειών σε MNH από GI-NENs, αλλά μέχρι τότε οι πιο πάνω μέθοδοι θεραπείας (TAE, TACE και SIRT) είναι και θα μείνουν στους θεραπευτικούς μας αλγορίθμους για αρκετό καιρό ειδικά για ασθενείς με MNH από GI-NENs και ειδικά όταν έχουν σχετικά χαμηλό ηπατικό φορτίο όγκου¹¹.

Κυτταρομείωση (Debulking Surgery)

Η κυτταρομείωση ή άλλως debulking surgery (cytoreductive surgery, CRS) της MNH από GI-NENs είναι μια εναλλακτική επιλογή στις τοπικοπεριοχικές θεραπείες ειδικά για ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο αλλά και για άλλα λειτουργικά σύνδρομα σε GI-NENs όπως π.χ. σε ινσουλίνωμα, γλουκαγόνομα κλπ.. Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, είναι σημαντικό να ελέγχετε η υπερέκκριση σεροτονίνης με SSAs πριν την επέμβαση όπως και σε όλες τις επεμβάσεις σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο όπως έχουμε ήδη αναφερθεί παραπάνω.

Επίσης είναι μια επιλογή και σε ασθενείς με μη λειτουργική μεταστατική νόσο, εάν η νόσος δεν επιδεινείται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 6 μηνών και οι ασθενείς υποφέρουν από συμπτώματα που σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου.

Αν και ορισμένες αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι αυτή η χειρουργική της μεταστατικής νόσου σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση^{149, 281, 282}, παραμένει ασαφές αν

υπάρχει πραγματικό όφελος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, δεδομένου ότι απουσιάζουν οι συγκριτικές μελέτες με συστηματική θεραπεία. Ακόμη και όταν αυτή η χειρουργική επέμβαση εκτελείται με θεραπευτική πρόθεση, υπάρχει υψηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου μέσα σε 3-5 έτη κατά πολλούς^{11, 137} αλλά θα δούμε πιο κάτω ότι ίσως να μην είναι ακριβώς έτσι.

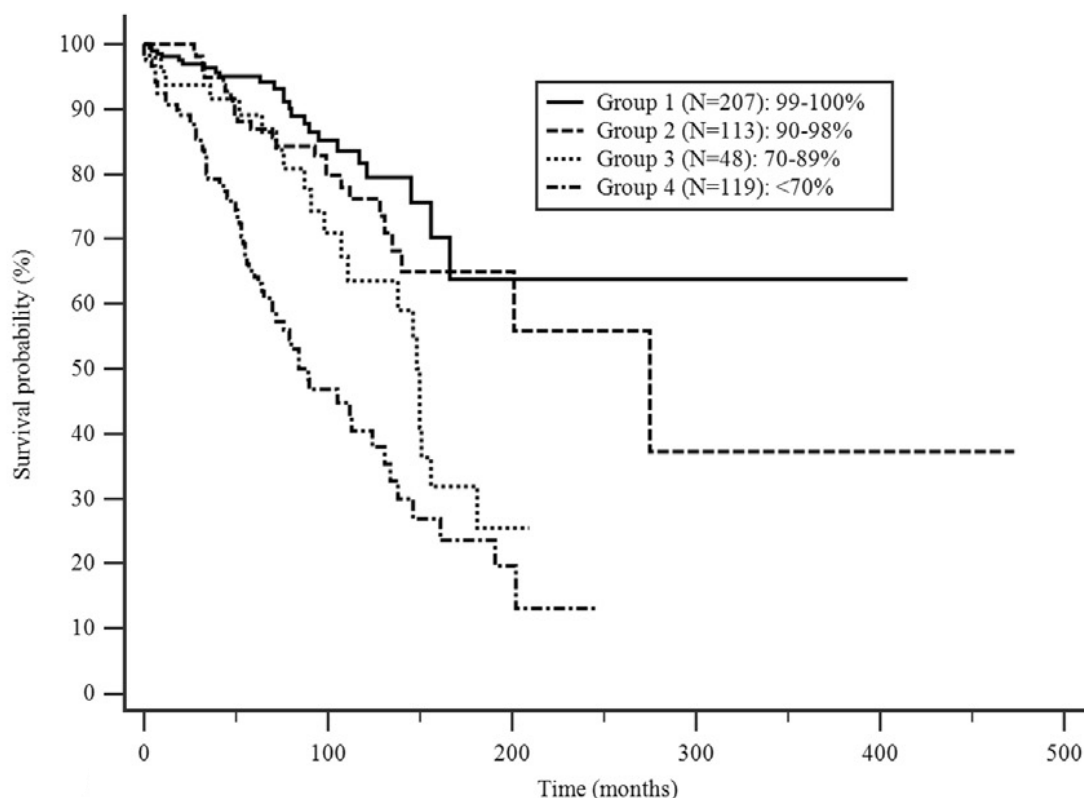
Ασθενείς με προχωρημένη νόσο συχνά παρουσιάζονται με εκτεταμένο όγκο στο μεσεντέριο και τα αγγεία του⁴⁶ με συνέπεια πολλοί χειρουργοί είναι διστακτικοί να αναλάβουν τέτοιες πολύπλοκες επεμβάσεις. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που παρουσιάζονται με προχωρημένα GI-NETs συνεχίζουν να θεωρούνται «ανεγχείρητοι», ενώ στην πραγματικότητα η χειρουργική κυτταρομείωση έχει σημαντικό όφελος σε αρκετούς από αυτούς τους ασθενείς^{21, 22, 138, 139, 283}. Η επιτυχία της επέμβασης σε οργανωμένα κέντρα για ασθενείς που είχαν αλλαχού κριθεί ανεγχείρητοι φθάνει και στο 67%^{23, 181}. Δυστυχώς η μη εξαιρεσιμότητα κρίνεται σε ποσοστό > 50% από **μη-χειρουργούς** και μόνο στο 1/3 από χειρουργούς μετά από ερευνητική λαπαροτομία²³.

Όταν ένας ασθενής κρίνεται ανεγχείρητος μόνο από τον προεγχειρητικό έλεγχο, οι θεραπευτικές του επιλογές είναι συντηρητικές και περιορισμένες. Παρόλο που αυτές οι θεραπείες μπορεί να είναι ιδανικές για πολλούς ασθενείς με GI-NETs, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι μέχρι και το 50-80% των ασθενών με προχωρημένη νόσο πεθαίνουν εντός 5 ετών από τη διάγνωση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης σε ασθενείς με NETs με σκοπό την βελτίωση της επιβίωσης. Έτσι, παρόλο που αυτές οι συντηρητικές θεραπείες μπορεί να επιβραδύνουν την ανάπτυξη του όγκου, η νόσος θα συνεχίσει να επιδεινώνεται και θα οδηγήσει τελικά στον θάνατο τον ασθενή.

Όταν λοιπόν βλέπουμε την κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) ως κύρια θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με MNH από si-NENs και άλλα GI-NENs θεωρούμε ότι υπάρχει ένα όριο debulking $\geq 90\%$, που από καιρό έχει θεωρηθεί ως το χρυσό πρότυπο μεταξύ των χειρουργών, μέσα από μια μικρή σειρά 37 ασθενών του 1990, των McEntee et al.²¹³.

Παρά την έλλειψη αιτιολόγησης για την επιλογή το ορίου 90% από τους McEntee et al. πολλοί χειρουργοί συνεχίζουν να το θεωρούν αξίωμα, και δεν χειρουργούν τους ασθενείς όταν αυτό το όριο δεν μπορεί να επιτευχθεί, σύμφωνα με την προεγχειρητική εκτίμηση^{137, 211}. Όμως αυτή η προσέγγιση αποκλείει την πλειοψηφία των ασθενών με προχωρημένα NETs από την κυτταρομειωτική χειρουργική και οι μελέτες που να συγκρίνουν την επιβίωση σε ασθενείς με εκτομή > το 90% της νόσου με εκείνους τους ασθενείς με εκτομή < 90% της νόσου ήταν περιορισμένες μέχρι πριν λίγο καιρό.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει στοιχεία που υποστηρίζουν την μείωση του debulking ορίου στο 70%^{23, 180, 206, 217} με 5-ετή επιβίωση γύρω στο 75%²³ (Εικ. 94). Έτσι αρκετοί, μεταξύ των οποίων και εμείς, πιστεύουμε ότι η μείωση του debulking ορίου στο 70% θα παρατείνει την εξέλιξη της νόσου και θα βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με NETs σε προχωρημένο στάδιο NETs^{23, 138, 206}.



Εικόνα 94: Σε ασθενείς με si-NENs ($n = 487$) που υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση (CRS) συμπεριλαμβανομένης της ΜΝΗ, η διάμεση συνολική επιβίωση για την ομάδα 1 δεν επιτεύχθηκε, ενώ για τις ομάδες 2, 3 και 4, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 278 μήνες, 148 μήνες, και 89 μήνες, αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} ομάδας δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο ένθετο, (groups) περιγράφεται το ποσοστό (%) της νόσου που εξαιρέθηκε. Από ²³.

Προφυλακτική χολοκυστεκτομή

Η προφυλακτική χολοκυστεκτομή συνιστάται κατά τη διάρκεια κάθε επέμβασης στο ήπαρ ή στο πάγκρεας σε τέτοιους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις αλλά και σε άλλους ασθενείς με μόνον επέμβαση στην πρωτοπαθή εστία μια και ο TACE στο μέλλον είναι πολύ πιθανός και μπορεί να προκαλέσει νεκρωτική χολοκυστίτιδα. Επίσης και η χρήση SSAs (ανάλογα σωματοστατίνης), προκαλεί χολόσταση και σχηματισμό χολόλιθων, και η χολοκυστεκτομή αποφεύγει πιθανές επιπλοκές^{56, 64, 165}. Όμως θεωρητικά σε ασθενείς με νόσο σταδίου I-III που δεν θα υποβληθούν σε κάποια θεραπεία στο μέλλον, αυτός ο κίνδυνος δεν έχει αποδειχθεί με μελέτες^{24, 284}.

Μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος (ΜΗ) είναι μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία των ασθενών με ανεγχείρητη ΜΝΗ από GI-NENs. Η επιλογή των ασθενών πρέπει να είναι αυστηρή.

Τα κριτήρια επιλογής για ΜΗ σε ασθενείς με GI-NENs από τους Mazzaferro et al²⁸⁵ περιλαμβάνουν (Εικ. 95):

1. Προηγούμενη εκτομή (R0) του πρωτοπαθούς όγκου,

2. Ιστολογική επιβεβαίωση ενός καλά διαφοροποιημένου si-NEN (GI-NEN) (G1/G2, Ki-67 < 10%),
3. Η φλεβική επιστροφή από την πρωτοπαθή βλάβη να πηγαίνει στην ΠΦ (π.χ. GI-NENs)
4. Όλες οι εξωηπατικές βλάβες να έχουν εξαιρεθεί ή απουσία εξωηπατικής νόσου,
5. ΜΝΗ σε < 50% του συνολικού όγκου του ήπατος,
6. Σταθερή νόσος στις θεραπείες για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την μεταμόσχευση, και
7. ηλικία < 55 χρόνια (σχετική αντένδειξη)

Η ENETs έθεσε και αυτή σχεδόν τα ίδια κριτήριά με τους Pavel et al.¹⁴³ που περιλαμβάνουν (Εικ. 95):

1. Θνητότητα μεταμόσχευσης < 10%
2. Απουσία εξωηπατική νόσου με PET/CT
3. Εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης να έχει προηγηθεί
4. NET G1/G2
5. Ηλικία < 50 έτη
6. Χαμηλό Ki-67 (πόσο χαμηλό ???)

Ίσως να είναι απαραίτητο να γίνει λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση για να ανιχνευθεί περιτοναϊκή νόσος πριν την μεταμόσχευση^{286, 287}. Η αποτυχία ανίχνευσης του πρωτοπαθούς όγκου πριν από τη μεταμόσχευση **δεν** πρέπει να θεωρείται ως απόλυτη αντένδειξη²⁸⁸.

Πρέπει να αποκλείονται ασθενείς με μικροκυτταρικούς όγκους και G3 NETs, ή NECs, ασθενείς με άλλα μείζονα συμπααραμαρτούντα νοσήματα, άλλα NETs που η φλεβική τους επιστροφή δεν πάει στην ΠΦ²⁸⁹, εξωηπατικές μεταστάσεις (εκτός από τους περιπυλαίους λεμφαδένες) και καρδιακή νόσος του καρκινοειδούς¹¹.

Μόνο εάν περίπου αυτά τα αυστηρά κριτήρια πληρούνται, οι ασθενείς θα ωφεληθούν από ΜΗ, δεδομένου ότι έχουν μια σημαντικά καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε άλλες συντηρητικές συστηματικές και επεμβατικές θεραπείες^{285, 288}.

Έτσι η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια επιλογή σε πολύ καλά επιλεγμένους σχετικά νέους ασθενείς με λειτουργική ή όχι νόσο, εκτεταμένη και μη χειρουργήσιμη μεταστατική νόσο του ήπατος από ένα si-NEN με πρώιμη αντίσταση σε κάθε θεραπευτική επιλογή¹⁴⁹.

Όλα αυτά τα κριτήρια και αντενδείξεις όπως η ηλικία, η λειτουργική κατάσταση του όγκου και η ιστολογική του ταυτότητα, η ανατομική του θέση, η εκτομή του πρωτοπαθούς πριν από τη μεταμόσχευση, το ηπατικό φορτίο του όγκου, το δυναμικό της ανάπτυξης των μεταστάσεων, ο Ki-67, ο χρόνος μέχρι την σταθεροποίηση της κατάστασης του όγκου και άλλα πολλά πρέπει **να ελέγχονται αντικειμενικά** μέσα από ογκολογικά και προ-μεταμοσχευτικά συμβούλια¹¹. Πρέπει επίσης να πούμε ότι τα κριτήρια επιλογής (δυσμενείς παράγοντες κινδύνου) δεν έχουν επικυρωθεί σε προοπτικές μελέτες και δεν έχουν προέλθει από πολυπαραγοντικές στατιστικές αναλύσεις¹¹.

Η ΜΝΗ σε GI-NENs, είναι μια αποδεκτή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος, επειδή οι περισσότεροι όγκοι παρουσιάζουν χαμηλή βιολογική επιθετικότητα και μεγαλώνουν αργά. Η εμπειρία δεν είναι μεγάλη, επειδή η μεταμόσχευση ήπατος για ΜΝΗ από NENs

αντιπροσωπεύει το 0,2 -0,3% των μεταμοσχεύσεων (United Network for Organ Sharing database και European Liver Transplant Registry αντίστοιχα) ²⁹⁰.

Η αξιολόγηση της μεθόδου δεν είναι καλή μια και η ελεύθερη νόσου επιβίωση δεν αναφέρεται συστηματικά στις μελέτες, η παρακολούθηση δεν είναι ομοιόμορφη και δεν υπάρχουν μελέτες για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, η συνολική 5-ετής επιβίωση είναι συγκρίσιμη ή και καλύτερη από αυτές που επιτυγχάνονται για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ²⁹⁰ και κυμαίνεται από 36-90% , με την επιβίωση ελεύθερη νόσου στο 30-77% ¹¹(Εικ. 91, 96) και σε πολυκεντρικές μελέτες η συνολική 5-ετής επιβίωση είναι 47-49% ^{290, 291} και ακόμα μικρότερη (12%) σε αυτούς που δεν έχουν καλούς προγνωστικούς παράγοντες ²⁹¹ (Εικ. 97). Τέτοιοι είναι π.χ. η διήθηση μεγάλων αγγείων και η έκταση της εξωηπατικής νόσου που εκτέμνεται κατά την μεταμόσχευση, σύμφωνα με μια πολυπαραγοντική ανάλυση ²⁹² που δείχνει και την ανάγκη αυστηρής επιλογής των ασθενών πράγμα που είχε επισημανθεί και στην πρώτη μελέτη της μεθόδου από τους Makowka L et al. ²⁹³.

Η εκτίμηση του οφέλους από την μεταμόσχευση ¹⁷ σε τέτοιους ασθενείς είναι δύσκολη, όμως μια τελευταία μελέτη ²⁸⁵ μας δείχνει ότι σε ασθενείς που μεταμοσχευθήκαν με αυστηρά κριτήρια ²⁸⁹, η επιβίωση είναι πολύ καλή. Ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε αυτήν την μελέτη ²⁸⁵ είχαν 5-ετή και 10-ετή επιβίωση 97,2% και 50,9% αντίστοιχα όταν οι ασθενείς που ακολούθησαν άλλες θεραπευτικές επιλογές (non-transplant) είχαν επιβιώσεις 5 και 10 ετών 88,8% και 22,4% αντίστοιχα, ($p < 0,001$). Το όφελος από την μεταμόσχευση ήταν 6,82 μήνες στα 5-ετή ($p = 0,019$) αλλά 38,43 μήνες στα 10-ετή, ($p < 0,001$) ²⁸⁵ (Εικ. 98)

Όμως τα συστήματα λίστας είναι διαφορετικά σε κάθε χώρα και οι αναλύσεις δύσκολες ή και αδύνατες και ίσως η μεταμόσχευση από ζώντα δότη (LDLTx) είναι μια λύση ^{11, 294} σε χώρες με χαμηλή προφορά οργάνων όπως η Ελλάδα.

Έτσι λοιπόν η επιλογή της μεταμόσχευσης (OLTx ή LDLTx) είναι μια επιλογή στην θεραπεία της MNH από NENs αλλά με αυστηρά κριτήρια επιλογής ¹¹ όπως φυσικά και οι άλλες προηγούμενες επιλογές για την θεραπεία της MNH από GI-NENs (Εικ. 99) ¹¹.

¹⁷ Όφελος επιβίωσης ήταν η διαφορά στη μέση επιβίωσης ασθενών με μεταμόσχευση έναντι άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Mazzaferro *et al.*, 2007

NET G1, G2

Venous blood of the primary lesion flowing into the portal vein

Primary lesion and all extrahepatic lesions resected

Not exceeding 50% of the liver

At least 6 months stable period

< 55 years old (relative indication)

Pavel *et al.* 2012 ENETS Consensus Guidelines

Predicted liver transplant mortality less than 10%

No extrahepatic lesion by PET/CT

Primary lesion resected

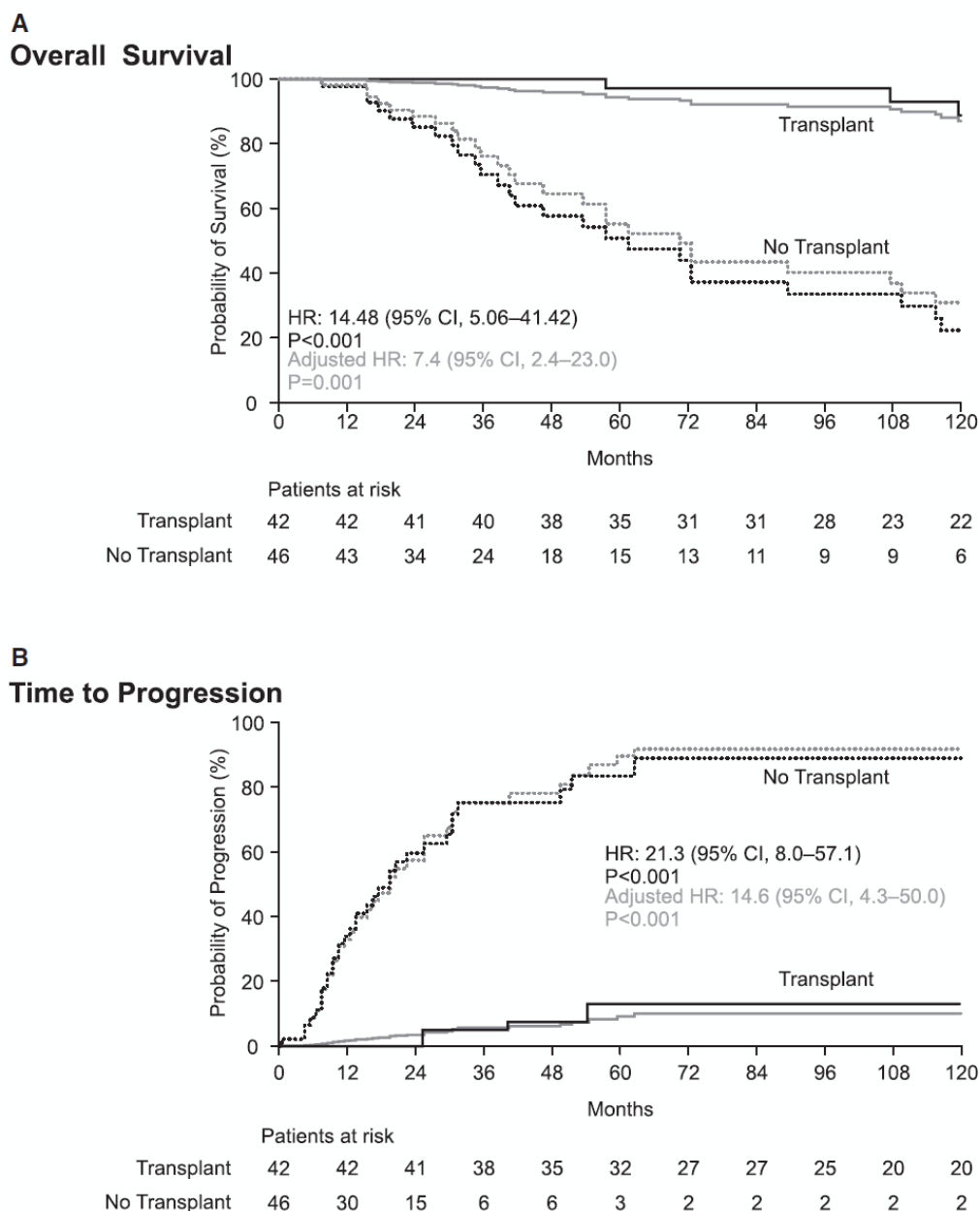
NET G1, G2

<50 years old

Low Ki-67

CT, computed tomography; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; G1, G2, low-grade tumor according to the World Health Organization's Classification of Tumors; PET, positron emission tomography.

Εικόνα 95: Τα κριτήρια για την μεταμόσχευση ήπατος για ΜΝΗ από ΝΕΝs. Τροποποιημένη από ²⁹⁵.

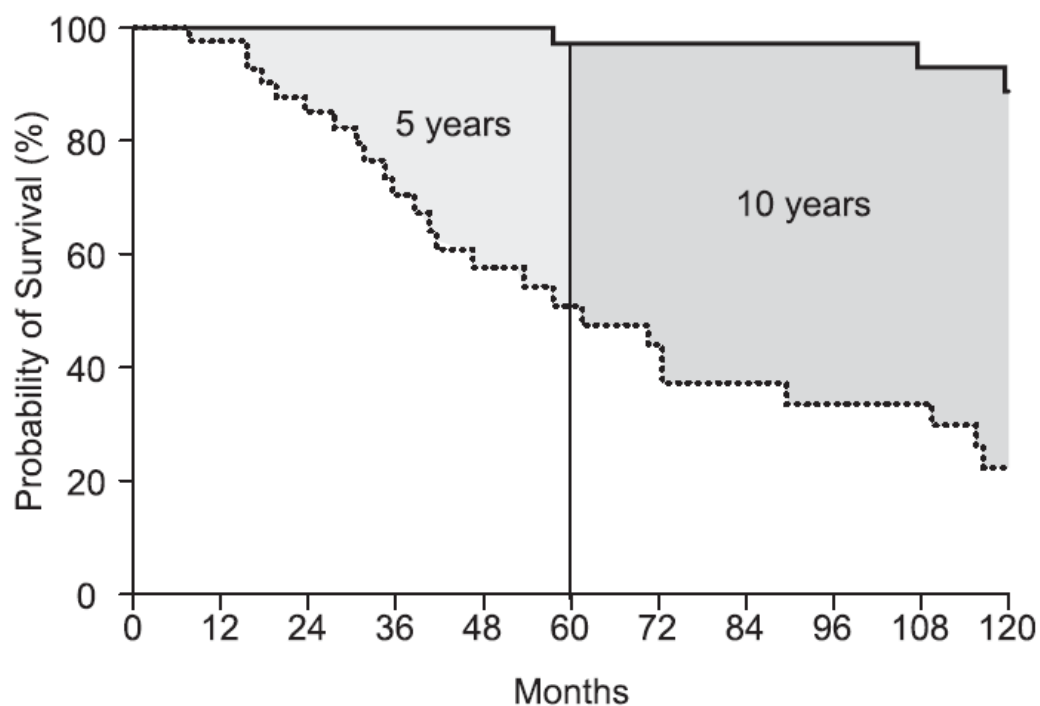


Εικόνα 96: (Α), οι τάσεις συνολικής επιβίωσης και (Β), ο χρόνος μέχρι την υποτροπή (ΤΤΡ, time-to-progression) στα 10 έτη χρόνια ήταν υπέρ των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση πράγμα αρκετά ενθαρρυντικό για το μέλλον της θεραπείας της ΜΝΗ από GI-NENs. Από ²⁸⁵.

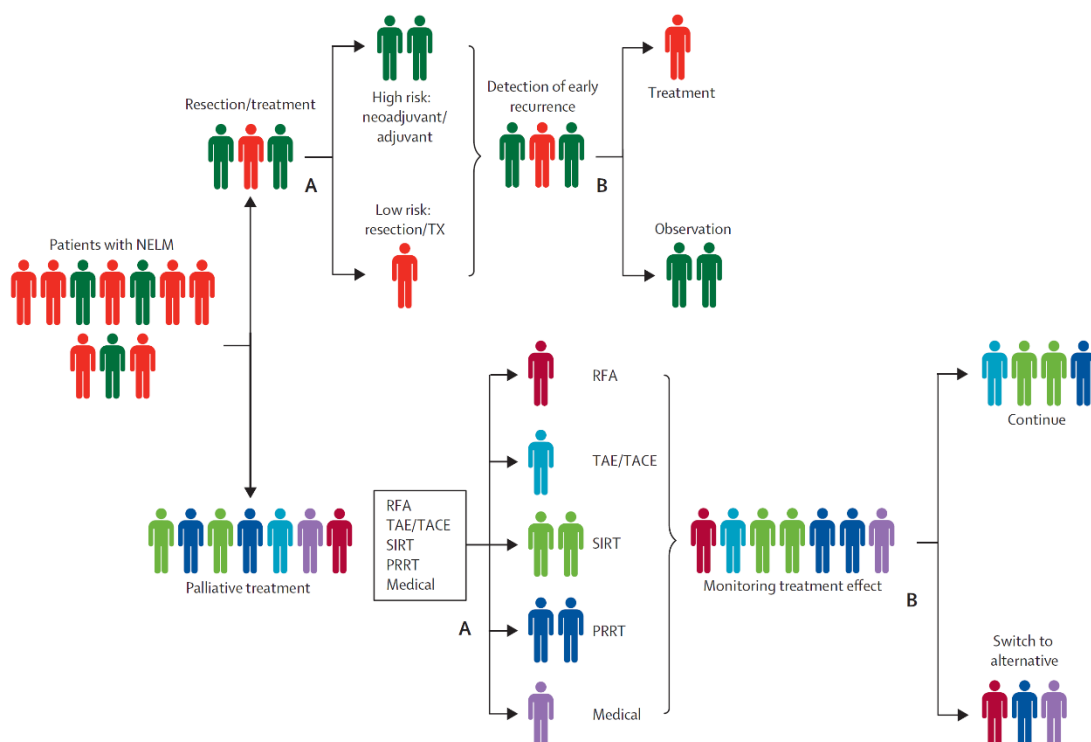
	Le Treut <i>et al.</i> ⁷	Rasenau <i>et al.</i> ⁸	Mazzaferro <i>et al.</i> ⁹
Age, years	>45	–	>50
Symptoms	–	–	○
Pancreas origin	○	–	○
Venous blood of the primary lesion flowing into the portal vein	–	–	○
Poorly differentiated	○	–	–
Ki-67 index	–	>5%	>5%
E-cadherin overexpression	–	○	–
Tumor volume >50% of the liver	○	–	○
Extrahepatic metastasis+	○	○	○
Primary not resected	○	○	○
Time from resection of primary tumor, months	–	–	<6
Multiorgan transplantation	○	○	○

–, not mentioned. ○, yes.

Εικόνα 97: Οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή μετά από μεταμόσχευση ήπατος για ΜΝΗ από GI-NENs. Από ²⁹⁵.



Εικόνα 98: Οπτική αναπαράσταση του μεγέθους του οφέλους από την μεταμόσχευση όπου διακρίνεται ευχερώς το σημαντικό πλεονέκτημα της μεταμόσχευσης στην απώτερη επιβίωση. Από ²⁸⁵.



Εικόνα 99: Πιθανές στρατηγικές για τη διαχείριση της MNH από GI-NENs.

A=genetic/metabolic signatures. B=circulating tumor cells/mRNA. NELM=neuroendocrine

liver metastases. RFA=radiofrequency ablation. TAE=transarterial embolisation. TACE=transarterial chemoembolisation. SIRT=selective internal radiotherapy. PRRT=peptide receptor radionuclide therapy. Tx=treatment. Από ¹¹.

Διάχυτη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (ΠΚ) από GEP-NETs είναι σχετικά σπάνια περίπτωση και υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με την ακριβή συχνότητα και θεραπεία της ^{3 198}. Η ΠΚ είναι πιο συχνή σε ασθενείς με pNETs (nongastrinomas) και κυρίως σε si-NENs και σπάνια είναι ένα μεμονωμένο γεγονός και συνήθως συνοδεύεται από λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις ²⁹⁶⁻²⁹⁹ και θεωρούμε πολλές φορές ότι όταν υπάρχει η νόσος και δεν ανευρίσκουμε πρωτοπαθή εστία αυτή είναι ένα si-NEN ¹⁸².

Σήμερα πιστεύουμε ότι περίπου το 17% (5-33%) των ασθενών με si-NENs έχουν κεχροειδή (miliary) διασπορά (Εικ. 100, 101) στην ενδοπεριτοναϊκή κοιλότητα, γεγονός που ισοδυναμεί με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (ΠΚ, PC, Peritoneal Carcinomatosis) ^{21, 182, 299, 300}, με επιπολασμό στο 13,6 % περίπου ¹⁴.

Συμπτώματα που πιθανόν να υποδηλώνουν την παρουσία της PC είναι εκείνα που σχετίζονται με οξεία ή υποξεία εντερική απόφραξη, είτε ασκίτη.

Μεγάλα οζίδια ΠΚ, > 1 cm, συχνά απεικονίζονται στην ΑΤ ή την μαγνητική τομογραφία (MRI) ή/και στο SRS. Η ΑΤ ή η MRI εντερογραφία μπορεί να είναι χρήσιμες σε ασθενείς με απόφραξη λεπτού εντέρου (λόγω του πρωτοπαθούς όγκου), ή για την ανίχνευση των περιτοναϊκών οζιδίων ή/και της δεσμοπλαστικής αντίδρασης, για τη διάγνωση και τον θεραπευτικό σχεδιασμό.

Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν «frozen abdomen», κυρίως στην πύελο, παρά την απουσία μεγάλων μεταστάσεων στο ήπαρ ¹⁷⁹. Η παρουσία μεγάλων όγκων στο περιτοναϊκή κοιλότητα στα πλαίσια της καρκινωμάτωσης είναι δυσμενές προγνωστικό σημείο ^{46, 182}.

Η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη ακόμη και μετά από ενδελεχή προεγχειρητικό έλεγχο και η λαπαροσκόπηση επιτρέπει τον εντοπισμό της ΠΚ και την αξιολόγηση της έκτασης της, ακόμα και όταν δεν είναι ανιχνεύσιμη σε τον συμβατικό απεικονιστικό έλεγχο και έτσι θα μπορούσε να αποτρέψει μη θεραπευτικές ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις ^{301, 302}. Έτσι σε επιλεγμένους ασθενείς η λαπαροσκόπηση μπορεί να παρέχει βιοψίες και ακριβή σταδιοποίηση (Εικ. 101).

Απαιτείται βιοψία (μετά από λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία) με ανοσοϊστοχημεία για χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη και το Ki-67 και φυσικά σταδιοποίηση για κάθε ασθενή με ΠΚ από GI-NENs. Η θετική κυτταρολογική του ασκίτη μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά όταν είναι αρνητική, δεν αποκλείει την ΠΚ. Ωστόσο, σε έναν ασθενή με αποδεδειγμένο GI-NEN, οι ύποπτες κυτταρολογικές είναι αρκετές.

Δύο διεγχειρητικές (κυρίως) ταξινομήσεις χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί η έκταση και η σοβαρότητα της ΠΚ :

1. Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ, Peritoneal Carcinomatosis Index, PCI) είναι ένα πολύπλοκο αλλά λεπτομερές σύστημα, μια και διεγχειρητικά ποσοτικοποιεί το βαθμό της νόσου σε κάθε περιοχή της κοιλιάς και της πυέλου, και μπορεί να συνοψιστεί ως μια αριθμητική βαθμολογία που

κυμαίνεται από 1 έως 39 για ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η βαθμολογία εξαρτάται από την θέση και το μέγεθος των καρκινικών οζιδίων. (Εικ. 102)³⁰³. Υψηλό σκορ PCI, > 20, δείχνει μια προχωρημένη νόσο και είναι συνήθως ανεγχείρητη^{304, 305}.

2. Η ταξινόμηση Gilly (Lyon staging system) βάσει του μεγέθους των οζιδίων και την απλοποιημένη έκταση της ενδοπεριτοναϊκής συμμετοχής (εντοπισμένη ή διάχυτο) με βαθμολογίες από 0 έως 4, που είναι πιο εύκολη στη χρήση. Ασθενείς με στάδιο Gilly 3 ή 4 έχουν μακροσκοπικά προχωρημένη νόσο που συχνά συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση^{198, 306} (Εικ. 103). Είναι ενδιαφέρον, ότι είναι δυνατόν το στάδιο να εκτιμηθεί από τον απεικονιστικό έλεγχο προεγχειρητικά¹⁸².

Η ΠΚ παρουσιάζεται πολύ σπάνια μόνη της, και η ENETS πρότεινε ένα score βαρύτητας της ΠΚ, το **GPS**, το οποίο ενσωματώνει την ταξινόμηση Gilly, με την έκταση της λεμφαδενικής νόσου και των μεταστάσεων του ήπατος, με βαθμολογίες από 0-9¹⁹⁸.

1. GPS grade A: < 3 βαθμοί, θεωρείται «χαμηλού κινδύνου» ΠΚ),
2. GPS grade B: 4-6 βαθμοί, θεωρείται «ενδιάμεσου κινδύνου»),
3. GPS grade C: 7-9 βαθμοί, θεωρείται «υψηλού κινδύνου» και συνήθως ανεγχείρητος ΠΚ.

Το σύστημα αυτό ωστόσο, είναι ακόμη μια πρόταση, και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επαλήθευση του (Εικ. 104)¹⁹⁸.

Η χειρουργική επέμβαση για ΠΚ σε si-NENs και γενικά GI-NENs μπορεί να είναι θεραπευτική ή παρηγορητική αλλά ως επί το πλείστον, στα πλαίσια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής (cytoreductive surgery, CRS). Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της εκτομής ή άλλων επιθετικών θεραπειών έναντι της ΠΚ σε GI-NENs, όπως στην περίπτωση της θεραπείας των ηπατικών μεταστάσεων^{137, 214} και η χειρουργική θεραπεία της ΠΚ σε NETs παραμένει αμφιλεγόμενη^{182, 299, 307} (Εικ. 105).

Μπορεί όμως να είναι αναγκαία για να αποφευχθούν μηχανικές επιπλοκές όπως η απόφραξη του εντέρου, για να αποφύγουμε τις συνέπειες που σχετίζονται με την ίνωση του μεσεντερίου και των αγγείων του, για να αποφευχθεί η συμπίεση του εντέρου σε ασθενείς με οζίδια της ελάσσονος πυέλου, η αιμορραγία πεπτικού και τέλος για την αριστερή τμηματική πυλαία υπέρταση (περιφερικό πάγκρεας) κυρίως σε ασθενείς με pNETs. Ακόμη σε ορισμένους ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο του ήπατος, η εκτομή της εστίας μαζί με μακροσκοπικά οζίδια της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης καθιστά δυνατόν να επικεντρωθεί η περαιτέρω θεραπεία αποκλειστικά στην ηπατική νόσο^{200, 222}.

Πρέπει να αναλύουμε κάθε φορά, σε κάθε ασθενή, τα οφέλη και τους κινδύνους μιας επιθετικής χειρουργικής επέμβασης και σε ασθενείς σε καλή κατάσταση, με GPS grade A ή B (π.χ., σε έναν ασθενή με μικρή ηπατική και περιτοναϊκή νόσο) να διενεργούμε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που απαιτούν σημαντική ηπατική χειρουργική επέμβαση, όπως για αμφωτερόπλευρες ηπατικές μεταστάσεις, η στρατηγική μας πρέπει να βγαίνει μέσα από διεπιστημονικές συζητήσεις και ογκολογικά συμβούλια^{200, 222}.

Έτσι μέσα από μια μέση μεγάλη τομή λαπαροτομίας πρέπει να εκτιμούμε την πιθανότητα μακροσκοπικής R0/R1 εκτομής. Εάν μια εκτομή R0/R1 δεν είναι δυνατόν, παρηγορητικές εκτομές μεγάλων οζιδίων και εσωτερικές παρακάμψεις πρέπει να γίνονται

για να αποφευχθούν μετεγχειρητικές επιπλοκές στα πλαίσια μια κυτταρομειωτικής επέμβασης (CRS). Σε θήλεις ασθενείς > 55 ετών προτείνεται να αφαιρούνται οι 2 ωοθήκες (μετά από προεγχειρητική συζήτηση και συναίνεση) ανεξαρτήτως συμμετοχής τους στην ΠΚ, αλλά σε νεότερες ασθενείς αφαιρούνται οι ωοθήκες, μόνο αν συμμετέχουν εμφανώς στις μεταστάσεις¹⁹⁸. Όλα τα μακροσκοπικά οζίδια αφαιρούνται ή καταστρέφονται (μερικοί χειρουργοί όπως και εμείς προτιμούμε αγρόν λείζερ ή και πιο πρόσφατα Aquamantys®¹⁸)^{222, 306}. Πολλαπλές εντερεκτομές μπορεί να είναι απαραίτητες αλλά πρέπει πάντα να συνεκτιμούμε την πιθανότητα συνδρόμου βραχέος εντέρου που πρέπει να αποφεύγεται. Εκτομή του τοιχωματικού περιτοναίου εκτελείται όταν αυτό απαιτείται λόγω της έκτασης της νόσου και ειδικά στην ελάσσονα πύελο^{308, 309}. Η εκτομή του τοιχωματικού και σπλαχνικού περιτοναίου και ιδία του τοιχωματικού είναι η κύρια πηγή νοσηρότητας της επέμβασης^{299, 310}.

Μετά από την χειρουργική επέμβαση, αντί να χρησιμοποιούμε τους όρους R0/R1 ή R2 εκτομή, είναι πιο κατάλληλο για να χρησιμοποιούμε την πληρότητα της εκτομής που επιφέρει η κυτταρομείωση (completeness of cytoreduction, CCR), αντανakλώντας την ποιότητα της εκτομής και την κατάσταση της υπολειπόμενης ΠΚ¹⁹⁸.

Η CCR αξιολογείται ως³¹¹ (Εικ. 106) :

1. CCR-0 = όχι μακροσκοπικά ορατοί όζοι στο τέλος της κυτταρομείωσης;
2. CCR-1 = υπολειμματικά μικροσκοπικά οζίδια < 2,5 mm;
3. CCR-2 = υπολειμματικά οζίδια μεταξύ 2,5 mm και 2,5 cm;
4. CCR-3 = υπολειμματικά οζίδια > 2,5 cm.

Είναι κατανοητό όπως και για την ΠΚ από άλλους πρωτοπαθείς όγκους, ότι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της συνολικής επιβίωσης μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση είναι η κατάσταση της CCR στο τέλος της διαδικασίας και αυτό είναι ανεξάρτητο από τον αρχικό βαθμό της ΠΚ πριν από την επέμβαση¹⁹⁸. Έτσι ασθενείς με CCR-0 ή CCR-1 μετά την κυτταρομειωτική επέμβαση έχουν καλύτερη επιβίωση από τους ασθενείς με CCR-2¹⁹⁸.

Η περιεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ή HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) είναι μια πειραματική επιλογή που μπορεί να αυξήσει την επιβίωση, μέσω της στόχευσης και θεραπείας των μικρών εστιών της ΠΚ³¹². Η επέμβαση περιλαμβάνει CRS, δηλαδή πλήρη εκτομή κάθε ορατής εστίας όγκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα με συνοδό περιτοναιοεκτομή (κυρίως τις προσβεβλημένες περιοχές του τοιχωματικού περιτοναίου) και συναφαίρεση επιπλόου, μήτρας, ωοθηκών κα. και στο τέλος την υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (μια ωραία περιγραφή της μεθόδου μπορείτε να δείτε εδώ³¹³). Η σύγχρονη περιοχική υπερθερμία επηρεάζει κυρίως τους μικρούς **μη** αγγειούμενους όζους που δεν προστατεύονται από την επίδραση της ψύξης της κυκλοφορίας του αίματος, ενισχύοντας έτσι την επίδραση των χημειοθεραπευτικών κατά του όγκου³¹² (Εικ. 107).

Κύριο πρόβλημα της HIPEC στα NETs, είναι ότι χρησιμοποιεί την χημειοθεραπεία, εναντίον όγκων (NENs εδώ) που έχουν χαμηλό πολλαπλασιασμό³¹⁰. Ο συνδυασμός της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης (CRS) και HIPEC εξετάσθηκε στην ΠΚ κυρίως από καρκίνο του παχέος εντέρου, γαστρικό καρκίνο, ψευδομύξωμα περιτοναίου και

¹⁸ Το Aquamantys® είναι μια RFA εφαρμογή με κυρίαρχο μηχανισμό τον διπολικό χαρακτήρα διαθερμίας.

καρκίνου των ωοθηκών, αλλά δεν υπήρχαν μέχρι πρόσφατα πολλά διαθέσιμα δεδομένα για την ΠΚ σε GI-NENs όπως φαίνεται και από τις οδηγίες της ENETS¹⁹⁸ και άλλες μελέτες πιο πρόσφατες, που άρχισαν να αναδεικνύουν τον ρόλο του συνδυασμού CRS και HIPEC στα GI-NENs^{298, 300-302, 305, 312}.

Η αποτελεσματικότητα της HIPEC είναι μέγιστη όταν εκτελείται αμέσως μετά την CRS και οι συστηματικές τις επιδράσεις είναι περιορισμένες. Ωστόσο, η διαδικασία αυτή συνεπάγεται μεγαλύτερο διεγχειρητικό χρόνο, είναι ακριβή και ενέχει σημαντικούς κινδύνους, με θνησιμότητα και τη νοσηρότητα (0-10% και 10-60%, αντίστοιχα)^{182, 314}. Οι μεγάλες ηπατεκτομές (π.χ. μια δεξιά ηπατεκτομή) δεν είναι σωστό να γίνονται ταυτόχρονα με CRS και HIPEC για ΠΚ, μια και η νοσηρότητα αυξάνεται σημαντικά, ενώ μικρές ηπατεκτομές ή RFA, θα μπορούσαν να συνδυαστούν αν και ακόμη η συμβολή της HIPEC στην θεραπεία της ΠΚ από GI-NENs, είναι ακόμα αμφίβολη^{182, 310}. Δεν έχει γίνει ακόμη καμία προοπτική μελέτη για την HIPEC στα GI-NENs, και σιγουρά δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο στους ασθενείς με κολορθικό καρκίνο, μια και η υποτροπή της ΠΚ στα 5 έτη (5-year PC relapse rate) μετά από CRS + HIPEC ήταν 33% για ασθενείς με κολορθικό καρκίνο^{315, 316} αλλά φτάνει στο 55% για ασθενείς με GI-NENs (στην πλειοψηφία τους si-NENs)³¹⁰.

Η επιλογή των ασθενών για κυτταρομειωτική χειρουργική με si-NENs και aNENs με ΠΚ δεν είναι εύκολη. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι δεν υπάρχουν άλλες συστηματικές αποτελεσματικές θεραπείες για ΠΚ από του όγκους αυτούς σήμερα, και έτσι πρέπει να διαλέγουμε ασθενείς με το χαμηλότερο στάδιο νόσου ή με λιγότερο επιθετική νόσο για να μπορούν να ωφεληθούν από την CRS για ΠΚ.

Έτσι πρέπει πάντα να βλέπουμε τον κάθε ασθενή ξεχωριστά και να χειρουργούμε τους ασθενείς που αναμένεται καλό CCR μετά την επέμβαση^{182, 305} ειδικά όταν :

1. ο PCI είναι <20,
2. έχουν GPS-A (grade 0–3) ή
3. έχουν GPS-B (grade 4–6) κυρίως ασθενείς σταδίου GPS-B με ‘low’ (π.χ., οζώδη ΠΚ) παρά με ‘high’ (π.χ., ατρακτοειδή/διηθητική ΠΚ) (Εικ. 108).

Αντίθετα η επιθετική προσέγγιση σε ΠΚ πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς GPS-C (grade 7–9) και δεν πρέπει να δίνεται ως επιλογή σε ασθενείς με μείζονα μεταστατική νόσο ήπατος και/ή πολλαπλές εστίες στην κοιλιά ή οστικές μεταστάσεις ή σε ασθενείς σε κακή γενική κατάσταση με μείζονα συμπαρομαρτούντα νοσήματα (Εικ. 109)

Σημαντικό επίσης είναι ότι η επιθετική χειρουργική προσέγγιση της ΠΚ δεν μπορεί να γίνεται σε έκτακτη ή επείγουσα βάση, και όταν ένας τέτοιος ασθενής με ΠΚ χρειάζεται να χειρουργηθεί σε έκτακτη βάση λόγω συνήθως εντερικής απόφραξης, η κυτταρομειωτική χειρουργική που πρέπει να γίνεται, πρέπει να είναι ήπια και ποτέ δεν θα πρέπει να συνοδεύεται με HIPEC¹⁸². Φυσικά δεν πρέπει να περιμένουμε από την CRS να θεραπεύσει το καρκινοειδές σύνδρομο ή άλλα ορμονικά σύνδρομα μια και δεν είναι ο στόχος της επέμβασης αυτής μια και το καρκινοειδές σύνδρομο προέρχεται από τις ηπατικές μεταστάσεις.

Συνοψίζοντας λοιπόν πρέπει να πούμε, ότι η ΠΚ στα NETs είναι η τρίτη συχνότερη θέση μεταστατικής νόσου μετά τους λεμφαδένες και το ήπαρ και είναι ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με GI-NENs. Η έκταση και η σοβαρότητα της ΠΚ πρέπει να αξιολογείται όπως και σε άλλες κακοήθειες με τα συστήματα Gilly και PCI,

αλλά πρέπει να προσαρμόζεται στις ιδιαιτερότητες των NETs με το GPS, κυρίως προεγχειρητικά με τον απεικονιστικό έλεγχο. Η κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) είναι πιθανό να παρατείνει την επιβίωση, όταν επιτυγχάνεται πλήρης εκτομή των περιτοναϊκή βλαβών αλλά δυστυχώς η HIPEC δεν έχει ακόμα διερευνηθεί επαρκώς για τα νοσήματα αυτά και αν υπάρχει όφελος θα αποδειχθεί στο μέλλον αλλά αναμένεται να είναι μικρό από τις μέχρι τώρα μελέτες και δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα^{299, 310}.

Γενικά όμως μια καλή CRS (χωρίς HIPEC, CCR 0) μπορεί να μας δώσει πολύ αισιόδοξη 5-ετή επιβίωση 50-69% με διάμεση επιβίωση 5,1 έτη^{299, 310} (Εικ. 110). Το 25% των ασθενών με ΠΚ σε si-NENs δεν έχουν ηπατικές μεταστάσεις στην διάγνωση. Ως εκ τούτου, είναι δυνατόν η θεραπεία της ΠΚ να γίνει με θεραπευτική πρόθεση σε κάποια από αυτούς τους ασθενείς, και σε άλλους, σε συνδυασμό με την θεραπεία της ηπατικής νόσου^{299, 310}. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να έχουν ακόμη καλύτερη διάμεση επιβίωση που να φθάνει μέχρι και τα 11,5 έτη και να είναι ίδια με αυτούς που δεν έχουν ΠΚ²⁹⁹.

Υπό το πρίσμα αυτό, τα si-NENs θα μπορούσαν γενικά να χαρακτηριστούν ως:

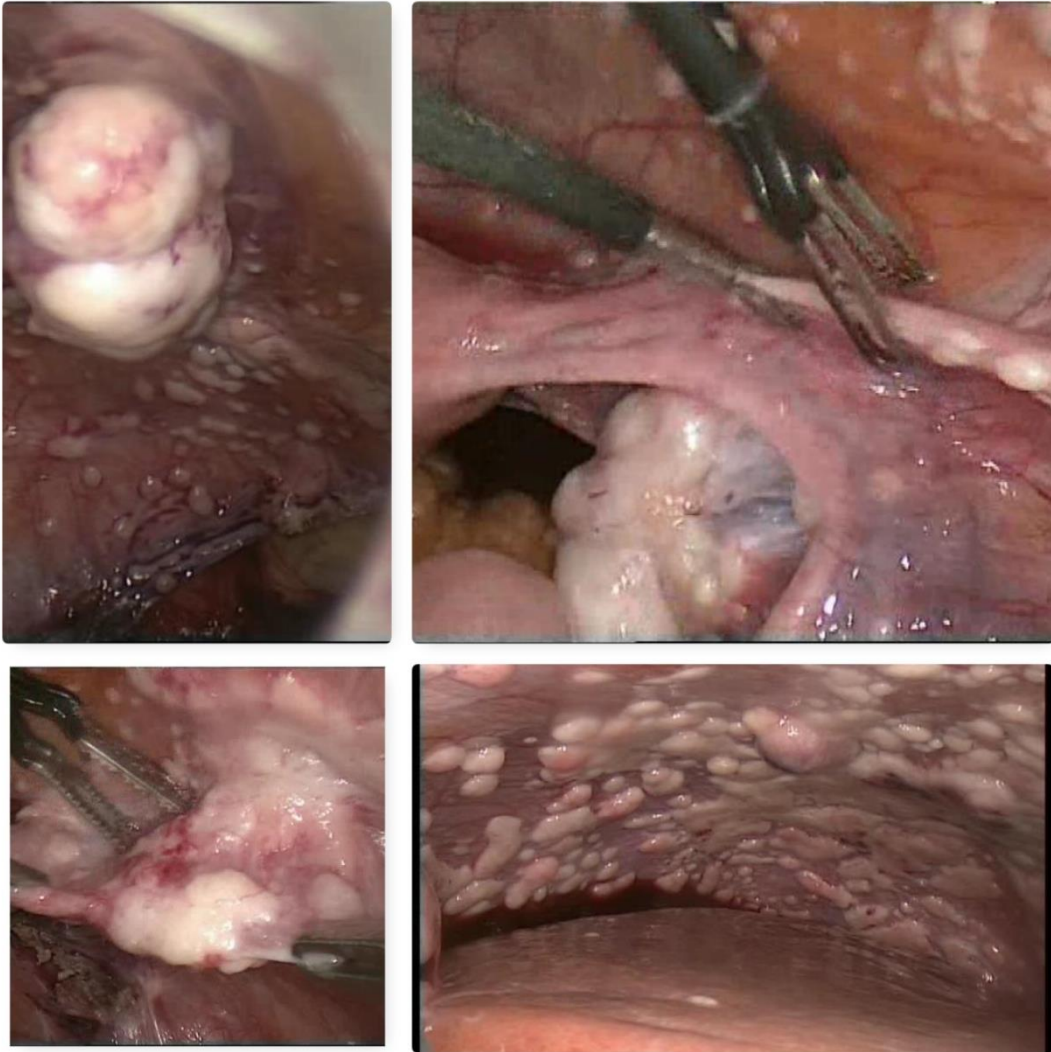
1. «εξαιρέσιμα» σε περίπτωση απουσίας μεγάλων μεσεντερίων μαζών κοντά στην έκφυση των μεσεντερίων αγγείων (AMA και AMΦ)
2. «οριακά εξαιρέσιμα» σε παρουσία μεγάλων μεσεντερίων μαζών χωρίς όμως σημαντική συμμετοχή των μεσεντερίων αγγείων στην έκφυση τους και στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, και
3. «τοπικά προχωρημένα ή μη εξαιρέσιμα» όταν οι μάζες περιβάλλουν τη έκφυση των μεσεντερίων αγγείων ή επεκτείνονται οπισθοπεριτοναϊκά ή έχουν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση..

Συνεπώς η εξαιρεσιμότητα ενός si-NEN με PC εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες μεταξύ των οποίων πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η μεταστατική νόσος του ήπατος και η εξαιρεσιμότητάς αυτής, μια και για τους περισσότερους από τους ασθενείς είναι αυτή που κυρίως θα καθορίσει και την πρόγνωση¹⁸², μια και η ΠΚ μπορεί να είναι ασυμπτωματική, να ανακαλύφθηκε τυχαία, και δεν μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση^{181, 298}. Από την άλλη πλευρά όμως η ΠΚ, μπορεί να ευθύνεται για κοιλιακό άλγος ή απόφραξη, καθώς και να είναι η αιτία για το 40% των θανάτων των ασθενών, αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία^{182, 296} και για μερικούς είναι αυτή που καθορίζει την πρόγνωση²⁹⁹. Ως εκ τούτου, η χειρουργική εκτομή ενός si-NEN ειδικά του τελικού ειλεού θα πρέπει να γίνεται με ογκολογική εκτομή, με στόχο την πρόληψη αργότερα επιπλοκών που σχετίζονται με το ΠΚ^{21, 182}.

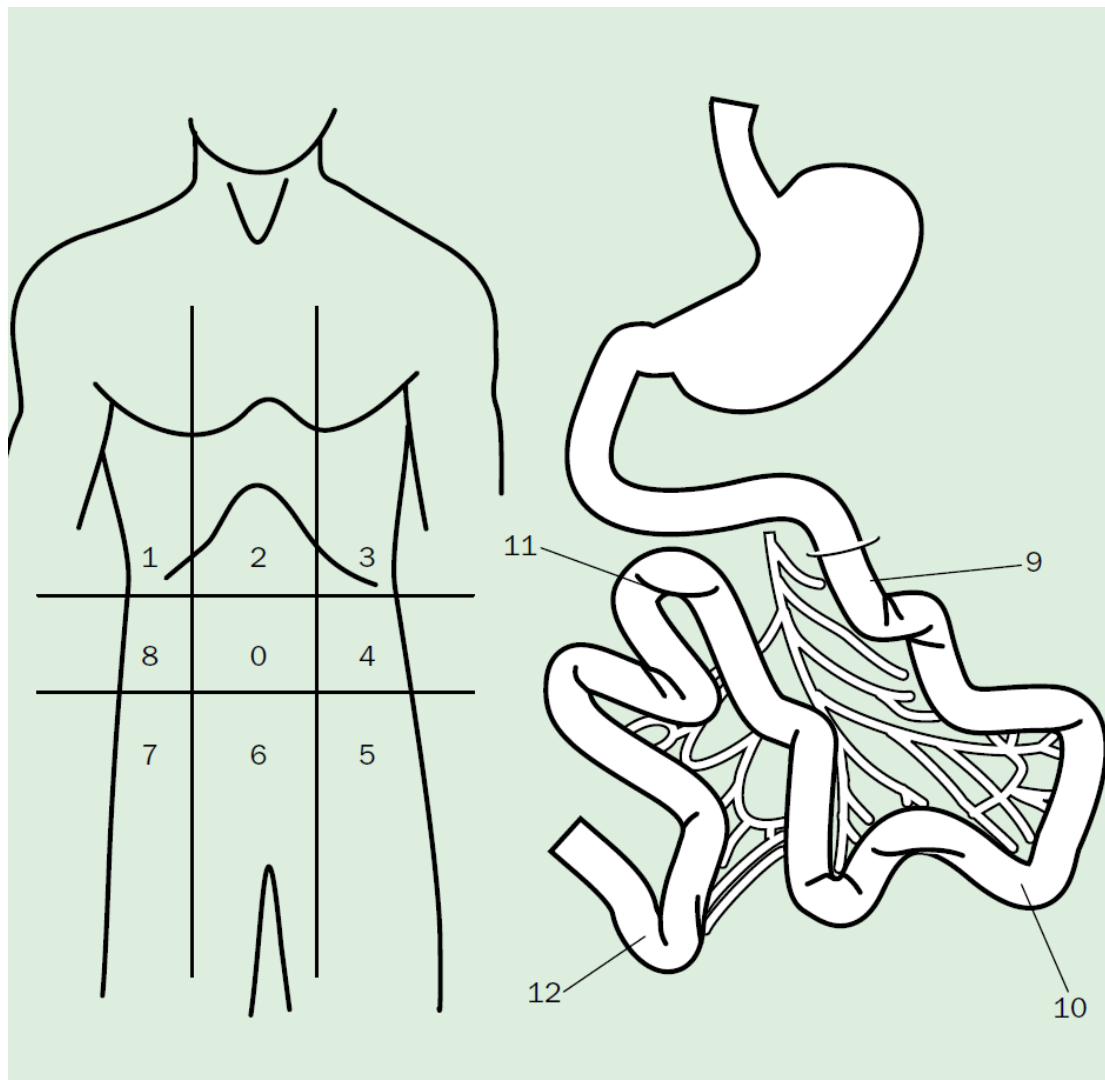
Ασθενείς με ΠΚ από GI-NENs, με ή χωρίς χειρουργική θεραπεία είναι σαφές ότι συνεχίζουν την συμπτωματική θεραπεία τους με κάποια από τα άλλα μέσα όπως η δίαιτα χαμηλού υπολείμματος, χρήση σπασμολυτικών και άλλα αναλγητικών. Συνίσταται, αλλά προσεκτικά, η χρήση οπιούχων φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, αντιεμετικά, αντιχολινεργικά). Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν SSAs είτε για το καρκινοειδές σύνδρομο ή/και να μειωθεί η εντερική έκκριση και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΠΚ^{198, 317}. Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ανάλογα σωματοστατίνης μπορεί τα αποφρακτικά συμπτώματα τους να χειροτερεύουν υπό την θεραπεία με SSAs¹⁹⁸. Η αποτελεσματικότητα άλλων θεραπειών για την ΠΚ σε GI-NENs, όπως η χημειοθεραπεία δεν είναι σαφής¹⁹⁸ και η χρήση άλλων θεραπειών όπως η PRRT για ασθενείς με ΠΚ, δεν έχει ακόμα μελετηθεί.



Εικόνα 100: Κεχροειδή (miliary) διασπορά στην ενδοπεριτοναϊκή κοιλότητα σε ασθενή με si-NEN.



Εικόνα 101: Λαπαροσκοπική εικόνα ΠΚ σε ασθενή με rNET, πολλά χρόνια μετά από περιφερική παγκρεατεκτομή.



Εικόνα 102: Η ταξινόμηση PCI. Η περιτοναϊκή κοιλότητα χωρίζεται από τις γραμμές σε εννέα περιοχές (0-8). Το λεπτό έντερο στη συνέχεια χωρίζεται σε τέσσερις περιοχές και με το 9 και 10 ορίζονται τα ανώτερα και κατώτερα τμήματα της νήστιδος, με 11 και 12 τα ανώτερα και κατώτερα τμήματα του ειλεού. Η μεγαλύτερη σε μέγεθος εμφύτευση (LS) βαθμολογείται σε κάθε περιοχή στην κοιλιά, και οι εμφυτεύσεις βαθμολογούνται με LS-0 έως και LS-3. LS-0 σημαίνει δεν υπάρχουν εμφυτεύσεις. Η μέτρηση αυτή γίνεται μετά από την πλήρη λύση των συμφύσεων και πλήρη επιθεώρηση όλων των περιτοναϊκών επιφανειών (σπλαχνικών και τυχωματικών). LS-1, αναφέρεται σε εμφυτεύσεις που είναι ορατές μέχρι 0,5 cm μέγιστη διάμετρο. LS-2, προσδιορίζει εμφυτεύσεις μεγαλύτερες από 0,5 cm μέχρι 5 cm. LS-3, αναφέρεται σε εμφυτεύσεις 5 cm ή μεγαλύτερες σε διάμετρο. Από ³⁰⁶.

Gilly staging of peritoneal carcinomatosis

Stage	Description
Stage 0	No macroscopic disease
Stage 1	Malignant granulations less than 5 mm in diameter. Localised in one part of the abdomen
Stage 2	Malignant granulations less than 5 mm in diameter. Diffuse to the whole abdomen
Stage 3	Localised or diffuse malignant granulations 5–20 mm in diameter
Stage 4	Localised or diffuse large malignant masses (more than 2 cm in diameter)

Εικόνα 103: Η ταξινόμηση της ΠΚ με το σύστημα Gilly (Lyon staging system). Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 0 έως 4. Ασθενείς με στάδιο Gilly 3 ή 4 έχουν μακροσκοπικά προχωρημένη νόσο που συχνά σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Από ^{198, 306}.

	0 point	1 point	2 points	3 points
Lymph node metastases	local ¹	regional ²	distant abdominal (retroperitoneal, hepatic pedicle)	extra-abdominal
Liver metastases	no macroscopic nodule	one lobe less than 5 nodules	both lobes 5–10 nodules	both lobes more than 10 nodules
PC	no macroscopic nodule	Gilly I–II resectable	Gilly III–IV resectable	Gilly I–II–III–IV unresectable

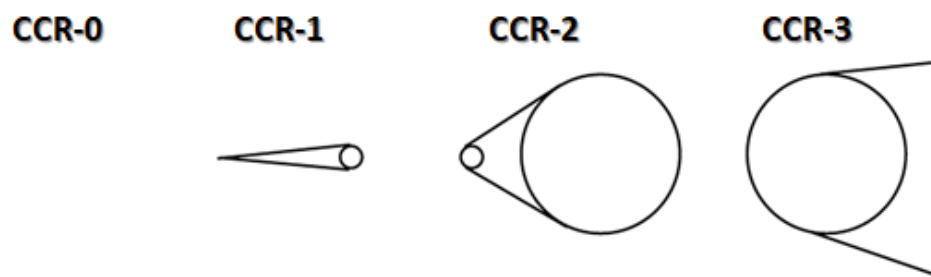
GPS grade A: 0–3 points, GPS grade B: 4–6 points, GPS grade C: 7–9 points. To avoid including patients with nonmalignant ascites, patients with positive malignant cells obtained by peritoneal biopsies and/or positive cytology of the peritoneal fluid are considered as having proven PC.

¹ Local: first (adjacent) to the primary tumor territory relay. ² Regional: secondary tumor drainage territory relay.

Εικόνα 104: Η πρόταση της ENETS για την GPS ταξινόμηση της ΠΚ με την σύνδεση της ταξινόμησης Gilly, με τις λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις. Από ¹⁹⁸.

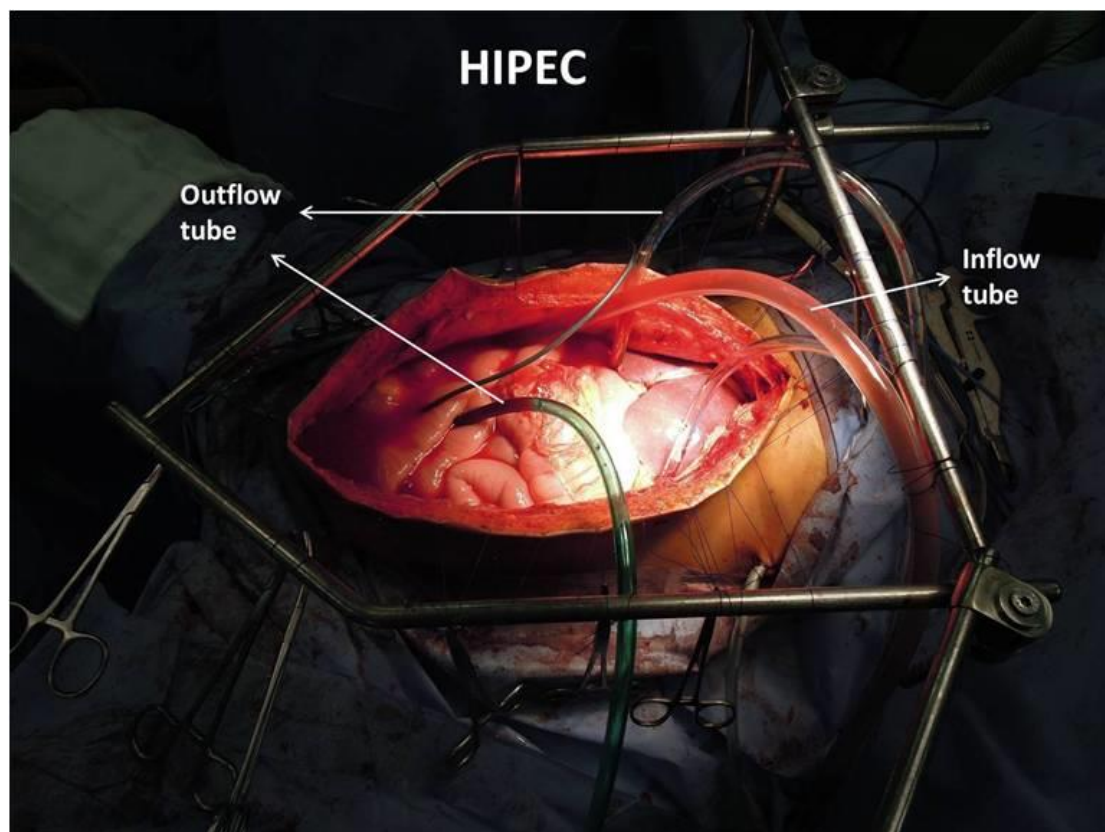
Study	Period	Treatment	Patients, n	5-year overall survival
Norlén et al. [9]	1985–2010	Conventional surgery: without PC	501	79%
		with PC	102	52%
Boudreaux et al. [19]	1998–2004	With PC, CRS more or less complete	82	49%
Elias et al. [4]	1993–2003	With PC: incomplete CRS	20	41%
		complete CRS+HIPEC	17	66%
Elias et al. [31]	1994–2012	With PC, complete CRS with/without HIPEC	41	69%

Εικόνα 105: Οι κύριες μελέτες που αξιολόγησαν την πρόγνωση των επιπτώσεων της ΠΚ και της χειρουργικής θεραπείας της σε ασθενείς NETs. Από ¹⁸².

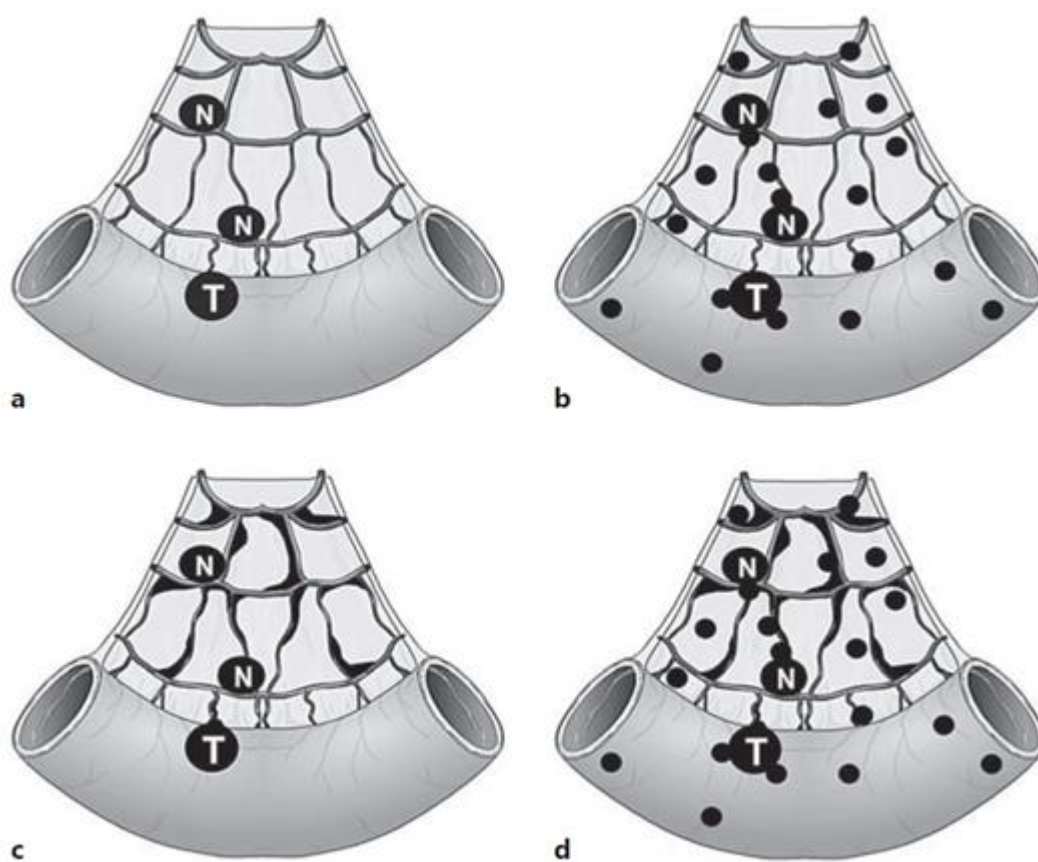


Status	Definition
CCR-0	No nodule visible
CCR-1	Residual micronodules (size: <2.5 mm)
CCR-2	Residual nodules (size: 2.5 mm to <2.5 cm)
CCR-3	Residual macronodules (size: >2.5 cm)

Εικόνα 106: Η αξιολόγηση του CCR status μετά CRS, που εκτιμά την πληρότητα της εκτομής μετά κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία (CRS) για ΠΚ σε GI-NENs. Τροποποιημένη από 311.



Εικόνα 107: Διεγχειρητική εικόνα ΗΙΡΕC. Από ³¹⁸.



Εικόνα 108: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων μορφών του ΠΚ σε si-NENs. (a) πρωτοπαθής όγκος (T) και οι τοπικοί λεμφαδένες (N), χωρίς ΠΚ. (b) διάχυτη οζώδης ΠΚ. (c) ατρακτοειδής (fusiform) διήθηση κατά μήκος των αγγείων. (d) μικτή μορφή. Από ¹⁸².



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2017

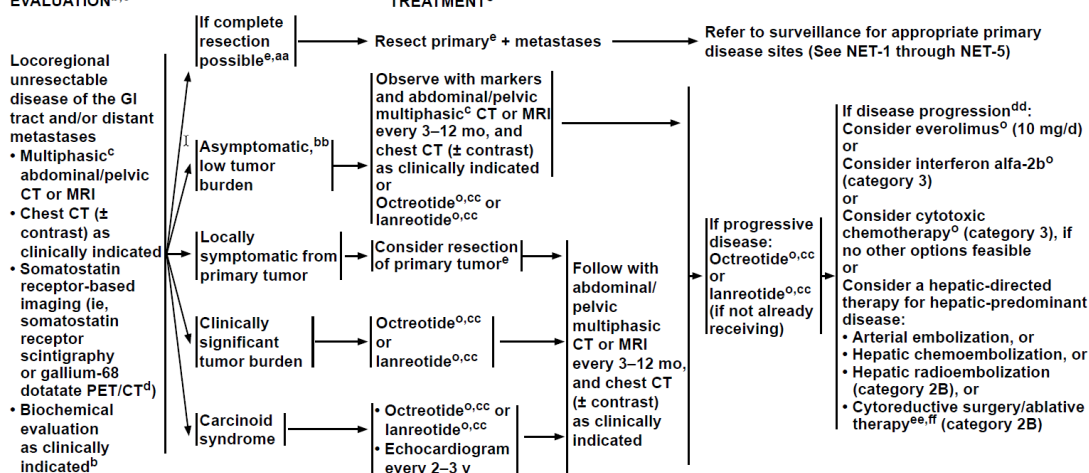
Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract, Lung, and Thymus (Carcinoid Tumors)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

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

GASTROINTESTINAL TRACT

EVALUATION^{b,c}



^bSee [Principles of Biochemical Testing \(NE-B\)](#).

^cMultiphasic imaging studies are performed with contrast.

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

^eSee [Surgical Principles for Management of Neuroendocrine Tumors \(NE-C\)](#).

^fSee [Principles of Systemic Anti-Tumor Therapy \(NE-D\)](#).

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

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

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

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

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

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

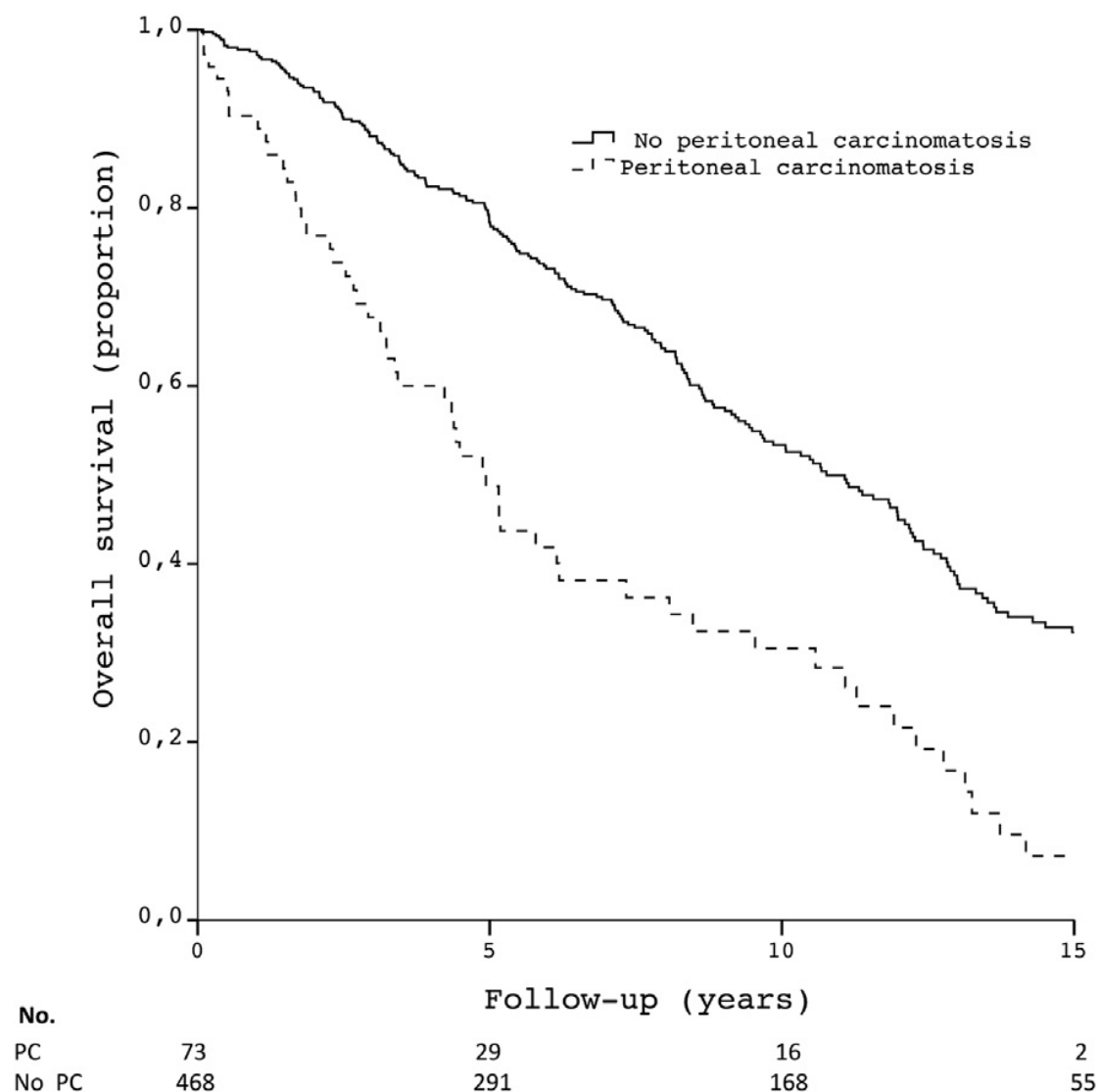
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2017, 03/29/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NET-9

Εικόνα 109: Η οδηγίες NCCN μεταξύ άλλων και για την ΠΚ σε GI-NENs. Από ³⁰⁷.



Εικόνα 110: Συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με ή χωρίς ΠΚ (PC). Οι ασθενείς με ΠΚ είχαν χειρότερη πρόγνωση με διάμεση επιβίωση 5,1 έτη. (Log-rank $P < 0,001$). Από ²⁹⁹.

Ασυμπτωματικός πρωτοπαθής όγκος

Λόγω του μικρού μεγέθους και της βαθιάς υποβλεννογόνιας θέσης, τα si-NENs είναι σπάνιο να διαγνωστούν πριν από την ανάπτυξη μεταστάσεων και πάρα μόνον τυχαία, και ως εκ τούτου, οι ασθενείς συχνά παρουσιάζονται με προχωρημένη νόσο ⁹⁴. Η επιθετική προσέγγιση στην διερεύνηση αυτών των ασθενών είναι επιβεβλημένη ειδικά σε αυτούς που έχουν και οικογενειακό ιστορικό si-NENs ⁹⁴.

Ένας ασυμπτωματικός ασθενής με ένα si-NEN δεν θα είναι ασυμπτωματικός για πάντα και η έλλειψη συμπτωμάτων δεν αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση, ακόμη και παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων ²⁹. Αντιθέτως, από τη στιγμή που ο όγκος γίνεται συμπτωματικός, ο ασθενής μπορεί να έχει υψηλότερο κίνδυνο εγχειρητικό κίνδυνο μια και η χειρουργική επέμβαση θα γίνει επειγόντως για αιμορραγία, εντερική απόφραξη ή ισχαιμία, με το ασθενή εξασθενημένο από την κακή θρέψη και πιθανώς από ένα χρόνιο καρκινοειδές σύνδρομο ^{23, 29, 104}.

Το 33% των ασθενών με ένα επιδεινούμενο καρκινοειδές σύνδρομο (κοιλιακό πόνο, διάταση κοιλίας και επεισοδική διάρροια) στην πραγματικότητα έχουν ατελή εντερική απόφραξη από ένα «αγνώστου πρωτοπαθούς» si-NEN και είναι πολύ δύσκολο αυτά τα συμπτώματα να διακριθούν από ένα ατελώς θεραπευμένο καρκινοειδές σύνδρομο. Η καθυστέρηση της χειρουργικής θεραπείας δεν οδηγεί πουθενά παρά μόνον κάνει την επέμβαση πιο δύσκολη, αν όχι αδύνατη ³¹⁹.

Στην ανεύρεσή αυτής της εστίας (και των μεταστάσεων) στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί και να χρησιμοποιηθεί η radioguided χειρουργική με gamma probe μετά από χορήγηση ¹¹¹In-labeled octreotide ή ¹²³I-MIBG ειδικά αν περιμένουμε 7 ημέρες μετά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου για την επέμβαση για να εξασθενήσει η ακτινοβολία των γύρω ιστών και να μην ανιχνεύεται από το gamma probe ^{320, 321}.

Περισσότερο από το 80% αυτών των ασθενών έχουν πολυεστιακή νόσο και το 1/3 έχει στάδιο νόσου III. Επιπλέον, σχεδόν το ήμισυ των ασθενών με si-NENs < 10 mm έχει λεμφαδενικές μεταστάσεις ¹⁸⁸. Υπό το πρίσμα αυτό, όλα τα si-NENs πρέπει να θεωρούνται ότι είναι επιθετικά και συνεπώς να θεραπεύονται με την κατάλληλη χειρουργική εκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό ανεξάρτητα από την απουσία μεσεντερικής λεμφαδενικής συμμετοχής ⁹⁰.

NENs αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας

Σε περίπου το 13% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί ότι έχουν NEN, η πρωτοπαθής εστία δεν είναι γνωστή. Σε ασθενείς με «αγνώστου πρωτοπαθούς» NENs με μεταστάσεις ήπατος και μεσεντερίου, ανευρίσκεται στην χειρουργική επέμβαση να έχουν ένα si-NEN στο 50-70% των περιπτώσεων ¹⁸¹, με τον πνεύμονα να ακολουθεί ως η 2^η συχνότερη θέση NEN αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας ¹⁴⁹.

Θα πρέπει να αξιοποιηθούν πρόσθετα εργαλεία για τον εντοπισμό του πρωτοπαθούς όγκου. Αυτές περιλαμβάνουν ανοσοϊστοχημεία των παραγόντων μεταγραφής (CDX-2, Islet-1, TTF-1) ³²², PET/CT (π.χ. ⁶⁸Ga-SR, ¹¹C-5-Υδροξυτρυπτοφάνη ή ¹⁸F-DOPA) ^{323, 324} και φυσικά πλήρης ενδοσκοπικός έλεγχος του πεπτικού και ίσως και κάψουλα ενδοσκόπησης ^{69, 325} κα.. Η πυρηνική χρώση για TTF-1 έχει βρεθεί σε περισσότερο από το 50% των πνευμονικών καρκινοειδών και μόνο σπάνια σε GI-NENs, ενώ αντίθετα ο CDX-2 ανευρίσκεται στα GI-NENs και κυρίως στα si-NENs και τα aNENs ¹⁰³. Για την ΔΔ μεταξύ pNETs και άλλων GI-NENs βοηθά πολύ ο Islet-1 που ανευρίσκεται πολύ πιο συχνά στα pNETs (69%) και μόνο σε ένα μικρό υποσύνολο των GI-NENs (κυρίως δωδεκαδακτύλου) ή πνευμονικά καρκινοειδή παρουσιάζουν μια θετική χρώση ¹⁰³ (Εικ. 111).

Στην περίπτωση ενός φτωχά διαφοροποιημένου NEC οι μεταγραφικοί παράγοντες εκφράζονται ανεξάρτητα από το θέση του πρωτοπαθούς όγκου ¹⁰³.

Αν η άγνωστη πρωτοπαθής εστία παραμένει άγνωστη, οι θεραπευτικές αποφάσεις μας πρέπει να βασίζονται στα δεδομένα μέχρι εκείνη την ώρα, όπως η σταδιοποίηση, η ταξινόμηση, η λειτουργικότητα, το SSTR status, η έκταση του όγκου στο ήπαρ ¹⁴⁹ κα..

CUP: Transcription factor expression in relation to location of primary tumor.

Isl1	Cdx2	TTF1	Probable origin
+	(+)/–	–	Pancreas
–	+	–	Ileum, appendix
–/(+)	–	+	Lung, (MTC)
–	–	–	Unknown

Εικόνα 111: Η έκφραση των παραγόντων μεταγραφής σε σχέση με την θέση του πρωτοπαθούς όγκου. CUP=Cancer of unknown primary. Από ¹⁰³.

Εκτομή πρωτοπαθούς εστίας σε ανεγχείρητη MNH από si-NENs

Εκτομή της πρωτοπαθούς ασυμπτωματικής εστίας σε ένα GI-NEN με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις είναι αμφιλεγόμενη. Δεν υπάρχει καμιά τυχαιοποιημένη μελέτη παρόλο που οι ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις είναι παρόντες σε περίπου 15-80% των GI-NENs ^{11, 326}.

Με τα περισσότερα άλλα είδη καρκίνου, η εκτομή ενός πρωτοπαθούς όγκου παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, δεν βελτιώνει συνηθώς την επιβίωση, αλλά αυτό δεν ισχύει στους Νευροενδοκρινείς όγκους του λεπτού εντέρου. Μία από τις πρώτες μελέτες με βελτιωμένα αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατική νόσο ήρθε από τους Hellman et al. ¹⁷². Σύμφωνα με αυτή (314 ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους του λεπτού εντέρου με μεσεντερικές ή και ηπατικές μεταστάσεις), η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου βελτίωσε την διάμεση επιβίωση σε 7,4 έτη σε σύγκριση με τα 4,0 έτη για εκείνους τους ασθενείς των οποίων οι πρωτοπαθείς όγκους δεν είχαν αφαιρεθεί. Η μελέτη έχει ένα σχετικό selection bias μια και υπήρχαν ασθενείς που χειρουργήθηκαν χωρίς μεταστάσεις στο ήπαρ ενώ αυτοί που δεν χειρουργήθηκαν είχαν όλοι μεταστάσεις. Επομένως, είναι δυνατό, μια διαφορά στην επιβίωση να οφείλεται σε μια διαφορά στην κατανομή των ασθενών με μεταστάσεις του ήπατος μεταξύ των δυο ομάδων σύγκρισης.

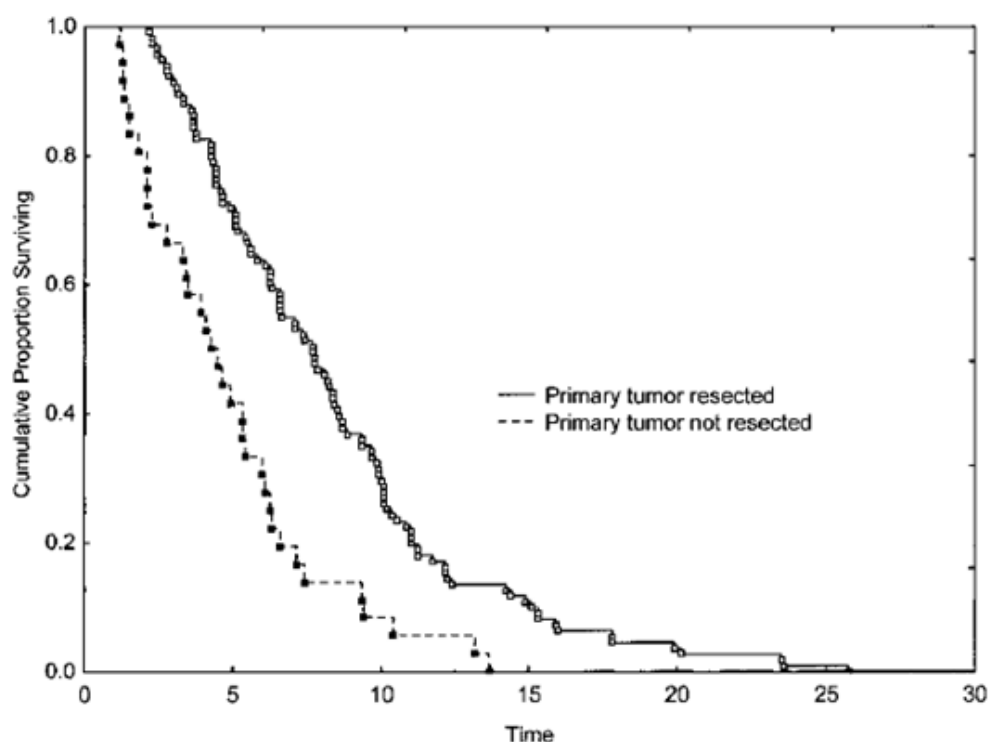
Οι Capurso et al. ¹⁶¹ σε μια συστηματική ανασκόπηση έδειξαν ευεργετική επίδραση της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου στην επιβίωση τέτοιων ασθενών με μια συνολική επιβίωση 75-139 μήνες έναντι 50-88 μήνες συγκριτικά με την συντηρητική προσέγγιση.

Όμως τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε πιο δομημένες αλλά δυστυχώς αναδρομικές μελέτες, χωρίς selection bias ^{132, 173, 327}, και έτσι η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των λεμφαδένων του είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από NENs λεπτού εντέρου (Εικ. 112). Οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές όπως είπαμε και ενδέχεται να έχουν και άλλα bias, όμως είναι απίθανο να έχουμε RCTs σύντομα στο εγγύς μέλλον.

Όμως, με βάση τα ευρήματα αυτά και εμείς συνιστούμε την ερευνητική λαπαροσκόπηση/λαπαροτομία για εντοπισμό και εξαίρεση των πρωτοπαθών όγκων και των λεμφαδένων αυτών σε NENs του λεπτού εντέρου με μεταστάσεις ήπατος, ακόμη και μεταξύ των ασθενών με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, με ελάχιστους στόχους την ανακούφιση των συμπτωμάτων από την μάζα του όγκου και την δεσμοπλαστική αντίδραση (πόνος, αιμορραγία, διάτρηση, απόφραξη) και την πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών και απόφραξη του εντέρου, βελτίωση των ορμονικών συμπτωμάτων ακόμη αν και τα δεδομένα για το όφελος επιβίωσης δεν είναι οριστικά ³²⁸. Ένας αλγόριθμος από του πολλούς αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων είναι αυτός της εικόνας 59 ¹⁴⁹.

Όμως δικαιολογημένα, κάποιοι πρέπει να έχει δισταγμούς να υποβάλει ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις σε μια μεγάλη ενδοκοιλιακή επέμβαση ανεύρεσης του πρωτοπαθούς όγκου, όταν **δεν** έχει εντοπιστεί προεγχειρητικά ο πρωτοπαθής όγκος μια και μια μεγάλη επέμβαση μπορεί να κριθεί ως αποτυχημένη. Έτσι, η λαπαροσκόπηση, ή μια μίνι λαπαροτομία μπορεί αξιόπιστα να μας βοηθήσει στην ανεύρεση του πρωτοπαθούς όγκου και έτσι στην αποφυγή μιας αποτυχημένης μείζονας ερευνητικής λαπαροτομίας ⁹¹.

Γενικά θεωρούμε και εμείς όπως και άλλοι, ότι μέσα σε όλα αυτά μάλλον η πρωτοπαθής εστία με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με si-NENs ενώ δεν θα μπορούσε να πει κανείς το ίδιο για ασθενείς με pNENs ¹¹.



249 primary resected, MS = 7.4 y

Εικόνα 112: Επιβίωση ασθενών με μεταστατική νόσο από si-NEN που υπεβλήθησαν σε εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Από ¹⁷².

Carcinoid Heart Disease (CHD, Hedinger Syndrome)

Το CHD μπορεί να ανιχνευθεί σε 25-50% όλων των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο και υποδηλοί κακή πρόγνωση ^{24, 329}. Περισσότερα για το σύνδρομο μπορείτε να δείτε στο γενικό μέρος των νευροενδοκρινών όγκων στο <http://surgery.gr/>. Εδώ μόνο μερικές αναφορές.

Η πρόγνωση βελτιώνεται με την αντικατάσταση των βαλβίδων από < 30% την δεκαετία του 1980 σε περίπου 55%. Οι ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση για καρδιόπαθεια, (Hedinger Syndrome), έτσι το υπερηχογράφημα καρδιάς πρέπει να πραγματοποιείται ετησίως. Η Μαγνητική Τομογραφία καρδιάς μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά η χρησιμότητά της δεν έχει αποδειχθεί ακόμα ²⁴. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εκτελείται πριν την μείζονα χειρουργική ήπατος ή TACE, ενώ από την άλλη πλευρά η πρώιμη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων με ηπατεκτομή μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του συνδρόμου ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια.

Η χρήση των SSAs ενδείκνυται και σε αυτούς τους ασθενείς και ακόμα σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσιάζουν με συχνά προχωρημένο καρκινοειδές σύνδρομο. Η

απόφαση για κάποια παρέμβαση ή καρδιοχειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται σε ατομική βάση σε συνεργασία με έμπειρους καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς.

Νοσηρότητα - θνητότητα

Η χειρουργική επέμβαση για ένα si-NENs μπορεί να είναι πολύ δύσκολη, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση. Η νοσηρότητα και η θνητότητα μετά από αυτές τις επεμβάσεις είναι μεταξύ 7,5-30% και 1–1,5% αντίστοιχα ^{21, 56, 151}. Η διαφοράς όσον αφορά τα μετεγχειρητικά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ κέντρων υψηλού όγκου και χαμηλού όγκου, αν υπάρχουν, δεν έχουν μελετηθεί ακόμα και μέχρι σήμερα οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονται στα κέντρα μικρού όγκου, συνήθως σε έκτακτες συνθήκες λόγω προβλημάτων του εντέρου, και μετά έρχονται σε μεγαλύτερα κέντρα για μια πιο εκτεταμένη επέμβαση ²¹.

Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας

Κλείνοντας θέλουμε να υπενθυμίσουμε στην χειρουργική θεραπεία των NENs του λεπτού εντέρου ότι οι:

1. Όγκοι αυτοί είναι μικροί και δίνουν πολλαπλές μεταστάσεις ακόμα και μεγάλου μεγέθους.
2. Οι μεταστάσεις αυτές είναι συνήθως στους περιτοχικούς λεμφαδένες του μεσεντερίου και στο ήπαρ και πιο σπάνια ΠΚ ή αλλού.
3. Οι μεσεντερικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, λόγω της ίνωσης και της δεσμοπλαστικής αντίδρασης που προκαλούν (τοπική ορμονική αντίδραση) είναι σημαντικότερη πηγή νοσηρότητας και θνητότητας για αυτούς του ασθενείς και η τοπική εκτομή του εντέρου με τον συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό είναι μια επιθετική και δύσκολη χειρουργική επέμβαση αλλά συνιστάται και βελτιώνει την επιβίωση ⁵⁶.
4. Η χειρουργική θεραπεία του όγκου/ων του λεπτού εντέρου βελτιώνει την επιβίωση και σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις.
5. Τα κριτήρια επιλογής ασθενών για την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων διαφέρουν από άλλους όγκους και μια έστω και ατελής εκτομή, με κυρίαρχους τύπους εκτομής, την εκκυρήνιση για μεμονωμένες μεταστάσεις, ή την PSH (parenchymal sparing hepatectomy) που είναι η σημερινή προσέγγιση στις μεταστάσεις από κολορθικό καρκίνο ^{203, 330}, και λιγότερο τις μεγάλες ηπατεκτομές. Όλες αυτές οι ηπατεκτομές μπορεί να βελτιώσουν σημαντικά τα συμπτώματα και την επιβίωση.
6. Η χρήση του RFA κυρίως, είναι πολύ σημαντική στην θεραπεία των ασθενών αυτών
7. Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις έχουν και εξωηπατική νόσο και πολλές φορές θεωρούνται λανθασμένα ανεγχείρητοι. Συνεπώς η επιλογή κέντρου και χειρουργού εξειδικευμένων στην χειρουργική αυτή είναι σημαντικοί παράγοντες βελτίωσης στην επιβίωση των ασθενών αυτών ³³¹.
8. Πρέπει εδώ να σημειώσουμε ότι τα NECs του λεπτού εντέρου (πολύ σπάνια) αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα, αλλά η πρόγνωση του είναι πολύ χειρότερη των NENs.

Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας στην επιβίωση των ασθενών με si-NENs είναι ξεκάθαρος μέσα από αυτήν την εικόνα που έρχεται από την εποχή που δεν υπήρχαν

πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές¹⁷² (Εικ. 113) αλλά και σήμερα με την θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων (Εικ. 114)⁶⁴ και της ΠΚ (Εικ. 94, 110)^{22, 23, 299}.

Στάδιο I-III (θεραπευτική χειρουργική επέμβαση)

Επιγραμματικά λοιπόν ασθενείς με si-NENs σταδίου I-III πρέπει με κάθε τρόπο να υποβάλλονται σε θεραπευτική εκτομή με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό κατά μήκος των άνω μεσεντερίων αγγείων χωρίς να διαταραχθεί η αγγειακή παροχή στο έντερο^{24, 46}, μια και η προσέγγιση αυτή οδηγεί σε εξαιρετικές επιβιώσεις 5 και 10 ετών στο 100% στα στάδια I και II ασθενείς και > 95% και > 80%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με στάδιο III Si-NEN^{111, 153}.

1. Οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ακολουθεί τις αρχές της ογκολογικής χειρουργικής του λεπτού εντέρου και μπορεί περιστασιακά να είναι απαραίτητη και δεξιά ημικολεκτομή, ειδικά εάν ο όγκος ανευρίσκεται στον τελικό ειλεό²⁴.
2. Για να περιοριστεί η έκταση της εντερεκτομής, έχει προταθεί η λεμφική χαρτογράφηση, αλλά δεν είναι, ακόμα ίσως, μία τυποποιημένη διαδικασία και ως εκ τούτου, γενικά δεν συνιστάται¹⁷².
3. Σε περιπτώσεις με εξαιρετικά σοβαρή δεσμοπλαστική αντίδραση γύρω από την AMA, η ριζική εκτομή του όγκου ενδέχεται να μην είναι δυνατή.
4. Η πολυκεντρικότητα όγκου, η οποία μπορεί να συμβεί στο 20% των περιπτώσεων, όπως αυτή αποδεικνύεται με την ενδοσκόπηση, την AT ή την MRI, το SRS, και την διεγχειρητική ψηλάφηση δεν αλλάζει την ένδειξη για χειρουργική επέμβαση²⁴.
5. συμπτωματικός και προεγχειρητικός έλεγχος του καρκινοειδούς συνδρόμου μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση SSAs (sc ή iv.).
6. Το επίπεδο μελετών για το ρόλο της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για Si-NEN είναι ακόμα χαμηλό και συνεπώς σπάνια είναι η λύση στην χειρουργική των si-NENs²⁴.
7. Η έκβαση της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι χειρότερη σε περιπτώσεις ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις εκτός του ήπατος, όπως στις περιπτώσεις με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και “frozen abdomen or pelvis”.
8. Η ηλικία, το στάδιο της νόσου και η πλήρης εκτομή είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση σε ασθενείς με Si-NEN²⁴.
9. Μετεγχειρητική δυσσαπορόφηση και/ή διάρροια από χολικά άλατα λόγω εκτομής μεγάλων τμημάτων του λεπτού εντέρου και ιδιαίτερα του τελικού ειλεού, μπορεί να χρειαστούν θεραπεία με φάρμακα (π.χ. χολεστυραμίνη) είτε διατροφική υποστήριξη.
10. Γενικά, θα πρέπει η μετεγχειρητική θνησιμότητα και η σημαντική νοσηρότητα να είναι < 2% και < 20% αντίστοιχα^{327, 332}.
11. Μετά από θεραπευτική χειρουργική επέμβαση, δεν υπάρχει καμία ένδειξη για την ειδική θεραπεία, και δεν υπάρχει κανένας αποδεδειγμένος ρόλος για νεοεπικουρική (neoadjuvant) ή επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με Si-NEN.

Στάδιο IV (παρηγορητική χειρουργική επέμβαση)

Σε περίπτωση σταθερής νόσου και περιορισμένες ηπατικές μεταστάσεις, η χειρουργική εκτομή με θεραπευτική πρόθεση (R0) είναι η επιλογή μας^{211, 333}. Η πλήρης

εκτομή (R0) σχετίζεται με καλή απώτερη επιβίωση (5-ετή OS) και PFS στο 70,5% και 29% αντίστοιχα σε αναδρομικές μελέτες^{220, 334}. Ωστόσο, η MNH από GEP-NENs έχει υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά από ηπατεκτομή, 70-94% στα 5 χρόνια^{221, 335}. Ο ακριβής ρόλος της ηπατεκτομής στην OS παραμένει δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω πιθανώς selection bias, πχ οι ασθενείς με πιο εκτεταμένη νόσο, με χειρότερο ASA, σε προχωρημένη ηλικία και με σοβαρή συν-νοσηρότητα, τείνουν να θεραπεύονται συντηρητικά¹³⁷. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να βελτιώνει την συνολική επιβίωση (OS), τα δεδομένα είναι ως επί το πλείστον από αναδρομικές μελέτες και έτσι το κλινικό επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων είναι χαμηλό.

Η παρηγορητική εκτομή για ασθενείς με si-NENs έχει ως στόχο να κάνει τις μεταστάσεις του ήπατος το μόνο πρόβλημα ή να βελτιώσει την πρόγνωση. Έτσι σε περιπτώσεις με απομακρυσμένες μεταστάσεις, η απόφαση για την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, επηρεάζεται από τρεις παράγοντες:

1. Εάν μια θεραπευτική προσέγγιση όπως η θεραπευτική εκτομή των απομακρυσμένων μεταστάσεων (ως επί το πλείστον ηπατικές μεταστάσεις)¹⁴³ μπορεί να επιτευχθεί εύλογα, τότε θα πρέπει να εκτελείται και εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου κατά τα ογκολογικά πρότυπα που αναφέραμε²²⁵.
2. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με συμπτώματα λόγω επικείμενης εντερικής απόφραξης, απόφραξης, ή αιμορραγίας του όγκου, η παρηγορητική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου είναι προφανώς υποχρεωτική. Για την αποφυγή απόφραξης των αγγείων του μεσεντερίου άξονα από την ενδοκοιλιακή ίνωση και δεσμοπλαστική αντίδραση, οι μεσεντερικές λεμφαδενικές μεταστάσεις πρέπει να αφαιρούνται όσο το δυνατόν πιο ριζικά.
3. Αν μια θεραπευτική προσέγγιση δεν φαίνεται πλέον εφικτή, η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, μπορεί να βελτιώσει το συνολικό αποτέλεσμα και ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνεται, όπου είναι δυνατόν^{173, 327}, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί σε όλες τις σειρές¹⁷⁴ και πάντα συνυπολογίζοντας και την νοσηρότητα με σκοπό την αποφυγή άσκοπων κινδύνων για τον ασθενή¹⁶¹.

Η παρηγορητική κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται κυρίως για λόγους συμπτωματικούς ή να διευκολύνει άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως π.χ. χημειοθεραπεία και θεραπεία ραδιοουκλειδίων (PRRT). Το είδος της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να εξατομικεύεται, και καμία γενική προσέγγιση δεν μπορεί να υπάρξει. Αν η χειρουργική των ηπατικών μεταστάσεων απαιτεί μια μικρή εκτομή, αυτό μπορεί να γίνει στην ίδια κύρια επέμβαση, άλλως θα πρέπει να γίνει σε μια δεύτερη επέμβαση.

Οι συστηματικές και τοπικοπεριοχικές θεραπείες είναι διαθέσιμες στους ασθενείς με εξέλιξη της νόσου μετά τα SSAs. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το συχνά μεγάλο προσδόκιμο ζωής των ασθενών με GEP-NENs, το βέλτιστο χρονοδιάγραμμα των θεραπειών είναι ζωτικής σημασίας. Έτσι, οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες θα πρέπει να θεωρούνται ως δεύτερη γραμμή θεραπείας για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο που περιορίζεται στο ήπαρ (ή όταν το ήπαρ αποτελεί τον κύριο χώρο της νόσου)¹⁴³, ενώ η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να δίδετε στους ασθενείς με εξέλιξη της εξωηπατικής νόσου²⁰². Επιπλέον, αναφερθήκαμε ήδη, ότι οι κυτταρομειωτικές χειρουργικές θεραπείες είναι πολύ αποτελεσματικές στον έλεγχο των συμπτωμάτων και πιθανότατα βελτιώνουν και την

επιβίωση, ενώ αντίθετα, οι συστηματικές θεραπείες δεύτερης γραμμής έχουν μόνο περιορισμένο ρόλο στη συμπτωματική ανακούφιση ²⁰².

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σύγκρισης μεταξύ των ενδαρτηριακών θεραπειών σήμερα. Οι TAE και TACE, δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ^{218, 278}. Ο SIRT (TACE-DEB) φαίνεται πολλά υποσχόμενη μέθοδος, αλλά σοβαρές επιπλοκές, όπως χολώματα (bilomas) και αποστήματα, έχουν αναφερθεί ³³⁶. Δεν υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία σύγκρισης SIRT vs. PRRT, όμως οι θεραπείες αυτές μπορεί να συμπληρώνει η μια την άλλη ²⁸⁰. Ένα πλεονέκτημα του SIRT συγκριτικά με τον TACE ότι το SIRT είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με αμφωτερόπλευρη νόσο (Τύπου II και III) και φυσικά δεν πρέπει να ξεχνάμε το downsizing effect και των δυο μεθόδων ²⁰².

Η παρηγορητική συντηρητική θεραπεία είναι συχνά απαραίτητη προ-, περι- και μετεγχειρητικά.

Τελειώνοντας θα θέλαμε να υπενθυμίσουμε τους δυο αλγορίθμους της χειρουργικής θεραπείας των si-NENs από την ENETs (Εικ. 58, 59).

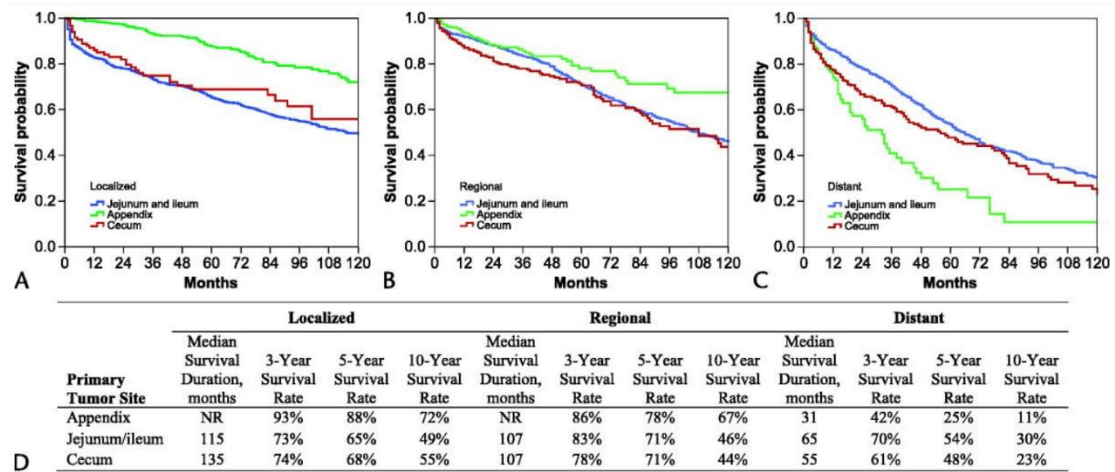
Η εφαρμογή των αρχών αυτών θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που μπορούν να υποβληθούν σε θεραπευτικές και κυτταρομειωτικές επεμβάσεις στο ήπαρ.

Μια κατανόηση των αρχών που περιγράφονται στο κεφάλαιο αυτό ελπίζουμε ότι θα οδηγήσει σε καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με Νευροενδοκρινείς όγκους του λεπτού εντέρου, και θα οδηγήσει σε βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και καλύτερη επιβίωση. Δυστυχώς η εμπειρία μας από την λειτουργία του κέντρου μας στο ΠΓΝΑ Λαϊκό τα τελευταία χρόνια, που βλέπουμε ασθενείς από όλη την Ελλάδα, μας δείχνει ότι οι Έλληνες ασθενείς δεν τυγχάνουν πάντα της καλύτερης αρχικής προσέγγισης και έρχονται σχεδόν πάντα καθυστερημένα σε μεγάλα κέντρα.

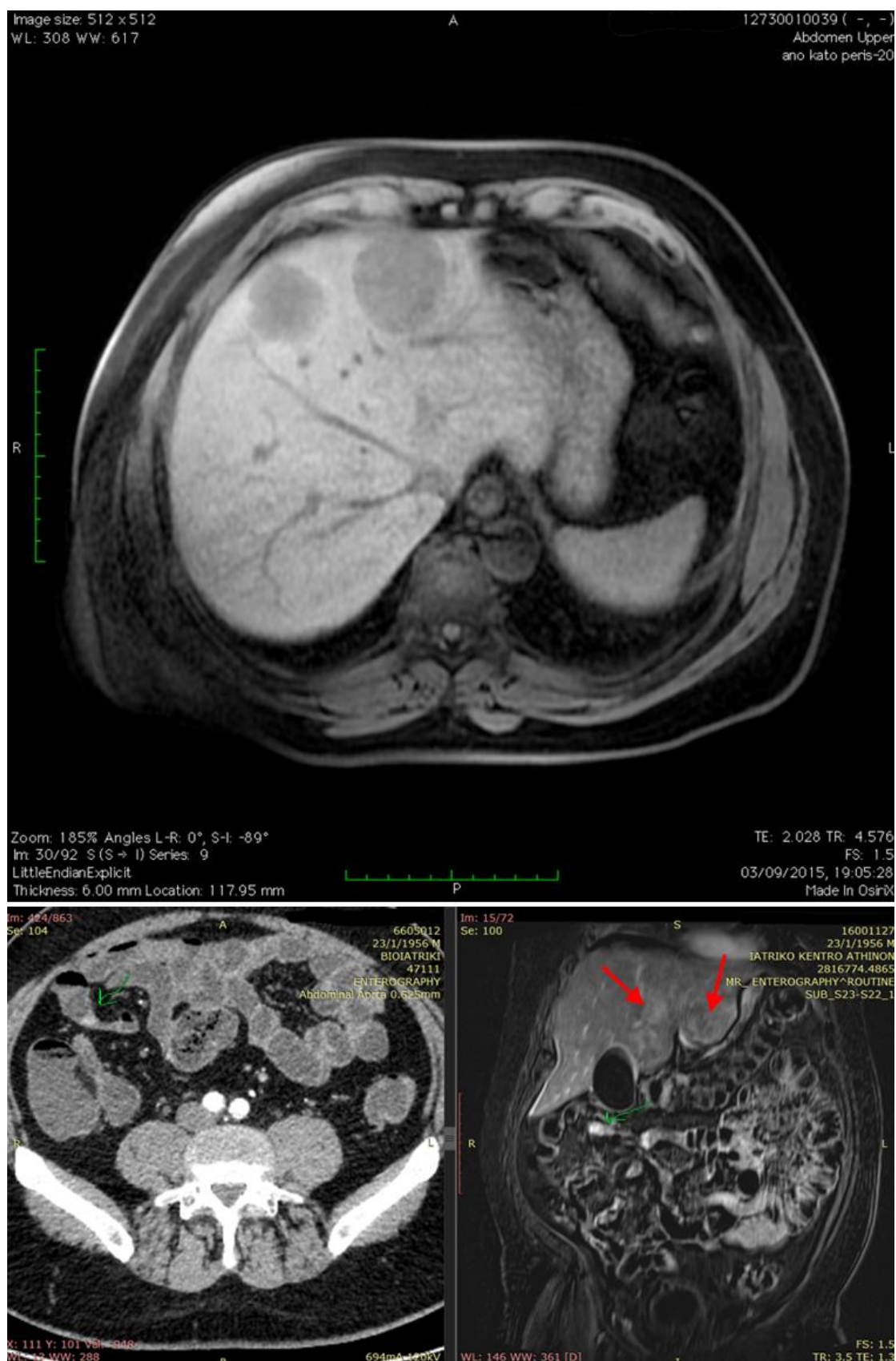
Στο κείμενο αυτό περιγράψαμε την περίπτωση ενός ασθενούς με πολλαπλά si-NENs, από την διερεύνηση του μέχρι και την χειρουργική του θεραπεία (Εικ. 63, 65, 67, 72, 77, 83, 89, 93). Μια πλήρης αναφορά σε μια περίπτωση μονήρους si-NEN με ηπατικές μεταστάσεις είναι αυτή των εικόνων 115-118.

Group	No.	Survival (years) ^b	Cumulative survival (%)			p
			3 Years	5 Years	10 Years	
All patients	314	6.6	91	67	26	< 0.001
Primary tumor						
Not resected	65	4.0	90	58	12	
Resected	249	7.4	91	70	31	< 0.001
Mesenteric lymph nodes						
Remaining	83	6.2	90	68	24	
Resected	166	7.9	98	72	37	

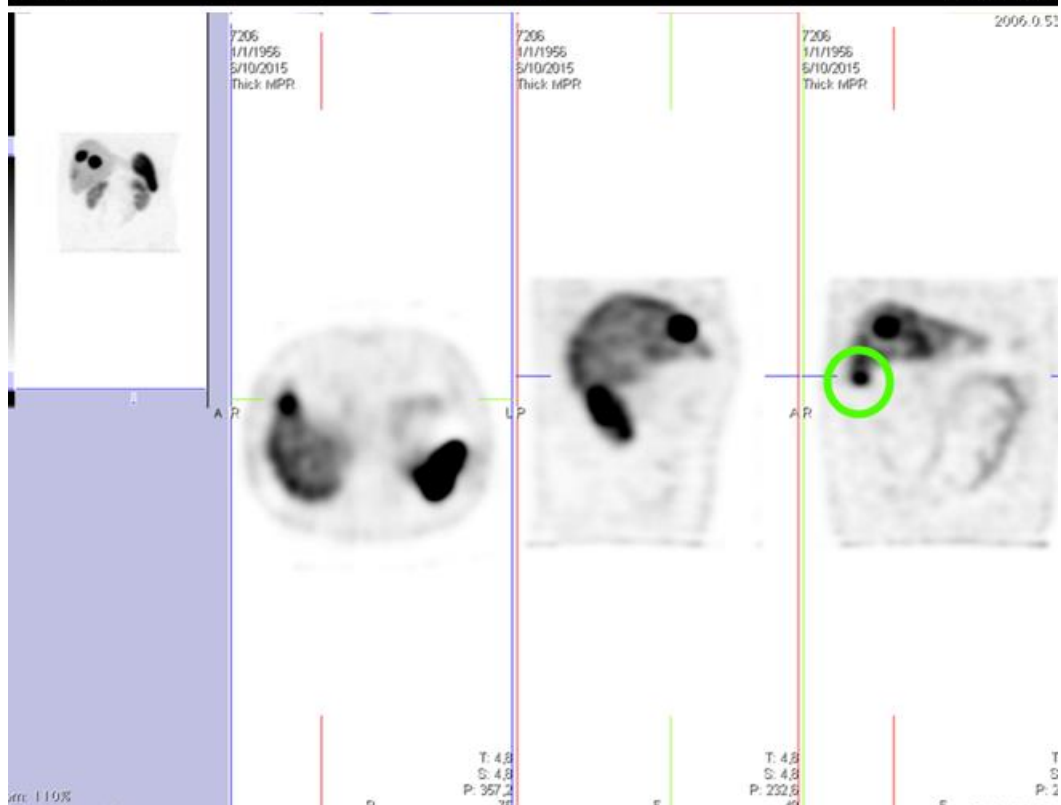
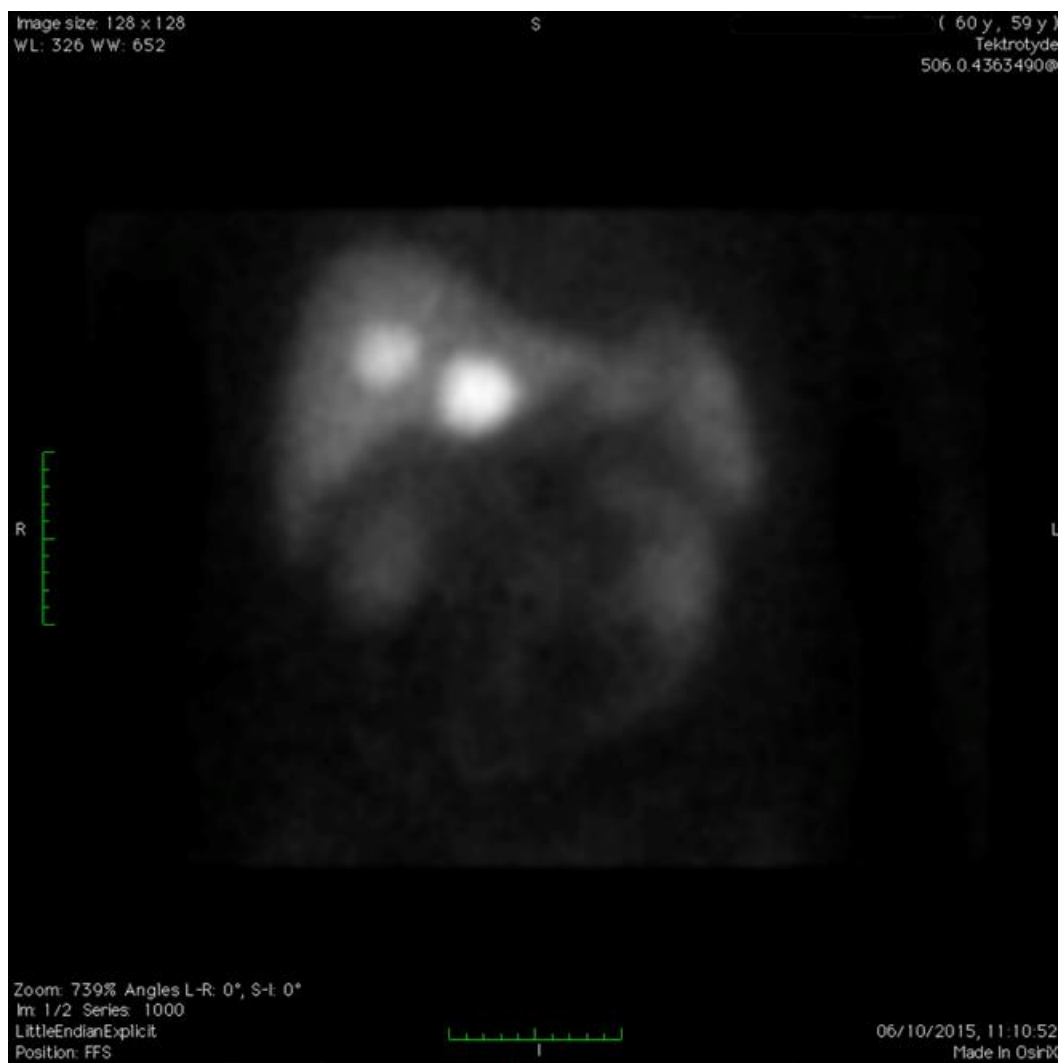
Εικόνα 113: Η επιβίωση σε midgut NETs μετά από χειρουργική θεραπεία. Από ¹⁷².



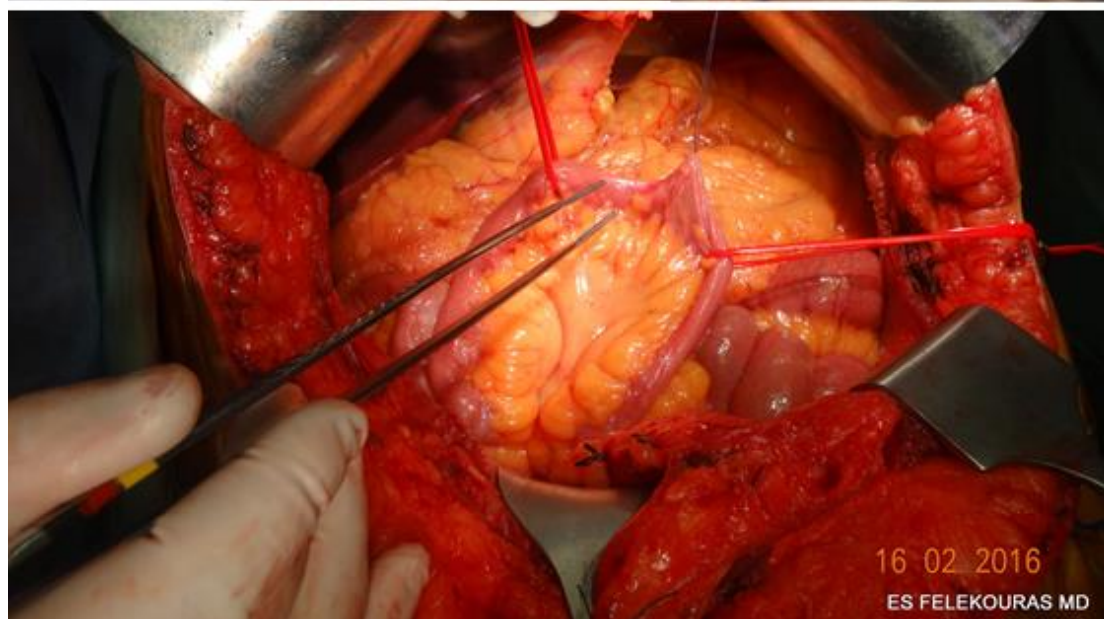
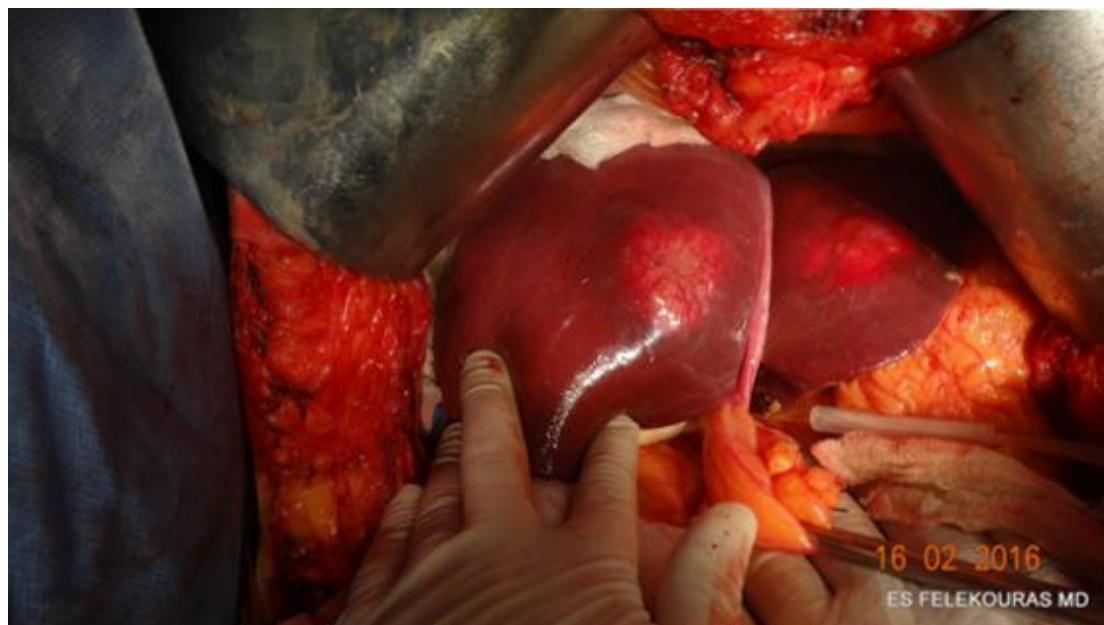
Εικόνα 114: Η επιβίωση των GI-NENs την δεκαετία του 2000. Από ⁶⁴.



Εικόνα 115: MRI ασθενούς με ηπατικές εστίες στο αρ. ημihπαρ (άνω και κόκκινα βέλη) που στην εντερογραφία (AT και MRI) διακρίνεται η εστία του si-NEN στον ειλεό (πράσινα βέλη).



Εικόνα 116: Το SRS (Tekrotyde©) του ασθενούς με την ανάδειξη των εστιών του ήπατος και του si-NEN κάτω δεξιά (πράσινος κύκλος).



Εικόνα 117: Οι μεταστάσεις του ήπατος και το μονήρες si-NEN.



Εικόνα 118: Η τελική θεραπεία του ασθενούς με μονήρες si-NEN τελικού ειλεού με εντερεκτομή και ηπατεκτομή (PSH). Η διερεύνηση άρχισε για άτυπα κοιλιακά άλγη ανευρέθηκαν ηπατικές εστίες σε US κοιλίας και η περαιτέρω διερεύνηση κατέληξε σε ανεύρεση ενός si-NEN τελικού ειλεού που τακτοποιήθηκε με SRS, MRI και χειρουργική επέμβαση με σύγχρονη εκτομή ενός τμήματος του ειλεού και εκτομή των μεταστάσεων του αρ. ήπατος με τύπο εκτομής την PSH. Στο ένθετο πάνω δεξιά η εκτομή του όγκου που πήγε

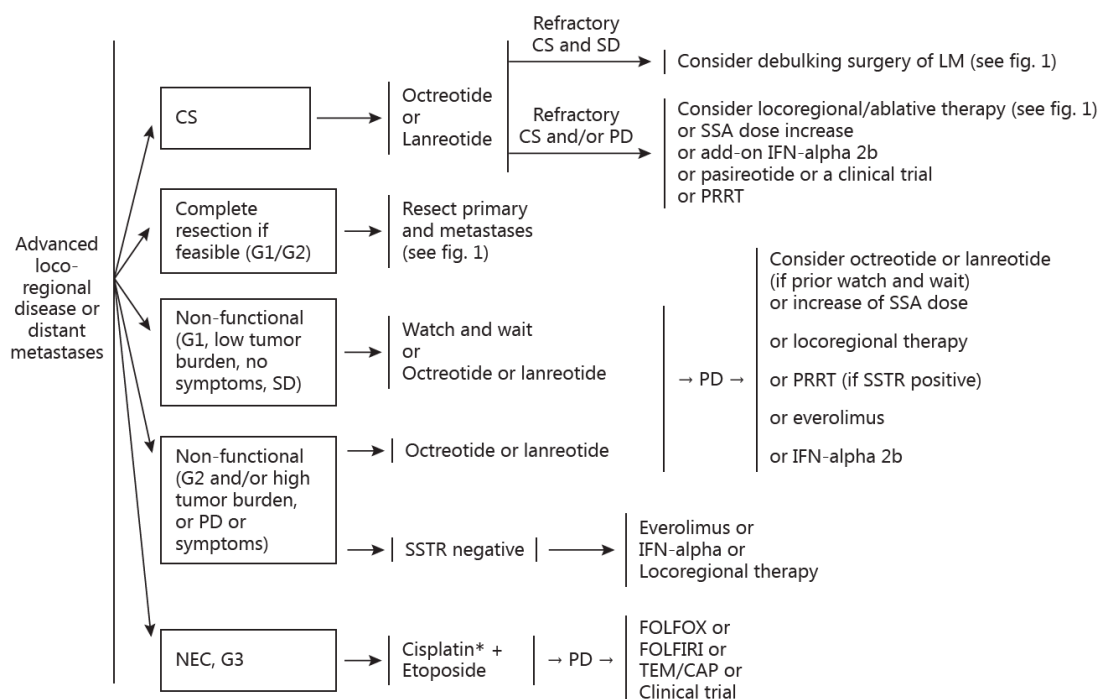
για ταχεία βιοψία για ΔΔ με αδενοκαρκίνωμα. Στο παρασκεύασμα της εντερεκτομής υπήρχαν 22 λεμφαδένες όλοι αρνητικοί (R0 εκτομή). Συνεπώς ο ασθενής είναι μετεγχειρητικά εκτός άλλης θεραπείας παρά μόνο σε SSAs λόγω σταδίου νόσου IV.

Συντηρητική θεραπεία

Οι συντηρητικές συστηματικές θεραπευτικές επιλογές είναι πολλές και μπορούν να συνδυαστούν με την χειρουργική ή με τις τοπικοπεριοχικές θεραπείες (Εικ. 119)¹⁴⁹. Οι διάφορες παραλλαγές στην επιλογή κάποιας θεραπείας/ων εξαρτώνται επίσης από τον θεράποντα ιατρό και την τεχνογνωσία του, τις δυνατότητες του θεραπευτικού κέντρου και την πρόσβαση στις νέες θεραπείες.

Οι συστάσεις για την προτιμητέα χρήση των νέων στοχευμένων παραγόντων ή της χημειοθεραπείας ως θεραπείες πρώτης γραμμής συνοψίζονται στις Εικ. 120¹⁴⁹ και 121, και εδώ μόνο επιγραμματικά θα αναφερθούμε μια και είναι αντικείμενο των ενδοκρινολόγων (βλέπε <http://surgery.gr/>).

Τα SSAs συνήθως θεωρούνται ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε προχωρημένα GEP-NENs λόγω του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας που έχουν και το καθιερωμένο όφελος στην PFS¹³².



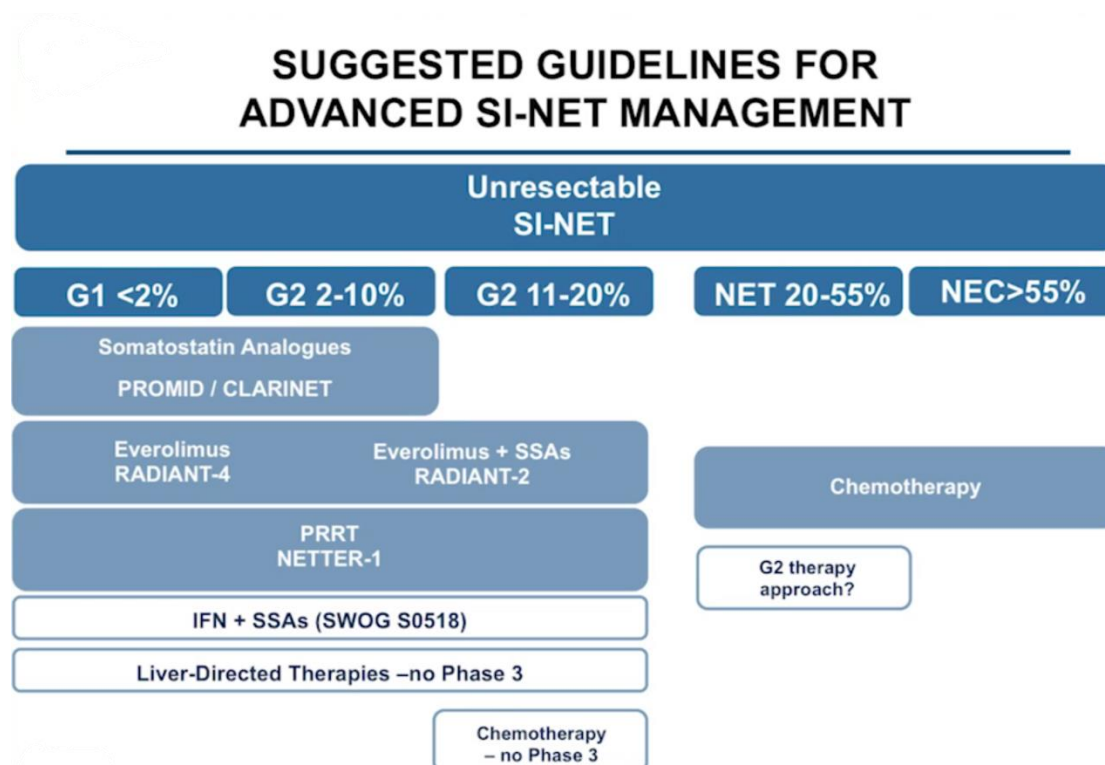
Εικόνα 119: Ο θεραπευτικός αλγόριθμος της ENETs για την θεραπεία των si-NENs με προχωρημένη νόσο και/η απομετακρυσμένες μεταστάσεις. CS = Carcinoid syndrome; LM = liver metastasis; PD = progressive disease; SD = stable disease; TEM/CAP = temozolomide/capecitabine. * Η Σισπλατίνη (cisplatin) μπορεί να αντικατασταθεί με καρβοπλατίνη (carboplatin). Από ¹⁴⁹.

Therapeutic options and conditions for preferential use as first-line therapy in advanced NEN

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+/-	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+/-	G1/G2 (~10%)	midgut, pancreas	+	low and high (>25%) liver tumor burden
IFN-alpha 2b	+/-	G1/G2	midgut		if SSTR negative
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic
TEM/CAP	+/-	G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic; if STZ is contraindicated or not available
Everolimus	+/-	G1/G2	lung		atypical carcinoid and/or SSTR negative
			pancreas		insulinoma or contraindication for CTX
			midgut		if SSTR negative
Sunitinib	+/-	G1/G2	pancreas		contraindication for CTX
PRRT	+/-	G1/G2	midgut	+ (required)	extended disease; extrahepatic disease, e.g. bone metastasis
Cisplatin [§] /etoposide	+/-	G3	any		all poorly differentiated NEC

CAP = Capecitabine; TEM = temozolomide. * ≤6–12 months. [§] Cisplatin can be replaced by carboplatin.

Εικόνα 120: Θεραπευτικές επιλογές και οι προϋποθέσεις αυτών, για την χρήση τους ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε προχωρημένα GI-NENs. Από ¹⁴⁹.



Caplin M et al., NEJM 2014; Rinke A et al., J Clin Oncol 2009; Strosberg J, et al. ECC 2015; Yao JC, et al. Lancet 2015; Yao JC, et al. ASCO 2015

Εικόνα 121: Ένας ακόμη αλγόριθμος για τους θεραπευτικούς χειρισμούς στα προχωρημένα si-NENs. Τροποποιημένος από ^{132, 337-340}.

SSAs

Η οκτρεοτίδη (octreotide acetate) εισήχθη αρχικά το 1985-86 ^{341, 342} στην θεραπεία των NETs, και ως μακράς δράσης SSA (LAR) το 1999 ³⁴³ για τη διαχείριση του καρκινοειδούς συνδρόμου, λαμβάνοντας υπόψη την ικανότητα των SSAs να αναστέλλουν την ορμονική έκκριση των NETs ³⁴⁴, και μετά ήρθαν όλα τα υπόλοιπα SSAs. Η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη δείχνουν υψηλή συγγένεια για το SSTR-2 και έχουν εγκριθεί για αντiekκριτική θεραπεία στα NETs. Γενικά τα φάρμακα αυτά δίδονται συνήθως σε δόσεις όπως: octreotide LAR, 20-30 mg im κάθε 4 εβδομάδες ή lanreotide 120 mg βαθιά sc κάθε 4 εβδομάδες και η octreotide 2-3 x 50-500 µg, sc/d) ³⁴⁵.

SSAs για έλεγχο συμπτωμάτων

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία των συμπτωμάτων των NENs του λεπτού εντέρου, μια και αναστέλλουν την απελευθέρωση των νευροενδοκρινικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης. Έως και το 80% των ασθενών έχουν συμπτωματική βελτίωση ⁵. Σε μια κλινική μελέτη που αξιολογεί την χορήγηση υποδόρια οκτρεοτίδης για τη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου, το 88% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση της εξάψεις και τη διάρροια, και το 72% των ασθενών είχε μείωση στα επίπεδα 5-HIAA ούρων ³⁴⁶.

Οι παρενέργειες των αναλόγων σωματοστατίνης περιλαμβάνουν κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμό, δυσσαπορόφηση, στεατόρροια, και δημιουργία χολολίθων. Η θεραπεία συνήθως ξεκινά με βραχείας δράσης ανάλογα και μεταπηδά σε σκευάσματα μακράς δράσεως οκτρεοτίδης, τα οποία μπορεί να χορηγηθούν μία φορά το μήνα. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ελέγχεται, παρατηρώντας συμπτωματική βελτίωση και μετά από μέτρηση επιπέδων 5-HIAA ούρων, σεροτονίνης πλάσματος και ουσία P πλάσματος ³⁴⁷.

Ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο ενδέχεται να αντιμετωπίσουν κρίση καρκινοειδούς όταν υποβάλλονται σε επεμβάσεις ή επεμβατικές πράξεις ή με οποιαδήποτε σημαντικό stress. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική οκτρεοτίδη, υποδορίως ή ενδοφλεβίως, πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε επεμβατική πράξη για να εμποδίσουμε την ανάπτυξη της κρίσης του καρκινοειδούς. Ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα κρίσης καρκινοειδούς πρέπει να αντιμετωπίζονται με bolus iv οκτρεοτίδη έως ότου τα συμπτώματα ελεγχθούν ³⁴¹.

Η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη που είναι οι εμπορικά διαθέσιμοι παράγοντες θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικά SSAs για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Γενικά, τα μακράς δράσης σκευάσματα (οκτρεοτίδη LAR 10-30 mg im ανά μήνα, λανρεοτίδη autogel 60-120 mg βαθιά sc ανά μήνα) χρησιμοποιούνται για μεγάλες περιόδους. Η έναρξη της θεραπείας με μια χαμηλότερη δόση από τα μακράς δράσης σκευάσματα ή με οκτρεοτίδη 50-100 µg sc για 7-10 ημέρες bid/tid συνιστάται ^{52, 134, 348}, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα. Σε περίπτωση ανθεκτικού συνδρόμου, συνιστάται η κλιμάκωση της δόσης πάνω από το άνω όριο των μεγίστων δόσεων ^{149, 349, 350}. Σε γενικές γραμμές, η κλιμάκωση της δόσης πραγματοποιείται με τη συντόμευση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων από 4 σε 3 εβδομάδες με μακράς SSAs και σε αυτό υπάρχει συναίνεση ¹⁴⁹.

Η πασιρεοτίδη (Pasireotide) ένα SSA, είναι καθολικός συνδέτης σωματοστατίνης (ενώνεται με 4 από τους 5 SSTR) και **δεν** είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου ή άλλων λειτουργικών NEN, αλλά για τη θεραπεία των όγκων της υπόφυσης που σχετίζεται με νόσο του Cushing ή μεγαλακρία. Όμως σε μια μελέτη (phase II trial), το 27% των ασθενών, με ανθεκτικό καρκινοειδές σύνδρομο σε κανονικές δόσεις octreotide LAR, έδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων στην πασιρεοτίδη ³⁵¹, όμως σε μια άλλη συγκριτική μελέτη με pasireotide LAR 60 mg δεν έδειξε διαφορά με την octreotide LAR 40 mg/month ³⁵².

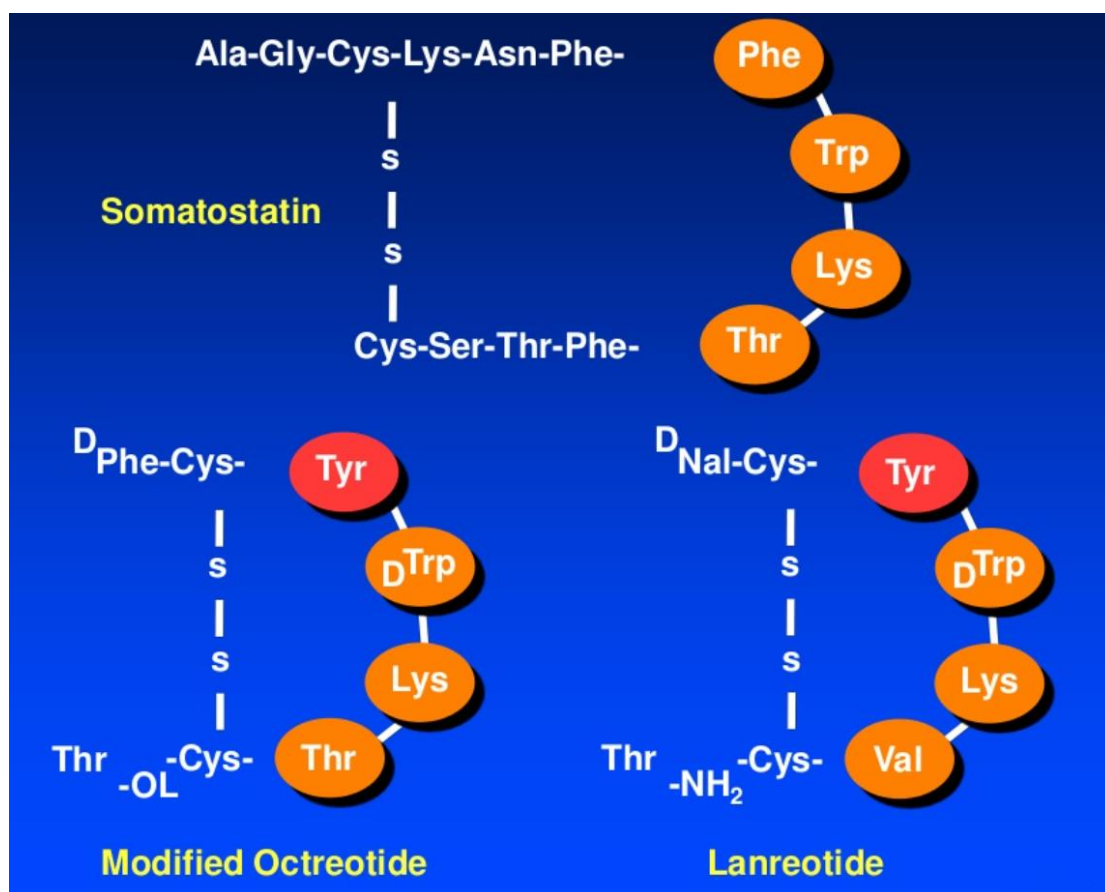
Δεδομένου ότι υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές διαθέσιμες σε ανθεκτικό καρκινοειδές σύνδρομο, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η πασιρεοτίδη σε ατομική βάση και σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν άλλες θεραπείες απέτυχαν, ή δεν είναι εφικτές για άλλους λόγους.

Η τελοτριστατή (Telotristat etiprate), ένας αναστολέας σύνθεσης της σεροτονίνης από του στόματος είναι μια πιθανή επιλογή σε ανθεκτικό καρκινοειδές σύνδρομο ^{353, 354} και ειδικά για την αντιμετώπιση της διάρροιας σε ασθενείς που είναι ήδη σε SSAs ³⁵⁵ και είναι πιθανή η έγκριση της με αυτή την ένδειξη ¹⁴⁹.

SSAs για έλεγχο του όγκου

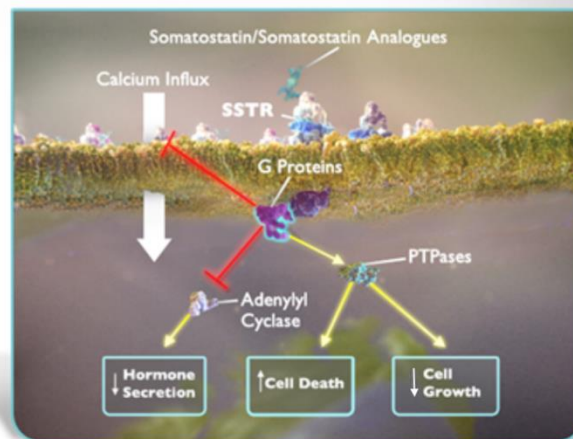
Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) (Εικ. 122) έχει βρεθεί να έχουν αντιπολλαπλασιαστική δράση και πιθανότατα είναι ικανά να αναστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων.

Τα αποτελέσματα της αντιπολλαπλασιαστικής τους δράσης μεσολαβείτε μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης επί των υποδοχέων σωματοστατίνης, καθώς και μέσα από την άμεση αναστολή του insulin-like growth factor και vascular endothelial growth factor (VEGF) ³⁵⁶ (Εικ. 123). Σε μία μελέτη, βρέθηκε, ότι ήταν αποτελεσματικά, σταθεροποιώντας την ανάπτυξη του όγκου στο 50% των ασθενών που είχαν προηγούμενα αποδεικτικά στοιχεία επιδείνωσης του όγκου ³⁵⁷ (Εικ. 124). Μια placebo controlled, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2009 έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (placebo) (6 μήνες) και της ομάδας που έλαβε μακράς δράσεως οκτρεοτίδη (14,5 μήνες) ¹³² (Εικ. 124). Άλλες μελέτες για την αντιπολλαπλασιαστική δράση των SSAs φαίνονται στις εικόνες 125 και 126.



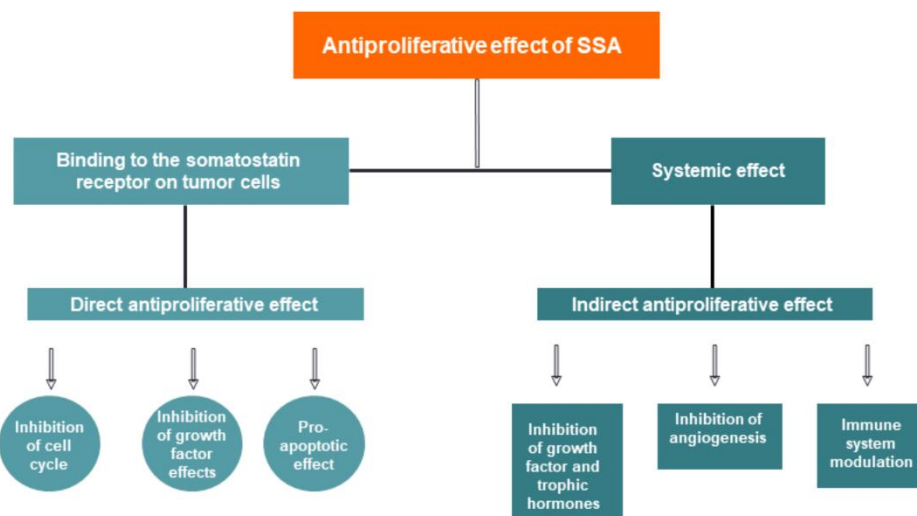
Εικόνα 122: Η χημική σύνθεση της οκτρεοτίδης (octreotide) και της λανρεοτίδης (lanreotide). Από ³⁵⁷.

- Somatostatin signalling:¹
 - Decreases hormone secretion and controls symptoms
 - Promotes cell death (apoptosis)
 - Inhibits cell growth
- The majority of NETs express somatostatin receptors (SSTRs)²
- Approximately 80% of GEP-NETs express the SSTR2 subtype³

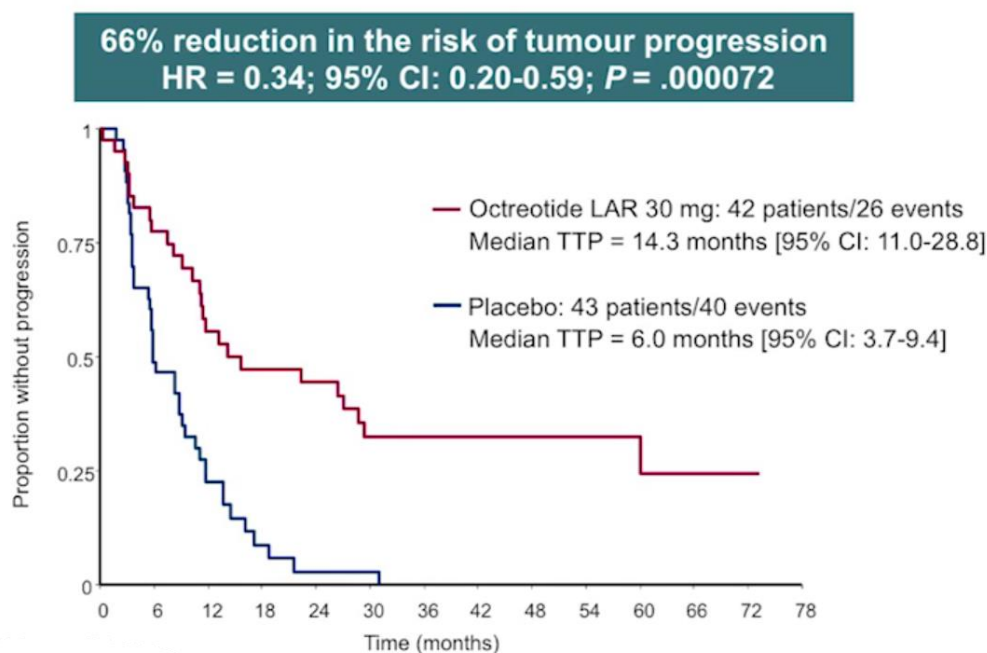


1. Öberg KE, Reubi J-C, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. *Gastroenterology*. 2010;139:742-753.
 2. Hicks RJ. *Cancer Imaging*. 2010;10:S83-S91.
 3. Kulakstz H, Eissele R, Rössler D, et al. *Gut*. 2002;50:52-60.

Possible Mechanisms for Antiproliferative Activities of SSAs



Εικόνα 123: Ο μηχανισμός δράσης των SSAs στα NETs (άνω) και οι άμεσες και έμμεσες αντιπολλαπλασιαστικές επιπτώσεις της σηματοδότησης της σωματοστατίνης (κάτω). Τροποποιημένο από ³⁴⁵.

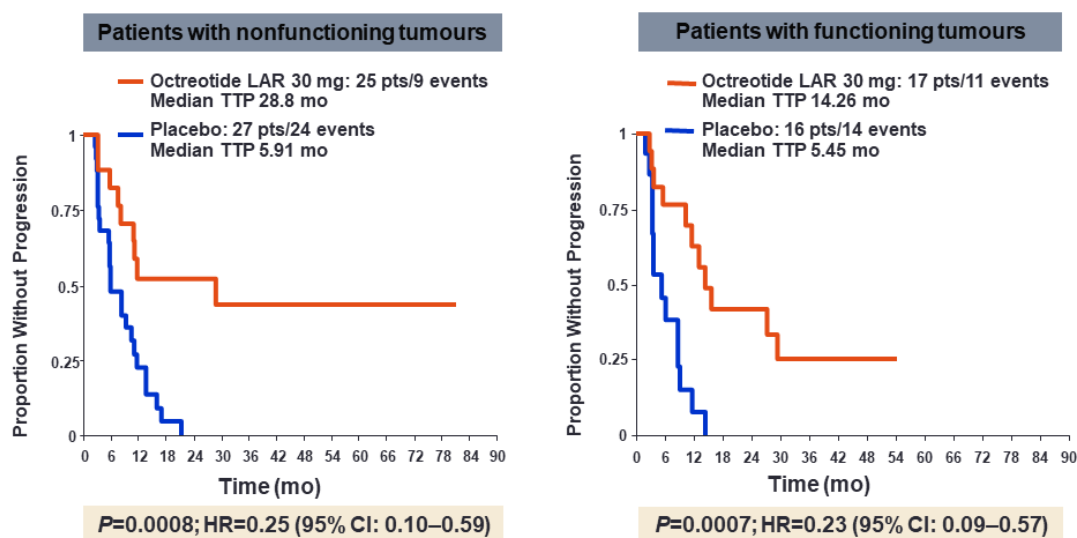


Εικόνα 124: Καμπύλη Kaplan Meier που αναδεικνύει την αντιπρολαπλασιαστική δράση των SSAs (οκτρεοτίδη μακράς δράσης, LAR) έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα μεταστατικά midgut NETs (PROMID study).

Conservative intent-to-treat analysis of time to progression or tumor related death. Log-rank test stratified by functional activity: P = 0,000072, HR = 0,34 (95% CI: 0,20-0,59).

Τροποποιημένη από ^{132, 357}.

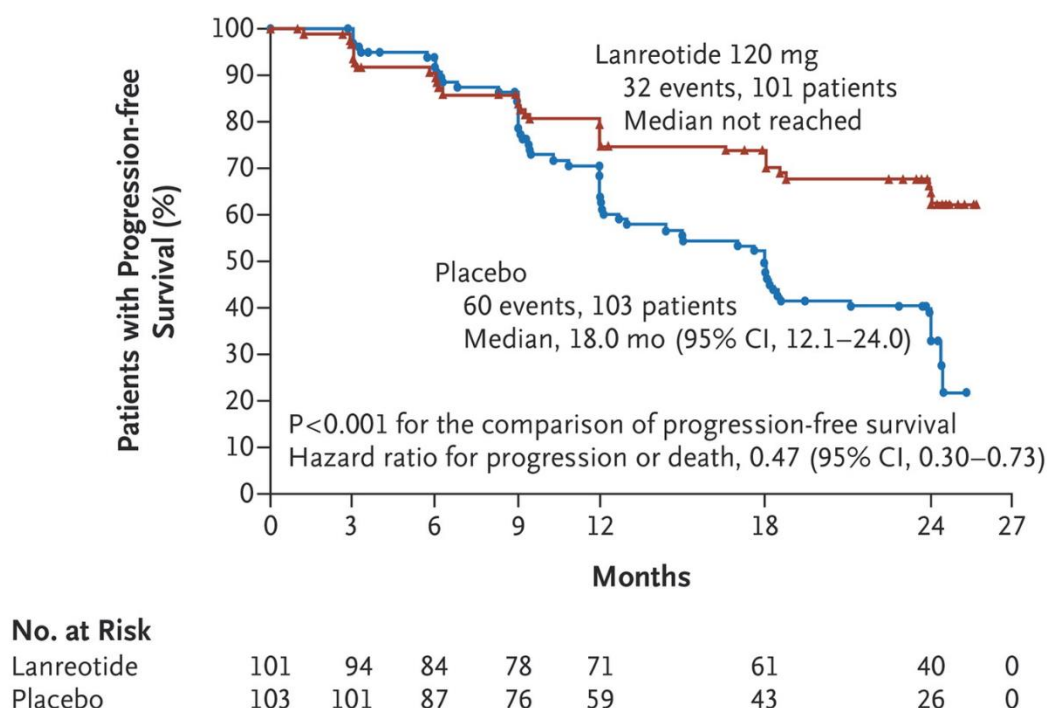
Octreotide LAR 30 mg Extends TTP in Patients With Functioning and Nonfunctioning Tumours:



Based on the per-protocol analysis

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

Εικόνα 125: Η δράση της οκτρεοτίδης μακράς δράσεως (LAR) σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους. TTP= time to progression.



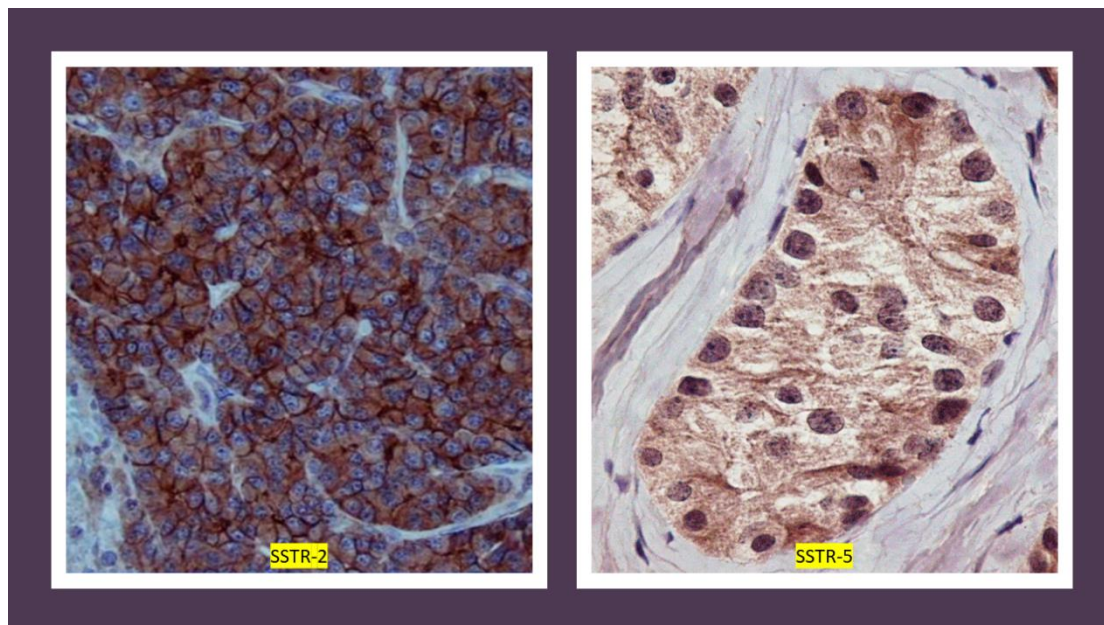
Εικόνα 126: Η μελέτη CLARINET που δεικνύει την επίδραση της λανρεοτίδης σε ασθενείς με προχωρημένα, καλά διαφοροποιημένα ή μετρίως διαφοροποιημένα G1/G2, μη λειτουργικά, SSTR θετικά, με Ki-67 < 10% και τεκμηριωμένη πρόοδο νόσου GI-NENs, σε σύγκριση με placebo. Από ³³⁷.

Τα SSAs είναι μια καθιερωμένη θεραπεία για τα si-NENs λόγω των αντιπολλαπλασιαστικών τους δράσεων, με βάση 2 μελέτες (placebo-controlled trials), την PROMID ¹³² (Εικ. 124, 125) και την CLARINET ³³⁷ (Εικ. 126). Και τα δύο φάρμακα, οκτρεοτίδη LAR και λανρεοτίδη autogel, συνιστώνται ως συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής στα si-NENs για τον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου ^{132, 337}. Έτσι τα SSAs συνιστώνται για την πρόληψη ή αναστολή της ανάπτυξης των GI-NENs (φυσικά και των si-NENs), αλλά για όγκους με Ki-67 < 10% σύμφωνα με τους Martin RM et al ³⁵⁸ ή για όγκους με Ki-67 < 5% για άλλους ¹⁴⁹. Έτσι δεν υπάρχει κανένα καθορισμένο ανώτατο όριο Ki-67 για τη χρήση των SSAs, αλλά κατά προτίμηση τα SSAs πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν το Ki-67 είναι ≤ 10%.

Σήμερα πρακτικά χρησιμοποιούμε τα φάρμακα αυτά και για ασθενείς με μεγάλο φορτίο μεταστατικής ηπατικής νόσου (> 25% του ήπατος) ^{337, 359} αν και υπάρχουν ορισμένες αντιρρήσεις για αυτό ¹⁴⁹. Οι περισσότεροι ειδικοί αρχίζουν τα φάρμακα αυτά νωρίς στην πορεία της μεταστατικής νόσου, ειδικά αν η νόσος είναι αρκετή (φορτίο και έκταση νόσου), μια και τα δύο είναι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες. Δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα που να υποστηρίζουν την συνέχιση της χρήσης των SSAs όταν οι ασθενείς έχουν πρόοδο νόσου υπό SSAs (μπορεί να χρειαστούν ωστόσο, για τη συνεχιζόμενη καταστολή των συμπτωμάτων από την ορμονική δραστηριότητα του όγκου).

Τα SSAs μπορεί όμως να χορηγηθούν και σε NENs με αρνητικούς SSTR, εάν υπάρχει μικρό φορτίο όγκου και αναμένεται ότι η λειτουργική απεικόνιση των SSTR (SRS) μπορεί να

είναι ψευδώς αρνητική και εδώ η ανοσοϊστοχημεία με αντισώματα έναντι του SSTR-2 μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη^{360, 361} (Εικ. 127).



Εικόνα 127: Ανοσοϊστοχημεία με ανάδειξη του SSTR-2 και SSTR-5.

Ιντερφερόνη άλφα (IFN alpha)

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

Οι ιντερφερόνες λειτουργούν με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης των κυττάρων T, την αναστολή της αγγειογένεσης και την επαγωγή της διακοπής του κυτταρικού κύκλου. Επιπλέον, έχουν βρεθεί να επάγουν την έκφραση της σωματοστατίνης στα NENs³⁶².

Η Ιντερφερόνη-άλφα ελέγχει τα συμπτώματα, μειώνει τους βιοχημικούς δείκτες στο 50% των ασθενών, αλλά μειώσεις όγκου έχουμε δει μόνο σε περίπου 10% των ασθενών. Η επίδραση της θεραπείας δεν είναι τόσο γρήγορη και οι παρενέργειες είναι πιο έντονες από εκείνη των SSAs³⁶³.

Η δόση που συνίσταται είναι, 3 × 3 έως 3 × 5 MU/week, sc^{134, 364}. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται την συμβατική θεραπευτική αγωγή, εναλλακτικά μπορεί να δοθεί πεγκυλιωμένη IFN alpha (50–180 µg/week, sc)³⁶⁵.

Η IFN-άλφα έχει διερευνηθεί σε σύγκριση με bevacizumab σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη 400 ασθενών με προχωρημένα καρκινοειδή που έπαιρναν συγχρόνως οκτρεοτρίδη LAR (μελέτη SWOG) χωρίς διαφορές στην διάμεση PFS (progression-free survival)³⁶⁶. Αυτή η μελέτη, ωστόσο, επιβεβαιώνει την αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα της IFN alpha 2b σε προχωρημένα G1/G2 NENs με πρόοδο νόσου ή με άλλα φτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά με μια διάμεση PFS 15,4 μήνες στο σκέλος της IFN-άλφα.

Ως εκ τούτου, η ιντερφερόνη-άλφα είναι μια θεραπεία δεύτερης γραμμής (add-on) που συνιστάται μόνο σε ανθεκτικούς στην θεραπεία λειτουργικούς όγκους (έλεγχος του συνδρόμου) G1/G2 si-NENs ή pNENs. Η IFN είναι μια επιλογή και για την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών στα si-NENs πολύ λιγότερο όμως στα pNENs ¹⁴⁹.

PRRT

Η θεραπεία με ραδιενεργά πεπτίδια στηρίζεται στην ιδέα ότι αφού αναδείξουμε τα γονιδιακά προϊόντα ενός όγκου με ένα αντίσωμά όπως στην περίπτωση μας για τα NENs, όπου προϊόντα είναι τα SSTR-2, Ki-67, NSE, εν συνεχεία μπορούμε να τα στοχεύσουμε με ένα ραδιενεργό υλικό με chelators (dopamine, VMAT, OXTR) για διάγνωση και θεραπεία (Theranostics) ¹⁹.

Η στόχευση των υποδοχέων σωματοστατίνης με ραδιενεργά ανάλογα σωματοστατίνης είναι η βάση της peptide-receptor radiotherapy therapy (PRRT), μια νέας πολλά υποσχόμενης μοριακής θεραπευτικής επιλογής κυρίως για τη θεραπεία των NETs.

Στην [PRRT](#), η οκτρεοτίδη συνδυάζεται με μια μικρή ποσότητα ραδιενεργού υλικού (ραδιοϊσότοπο), ή ραδιονουκλίδιο, δημιουργώντας ένα ιδιαίτερο είδος ραδιοφαρμάκου που ονομάζεται ραδιοπεπτίδιο (radioreptide). Όταν ενίεται στο αίμα του ασθενούς, αυτό το ραδιοπεπτίδιο ταξιδεύει και συνδέεται με τα κύτταρα των νευροενδοκρινικών όγκων, που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR), παρέχοντας μια υψηλή δόση ακτινοβολίας τοπικά (beta radiation). Τα κύτταρα των νευροενδοκρινικών όγκων εκφράζουν συνήθως με αφθονία (υπερέκφραση) ένα συγκεκριμένο τύπο επιφανειακών υποδοχέων (SSTR). (Εικ. 128).

Περίπου το 80% των καλά διαφοροποιημένων NENs (G1/G2) εκφράζουν υψηλά επίπεδα υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR-positive), που αποτελεί προϋπόθεση προκειμένου να λάβει κάποιος PRRT ³⁶⁷. Πρόκειται για μια ενθαρρυντική θεραπεία για επιδεινούμενα μεταστατικά GEP- NENs, SSTR-positive, με ομοιογενή SSTR έκφραση (όλες οι αλλοιώσεις είναι θετικές) και φυσικά θα ακολουθήσουν και άλλες ³⁶⁸.

Η PRRT έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από το 1999 στην θεραπεία των NENs ¹¹ και άρχισε το 1994 ³⁶⁹. Στην μέθοδο αυτή (PRRT) πρώτα χρησιμοποιήθηκε το ¹¹¹Indium-pentetreotide, που έδειξε συμπτωματική βελτίωση αλλά πολύ πτωχή ανταπόκριση του όγκου.

Το επόμενο ραδιοφαρμάκο που χρησιμοποιήθηκε το ⁹⁰Y-DOTATOC, ένας εκπομπός υψηλής ενέργειας σωματιδίων βήτα, με αντικειμενική ανταπόκριση 9-33%, και μια διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 30 μήνες, με ένα υψηλό επίπεδο ελέγχου συμπτωμάτων, και με περίπου το 70% των ασθενών να έχει σταθερότητα της νόσου ³⁷⁰ (Εικ. 129).

Το ¹⁷⁷Lu-octreotate είναι μια ένωση που εκπέμπει βήτα και γάμμα σωματίδια με μια αυξημένη συγγένεια για υποδοχείς σωματοστατίνης τύπου 2 (SSTR-2). Η PRRT με ¹⁷⁷Lu-octreotate έχει δείξει ότι μπορεί να επιτύχει μια αντικειμενική απάντηση στο 29% των ασθενών, σταθερότητα της νόσου στο 35% των ασθενών και μια διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 40 μήνες με αποτέλεσμα παρατεταμένη επιβίωση αρκετών ετών ³⁷¹⁻³⁷³ (Εικ. 130, 132, 132, 133).

¹⁹ Ένα ωραίο επεξηγηματικό video για την PRRT μπορείτε να δείτε [εδώ](#).

Τα πιο συχνά ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται είναι τα δυο τελευταία (^{90}Y και/ή ^{177}Lu -labeled SSA) αλλά το τελευταίο χρησιμοποιείται πιο συχνά λόγω μικρότερης νεφρικής τοξικότητας.

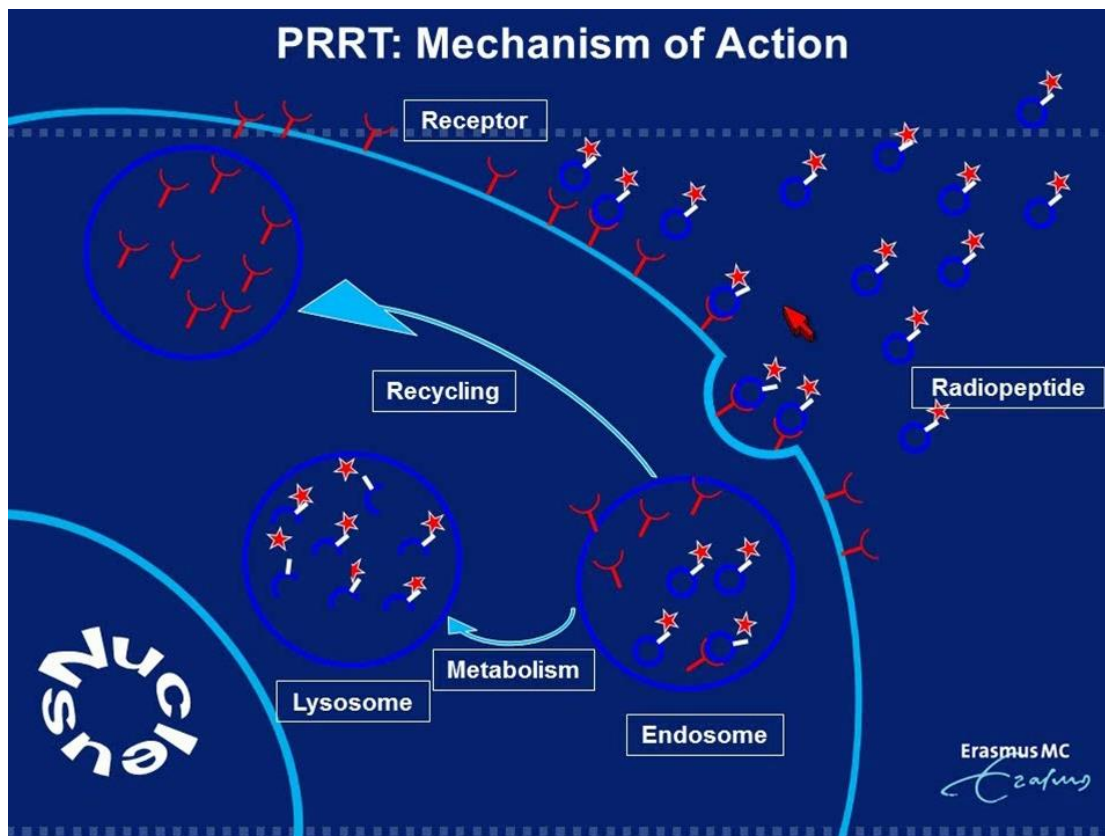
Η PRRT ενδείκνυται, σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση με μεταστατικά ή τοπικά προχωρημένα G1/G2) GI-NENs, με θετική έκφραση του SSTR2, όπως αποδεικνύεται με τις τεχνικές απεικόνισης με ^{111}In -octreotide (OctreoScan) ή ^{68}Ga -labeled peptides^{374, 375}.

Γενικά, η χρήση PRRT ακολουθεί εκεί που απέτυχε η θεραπεία πρώτης γραμμής και σύμφωνα με τι λίγες μελέτες που υπάρχουν, PRRT μπορεί να χορηγηθεί σε midgut NENs ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία των SSAs, αν πληρούνται οι γενικές απαιτήσεις για την εφαρμογή του PRRT ή ως θεραπεία τρίτης γραμμής μετά από την αποτυχία του everolimus^{370, 376-380}.

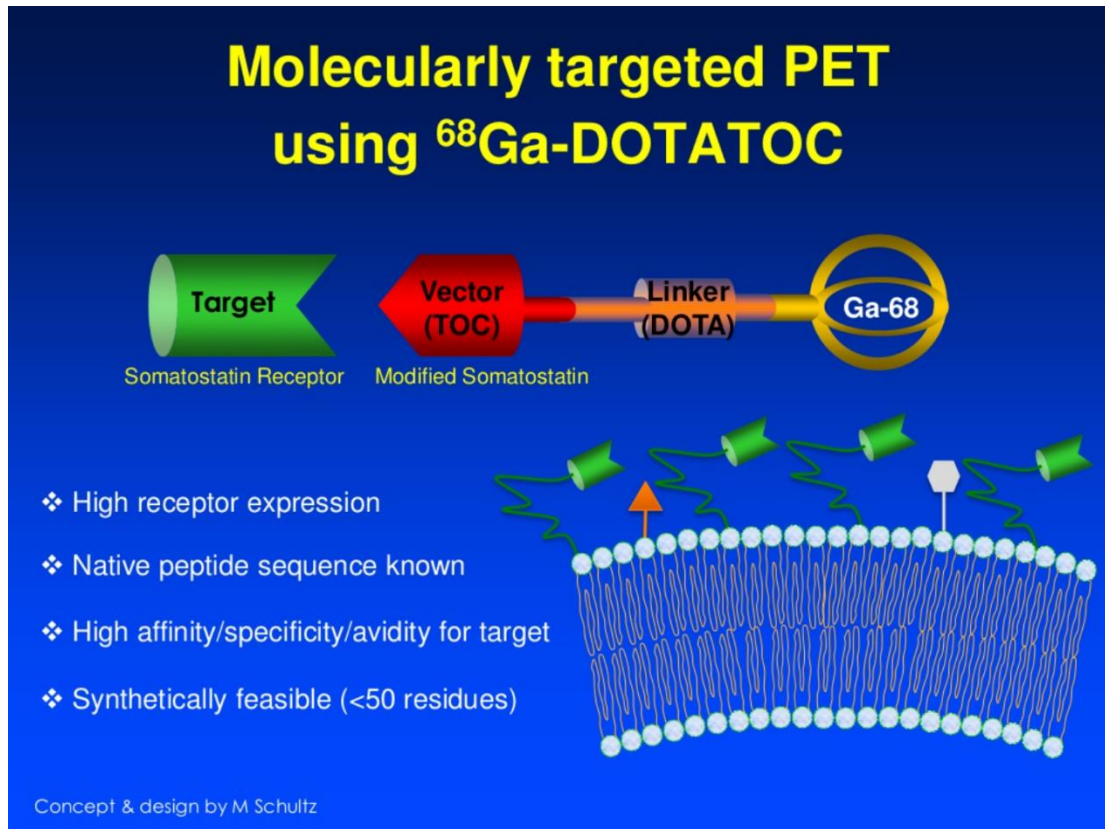
Όμως υπάρχουν αναφορές ειδικά για τα si-NENs, που η θεραπεία είναι αποτελεσματική και ίσως θα πρέπει να αρχίζει σχετικά πρώιμα³⁸⁰ και καμιά φορά μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός με τα δύο αυτά ραδιοϊσότοπα³⁸¹.

Σε μια κλινική μελέτη φάσης II με 1109 ασθενείς, η μορφολογική ανταπόκριση ήταν εμφανής στο 34,1%, η βιοχημική ανταπόκριση ήταν 15,5%, και η κλινική ανταπόκριση στο 29,7% των περιπτώσεων³⁷⁷. Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη (NETTER-1)³⁶⁸, η θεραπεία με ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®), οδήγησε σε αισθητά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης συγκριτικά με την υψηλής δόσης οκτρεοτίδη LAR μεταξύ των ασθενών με προχωρημένα midgut NENs. Οι πρώτες αναλύσεις από την μελέτη αυτή δεικνύουν ένα συνολικό όφελος επιβίωσης με μια νοσηρότητα κλινικά σημαντική (μυελοκαταστολή) σε < 10% των ασθενών στην ομάδα του ^{177}Lu -Dotatate. Η νοσηρότητα της θεραπείας ήταν αποδεκτή με σοβαρές παρενέργειες (βαθμού 3 ή 4) όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και λεμφοπενία να συμβαίνουν στο 1%, 2% και 9%, αντίστοιχα. Ίσως αυτή η μελέτη όταν τελειώσει, να φέρει την PRRT ως πρώτη γραμμή θεραπείας για τα προχωρημένα GI-NENs.

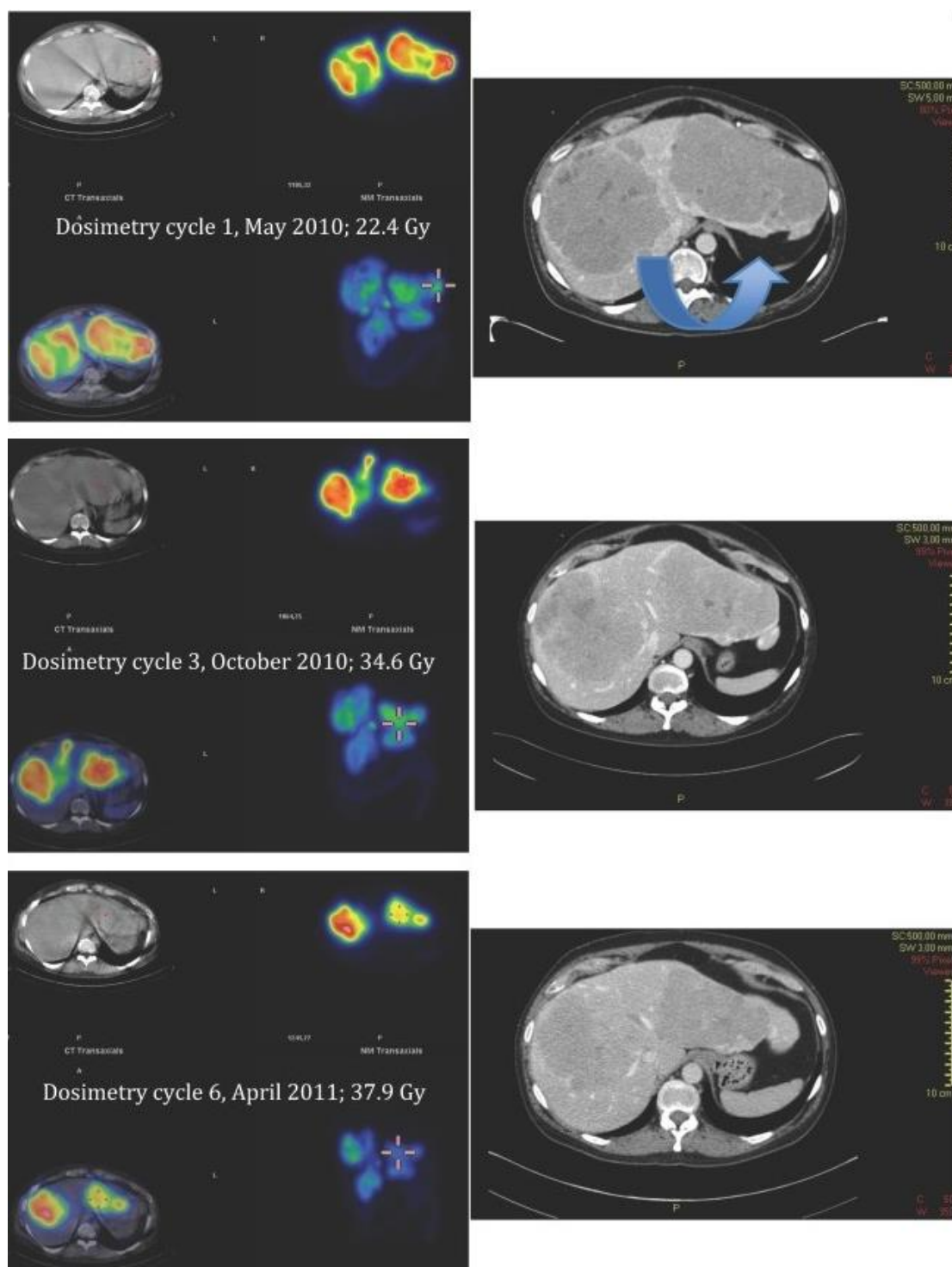
Το μεγάλο φορτίο όγκου στο ήπαρ είναι ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την PFS ή την συνολική επιβίωση³⁷⁸.



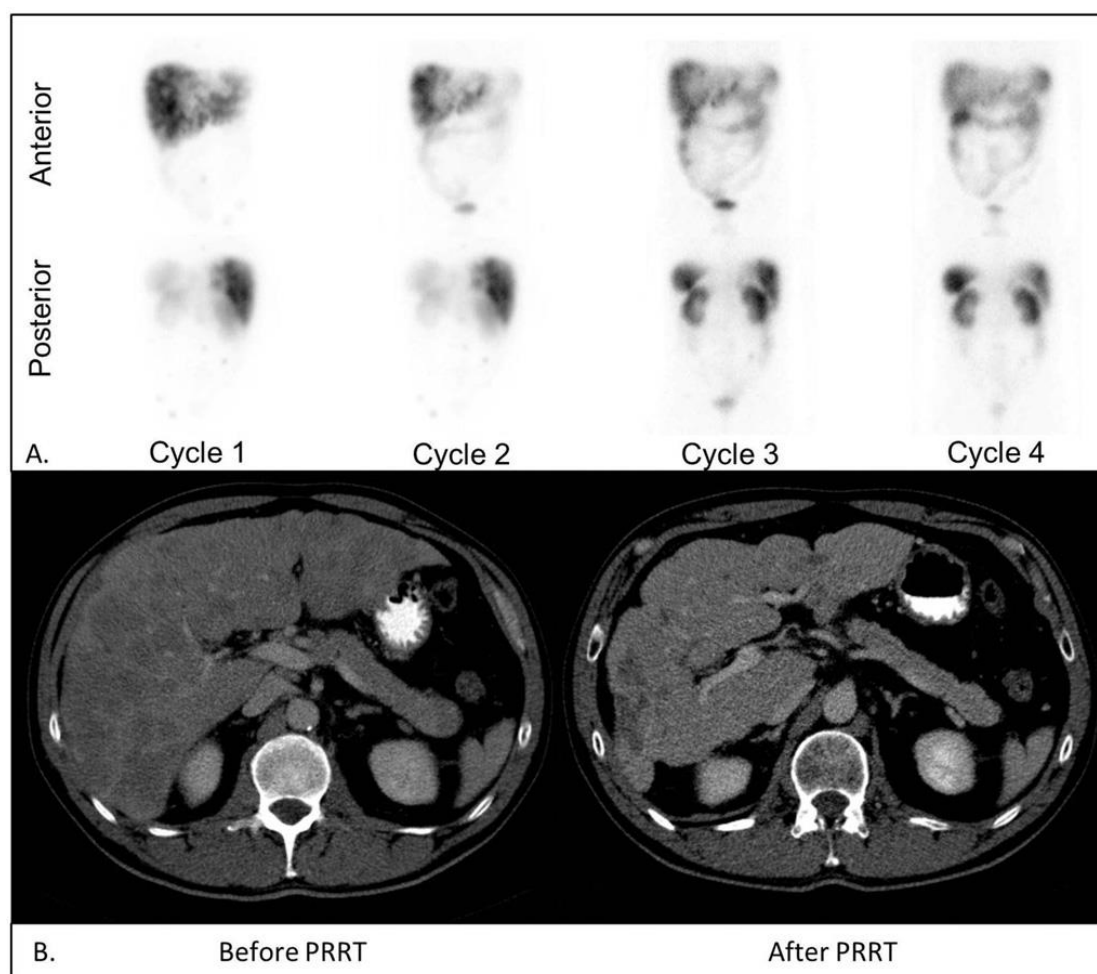
Εικόνα 128: Ο μηχανισμός δράσης της PRRT μέσω υποδοχέων σωματοστατίνης (SSRT).



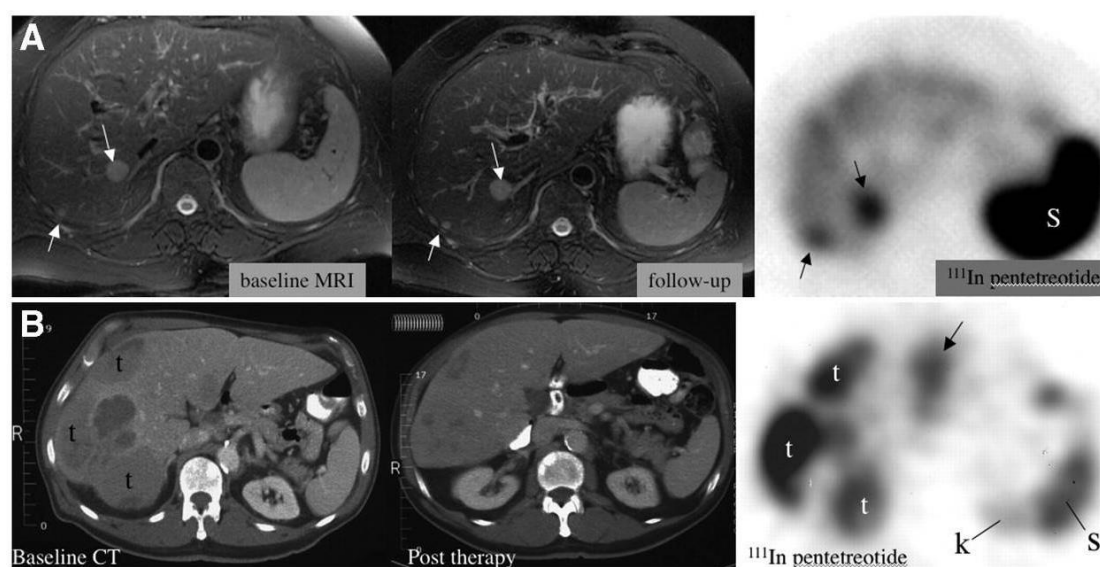
Εικόνα 129: Ο μηχανισμός δράσης του ^{68}Ga -DOTATOC.



Εικόνα 130: Θεραπεία ενός μεταστατικού NET με PRRT (^{177}Lu -Dota-octreotate radionuclide therapy). Είναι φανερή η ομόκεντρη συρρίκνωση του όγκου και η αυξανόμενη ομοιογένεια της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. Από ³⁷³.

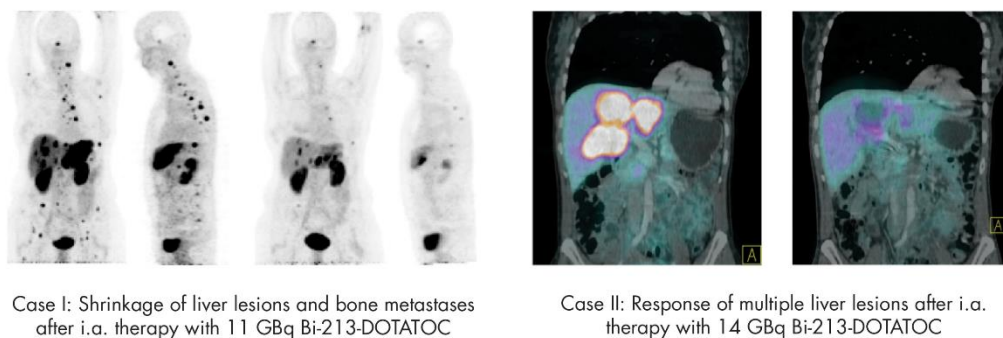


Εικόνα 131: Α. Εικόνες SRS μετά από κάθε κύκλο PRRT με 7400 MBq ^{177}Lu -DOTATATE σε ασθενή με μεταστατική νόσο ήπατος από GI-NEN με εμφανή την ελάττωση του φορτίου της ηπατικής νόσου Β. ΑΤ κοιλίας του ασθενούς πριν αρχίσει την θεραπεία με PRRT (αριστερά) και δυο μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (δεξιά). Από ³⁸².



Εικόνα 132: Απεικονίσεις σε ασθενείς με μεταστατικό NET ήπατος πριν και μετά θεραπεία με ^{90}Y -DOTATOC (PRRT) και απεικονίσεις με ^{111}In -pentetreotide scanning. (A) πριν την θεραπεία (baseline) και στο follow-up από ένα ασθενή που είναι ζωντανός 5 έτη μετά την θεραπεία. Αυτές οι εικόνες απεικονίζουν τις δύο από τις 11 ηπατικές μεταστάσεις που ο ασθενής είχε στις πλήρεις εξετάσεις απεικόνισης με (MRI). Το PET-CT με ^{111}In -pentetreotide δεξιά επιδεικνύει σημαντική συγκέντρωση του ραδιενεργού octreotide για τις δυο βλάβες που φαίνεται στην MRI (βέλη). (B) Ανάλογες εικόνες με AT με σημαντική βελτίωση των μεταστάσεων (t). Τα μαύρα βέλη υποδεικνύουν πρόσληψη σε ηπατική μετάσταση που δεν έχει αναδείξει η AT (αξονική Τομογραφία) (S = spleen και K = δηλώνει τον άνω πόλου του αριστερού νεφρού στην εικόνα με το ^{111}In -pentetreotide). Και αυτός ο ασθενής εμφάνισε δραματική κλινική βελτίωση. Από ³⁷⁰.

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



Εικόνα 133: Οι εξελίξεις στο τομέα του PRRT είναι πολλές και σημαντικές μια και νέοι συνδυασμοί φαρμάκων και ραδιοϊσοτόπων, εδώ Bi-213-DOTATOC, έρχονται συνεχώς στην βιβλιογραφία. Από ³⁸³.

Στοχευμένες θεραπείες

Νεότερες στοχευμένες θεραπείες με φάρμακα όπως το everolimus που στοχεύει την mTOR (mammalian target of rapamycin), και το sunitinib (αναστολέας της τυροσινικής κινάσης) έχουν περάσει από την φάση των μελετών και είναι σε χρήση στην θεραπεία των ασθενών με προχωρημένη νόσο ^{64, 384} αλλά η πλήρης κάλυψη αυτού του θέματος είναι έξω από τις προθέσεις μας και αναπτύσσεται στην προσέγγιση του ενδοκρινολόγου (βλέπε <http://surgery.gr/>).

Το everolimus είναι ένα από του στόματος ενεργός αναστολέας της rapamycin (mTOR), εκτιμήθηκε αρχικά σε 30 ασθενείς με si-NENs και 30 ακόμα με pNENs που έλαβαν δόσεις των 5 mg ή 10 mg ημερησίως και octreotide LAR. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου ήταν 17% για τα si-NENs και 27% για τα pNENs ³⁸⁵.

Εν συνεχεία, η τυχαιοποιημένη μελέτη RADIANT 3 ³⁸⁶ έδειξε ότι το everolimus βελτιώνει την διάμεση PFS από 4,6 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε 11 μήνες

στο σκέλος της θεραπείας. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης στο βραχίονα του everolimus ήταν 5% με το φάρμακο να δείχνει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Γενικά λοιπόν το everolimus μπορεί να συστηθεί σε προχωρημένα GI-NENs **μη** παγκρεατικής προέλευσης σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου (π.χ. si-NENs)¹⁴⁹. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε si-NENs ή γενικά σε midgut NENs ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης-γραμμής μετά από αποτυχία των SSAs ή/και IFN-α ή PRRT όπως προτάθηκε από τις μελέτες RADIANT-4 και -2^{339, 387}.

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

Έτσι σε si-NENs το everolimus μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από την αποτυχία των SSAs ή ως τρίτης-γραμμής θεραπεία μετά από αποτυχία της PRRT¹⁴⁹.

Τα NENs συνήθως χαρακτηρίζονται από πλούσια αγγείωση και διαφορετικοί αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, εναντίον του VEGFR, έχουν μελετηθεί σε GI-NENs. Από αυτές η sunitinib (Sutent) έδειξε τα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα ειδικά στα pNENs³⁸⁸.

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

1. Νέα ανάλογα της σωματοστατίνης: Pasireotide (SOM230) και χειμερινικά μόρια όπως η Dopastatin.
2. Αναστολείς της αγγειογένεσης: VEGF-Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor PTK787/ZK, Anti-VEGF (Bevacizumab), Endostatin, Thalidomide.
3. Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, απλοί ή πολλαπλοί: Imatinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib.
4. Αναστολείς της mTOR: Temsirolimus.
5. Άλλα : Tryptophan hydroxylase inhibitor (Telotristat Etiprate, LX1606), IGF-1 R antagonists/ antibodies, HDAC inhibitors κα.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση άλλων στοχευμένων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των bevacizumab, sorafenib, pazopanib ή axitinib σε GI-NENs. Αυτά τα φάρμακα, καθώς και το sunitinib (μελέτη SUNLAND) εξετάζονται επί του παρόντος σε τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες, αλλά τα αποτελέσματά τους δεν είναι ακόμα διαθέσιμα και χρήση τους πρέπει να περιοριστεί σε κλινικές μελέτες¹⁴⁹.

Χημειοθεραπεία

Η συστηματική χημειοθεραπεία για GI-NENs (εδώ για si-NENs) ήταν μια τελευταία επιλογή σε ασθενείς με ανεγχείρητες προοδευτικά αυξανόμενες ηπατικές μεταστάσεις.

Η συστηματική χημειοθεραπεία, με την χρήση διαφόρων κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ., στρεπτοζοτοκίνης, δοξορουβικίνης, 5-φθοριοουρακίλης, σισπλατίνης, ετοποσίδης και δοξορουβικίνης) ενδείκνυται για τους ασθενείς με ανεγχείρητα pNENs, μεταστατικά G2 NENs από το foregut, και G3 NECs οποιασδήποτε τοποθεσίας^{389, 390} και μέχρι πριν λίγα χρόνια ήταν θεραπεία επιλογής, αλλά ακόμα και σήμερα για λίγους ασθενείς^{391, 392}. Έτσι στα pNENs σχήματα με βάση την streptozocin με doxorubicin ή/και fluorouracil κυριαρχούσαν με ανταποκρίσεις 30-40%³⁹⁰.

Μέχρι σήμερα, η συστηματική χημειοθεραπεία έδειξε φτωχά αποτελέσματα για ασθενείς με μεταστατικά G1/G2 GI-NENs, συνεπώς σε αυτούς τους ασθενείς τα τρέχοντα κυτταροτοξικά σχήματα **δεν** χρησιμοποιούνται συνήθως¹⁴³.

Ο τύπος της θεραπείας που χρησιμοποιείται εξαρτάται από το grade και της θέσης του πρωτοπαθούς όγκου. Υψηλού grade βλάβες, κυρίως από το πάγκρεας (NECs και G3 NETs), είναι δεκτικές στη χημειοθεραπεία (φθοριοουρακίλη, δοξορουβικίνη, και στρεπτοζοτοκίνη). Το φορτίο της MNH είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της έκβασης και άμεσα συσχετίζεται με την επιβίωση³⁹³. Πιθανά προβλήματα περιλαμβάνουν αθροιστικούς κινδύνους νεφροτοξικότητας ή μυελοκαταστολής και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα οφέλη από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για μεταστατικά NENs λεπτού εντέρου είναι περιορισμένα, καθώς αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης έχουμε μόνον στο 35% των ασθενών²⁰⁰ και ενδείκνυται κυρίως για ασθενείς με προχωρημένα pNETs και G3 NENs^{20 149} και σε άλλα NENs (πνεύμονα, θύμου αδένα, στομάχου, παχέος εντέρου ή ορθού) υπό ειδικές συνθήκες π.χ. όταν το Ki-67 είναι σε υψηλό επίπεδο (ανώτερο επίπεδο ενός G2), η νόσος είναι ταχέως εξελισσόμενη ή/και μετά την αποτυχία των άλλων θεραπειών, ή εάν η SSTR απεικόνιση είναι αρνητική³⁰.

Συνεπώς η χημειοθεραπεία δεν είναι δραστική σε G1/G2 midgut NETs όπως τα si-NENs και **δεν** πρέπει να χρησιμοποιείται μια και η ανταπόκριση είναι πολύ μικρή (< 20%)^{394, 395}.

Παρόλο που το σχήμα τεμοζολαμίδη/καπεσιταμίνη (temozolomide/capecitabine), που αντικαθιστά σιγά - σιγά το σχήμα STZ/5-FU, κερδίζει σε δημοφιλία^{396, 397}, η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί κατηγορηματικά να συσταθεί, δεδομένου ότι στοιχεία για την temozolomide είναι ακόμα περιορισμένα, όμως το σχήμα είναι εξαιρετικά δημοφιλές μεταξύ των ογκολόγων.

Έτσι λοιπόν η συστηματική χημειοθεραπεία **δεν** συνιστάται σε **μη-παγκρεατικά NENs**, εκτός από^{149, 396, 398-400}:

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

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

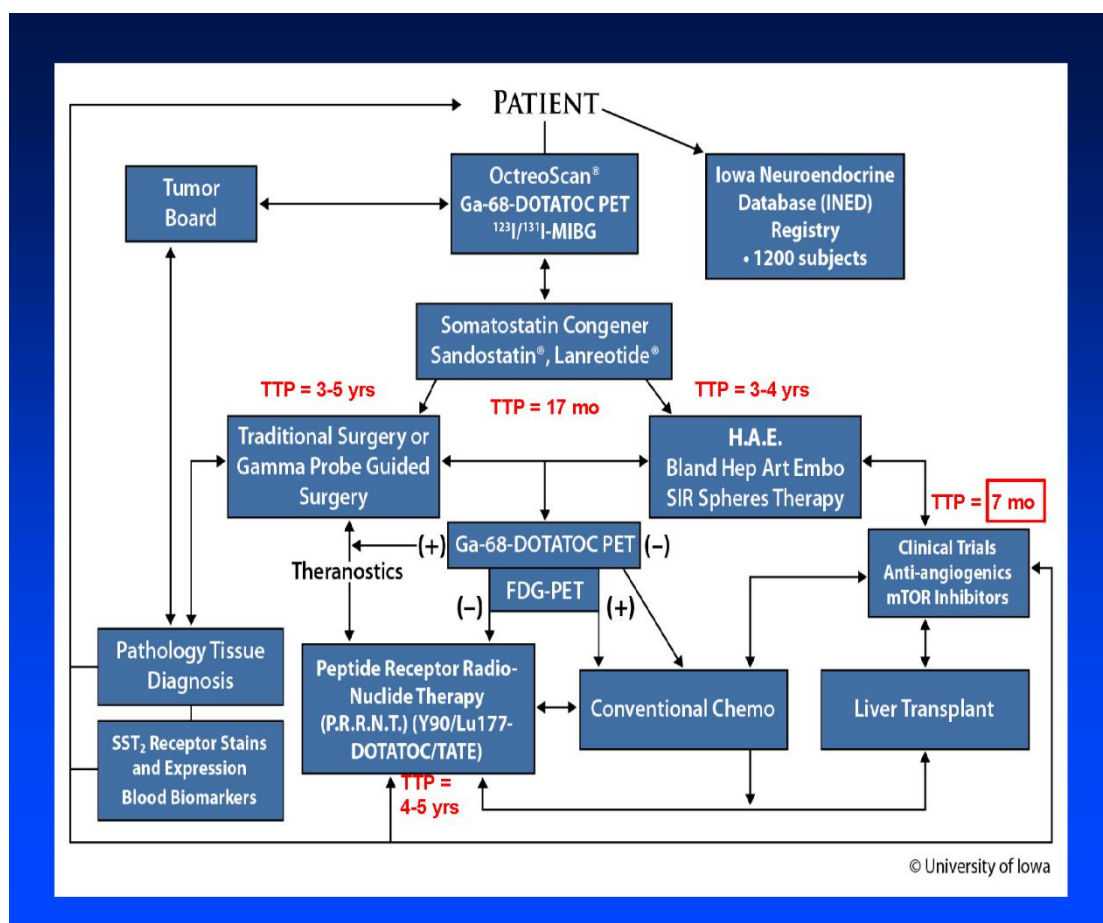
3. Όγκοι που είναι SSTR αρνητικοί.
4. Στα G2 NENs ή στα SSTR αρνητικά, η μετρονομική χημειοθεραπεία ²¹ μπορεί να είναι μια επιλογή επί αποτυχίας άλλων θεραπειών (όπως τοπικοπεριοχική θεραπείες, IFN-α ή everolimus) χρησιμοποιώντας:
 - a. temozolomide και/ή capecitabine +/- SSAs, ή
 - b. capecitabine + bevacizumab

Χημειοθεραπεία με βάση την temozolomide θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά προτίμηση σε GI-NECs με Ki-67 < 55% ^{149, 401, 402} και τέτοιες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Στοχευμένα φάρμακα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι υπό αξιολόγηση σε κλινικές μελέτες για G3 NENs ^{403, 404}. Σε περιπτώσεις μεταστατικών NEC G3 ένας συνδυασμός χημειοθεραπείας με cisplatin/etoposide συνιστάται νωρίς, ανεξάρτητα από την τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου ⁴⁰⁵. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία δεύτερης γραμμής για φτωχά διαφοροποιημένο ενδοκρινικό καρκίνωμα ²⁰².

Συνοψίζοντας την θεραπείας των si-NENs, παραθέτουμε εάν ακόμη αλγόριθμο θεραπείας των NETs όπως αυτός από το University of Iowa. (Εικ. 134).

²¹ Η μετρονομική χημειοθεραπεία είναι ένας νέος τρόπος τακτικής (πχ κάθε ημέρα ή κάθε 3 ημέρες) χορήγησης χαμηλών δόσεων χημικοθεραπευτικών που στοχεύουν πρωτίστως την αγγείωση των όγκων.



Εικόνα 134: Αλγόριθμος θεραπείας των NETs Από το University of Iowa.

Επιβίωση και Πρόγνωση

Τα si-NENs είναι το συνηθέστερο νεόπλασμα του λεπτού εντέρου, και η συχνότητά τους έχει αυξηθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες (Εικ. 3, 6). Περισσότερο από 80% των ασθενών με NETs του λεπτού εντέρου έχουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Η χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό και εκτομή των μεταστατικών αλλοιώσεων όταν είναι δυνατό, είναι η μόνη ελπίδα για απώτερη επιβίωση.

Παρά τις προόδους στην ευαισθητοποίηση, κατανόηση, και διαχείριση των GI-NENs, πολλοί έχουν προτείνει ότι τα ποσοστά επιβίωσης έχουν παραμείνει σχετικά αμετάβλητα^{13, 23, 406-408} ενώ άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης βελτιώνονται, ως αποτέλεσμα των παραπομπών σε ειδικά διεπιστημονικά κέντρα αριστείας Νευροενδοκρινών όγκων, όπου υπάρχει μια πιο επιθετική θεραπευτική στρατηγική^{23, 409-411}.

Όμως, η επιβίωση είναι γενικά πολύ καλή και μακρόχρονη, ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Σε ασθενείς με ανεγχείρητε μεταστάσεις, διάφορες τεχνικές υπάρχουν που μπορούν να επιτύχουν τον έλεγχο του όγκου και οδηγούν και σε παράταση της επιβίωσης^{21, 23, 137, 139, 409, 412}.

Η επιβίωση σε ασθενείς με midgut NETs εξαρτάται από τη θέση της πρωτοπαθούς βλάβης, την έκταση της λεμφαδενικής διασποράς και την παρουσία απομετακρυσμένων μεταστάσεων⁴¹³ (Εικ. 135-137).

Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Ωστόσο, ακόμη και μεταξύ των ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις, οι επιβιώσεις δεν είναι ομοιογενείς και έχουμε ποσοστά συνολικής 5-ετούς επιβίωσης που κυμαίνονται από 40-85% και συνολική 10-ετής επιβίωση της τάξης του 40-60%^{111, 112, 174, 414-416}.

Η 10 ετής ειδική της νόσου επιβίωση με την TNM σταδιοποίηση (7th edition, 2010) AJCC/UICC σε μια μελέτη με 6,792 ασθενείς με si-NENs που διαγνώστηκαν μεταξύ 1988 και 2009 με δεδομένα του SEER είναι ως εξής⁴¹⁴ (Εικ. 138-140):

- Stage I 95%
- Stage IIA 95%
- Stage IIB 77%
- Stage IIIA 68%
- Stage IIIB 77%²²
- Stage IV 42%

Η συνολική 5-ετής επιβίωση είναι περίπου 67%, με την διάμεση επιβίωση να είναι στα 8,4 έτη, και όταν οι ασθενείς με μεταστάσεις είναι ανεγχείρητοι έχουν 50% 5-ετή επιβίωση και, αν δεν εξαιρεθούν και οι λεμφαδενικές μεταστάσεις τότε πέφτει στο 42%²¹. Η πρόγνωση των si-NENs στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται χειρουργικά, εξαρτάται επίσης και από το όριο εκτομής (R0 ή R1/R2)^{25, 112} (Εικ. 141).

Η NANETs δημοσίευσε ποσοστά 5-ετούς και 10-ετούς διάμεσης επιβίωσης (65 μήνες, 54%, 30%, αντίστοιχα) για τους ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα, si-NENs σταδίου IV⁶⁴ (Εικ. 135). Σε τέτοιους ασθενείς, μετά από καλή κυτταρομειωτική χειρουργική, η συνολική επιβίωση είναι 5 έτη, πιο μικρή από υγιείς που δεν έχουν NET (Εικ. 142) πράγμα που σημαίνει περίπου, ότι ο μέσος ασθενής με si-NEN σταδίου IV, (με την πρότυπη θεραπεία), έχει προσδόκιμο ζωής μικρότερο κατά 5 έτη από κάποιον υγιή²², πράγμα πάρα πολύ σημαντικό που δεικνύει και την βελτίωση των θεραπευτικών μας αποτελεσμάτων. Τα στοιχεία αυτά, σε συνδυασμό με μια 10-ετή επιβίωση 77%, αποδεικνύουν ότι χειρουργική κυτταρομείωση επιβάλλεται και πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν²².

Πενιχρά στοιχεία υπάρχουν διαθέσιμα για την επιβίωση σύμφωνα με την νέα έκδοση του TNM (8^η, 2017) που διαχωρίζει τα si-NENs από τα d-NENs/a-NENs και συμπυκνώνει τα στάδια σε 4 (I-IV) (εξαλείφοντας τα υποστάδια A και B (Εικ. 143)²⁰¹.

Ασθενείς με si-NENs που υπεβλήθησαν επίσης σε κυτταρομειωτικές επεμβάσεις για το σύνολο της νόσου τους είχαν επίσης πολύ καλή επιβίωση, ανάλογη της πληρότητας της επέμβασης που έφθανε τα 5 και 10 έτη 84% και 67%, αντίστοιχα²³ (Εικ. 94), με ανάλογες επιβιώσεις να παρατηρούνται και σε άλλες σειρές^{138, 283}. Παρά τις διαπιστώσεις αυτές, η διστακτικότητα προς την επιθετική χειρουργική θεραπεία εξακολουθεί να υπάρχει παρόλο που οι επεμβάσεις αυτές έχουν ικανοποιητική νοσηρότητα (19-43%)²³ και μικρή σχετικά για το μέγεθος τους θνητότητα (2-6%)^{22, 23, 137}.

Συνεπώς πρέπει να χρησιμοποιούμε όλα τα μέσα που έχουμε για την θεραπεία των ασθενών αυτών ξεκινώντας από μια πρώιμη R0 εκτομή και συνεχίζοντάς πάντα πρώιμα στην πορεία της νόσου με μια πρώιμη κυτταρομειωτική επέμβαση (CRS) σε συνδυασμό με επικουρικές θεραπείες όπως οι βιολογικοί παράγοντες, τα SSAs, οι διάφοροι εμβολισμοί, τα ⁹⁰Yttrium- μικροσφαιρίδια (SIRT, ραδιοεμβολισμός), η PRRT και η χημειοθεραπεία. Εξελίξεις

²² Εδώ φαίνεται η ανεπαρκής ταξινόμηση των NENs στο σύστημα TNM μια και η 7^η έκδοση μας δίνει βελτιωμένη επιβίωση σε πιο προχωρημένο στάδιο

της τεχνολογίας, όπως το RFA, MWA και NanoKnife (IRE) ²³⁴ έχουν βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των κυτταρομειωτικών επεμβάσεων ²³.

Ασθενείς με συστηματική νόσο πρέπει να αντιμετωπισθούν με SSAs σωματοστατίνης, καθώς και με νέες αναδυόμενες θεραπείες όπως το PRRT. Οι εξελίξεις αυτές, ιδία στη θεραπεία των μεταστατικών αλλοιώσεων και η στοχευμένη συντηρητική θεραπεία έχουν προσδώσει βελτιωμένη επιβίωση στους ασθενείς μας.

Έτσι σύμφωνα με ακόμα μια πιο πρόσφατη και την μεγαλύτερη μελέτη ¹⁰ επιδημιολογίας και επιβίωσης στους ασθενείς με NETs, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) για **όλα τα NETs** είναι 9,3 έτη (112 μήνες), και η επιβίωση ανάλογα με το στάδιο είναι για τα πρώιμα στάδια (localized NETs) > 30 έτη, συγκριτικά με τα NETs που είναι τοπικά προχωρημένα (regional NETs) που είναι 10,2 έτη, και αυτά με απομεμακρυσμένες μεταστάσεις που είναι 12 μήνες ($P < 0,001$) (Εικ. 144).

Οι ασθενείς με G1 NETs είχαν την καλύτερη διάμεση επιβίωση (OS) (16,2 έτη) και οι με G2 NETs 8,3 έτη και οι με G3/G4 NETs είχαν την χειρότερη (10 μήνες). Οι ασθενείς με NETs του ορθού είχαν 24,6 έτη διάμεση επιβίωση και με a-NENs (ΣΑ) > 30 έτη ενώ οι ασθενείς με NETs του παγκρέατος και του πνεύμονα είχαν την χειρότερη διάμεση επιβίωση (OS) στα 3,6 έτη και 5,5 έτη αντίστοιχα ($\log\text{-rank } P < 0,001$) ¹⁰. Η επιβίωση τα τελευταία 15 χρόνια (2000-2012), φαίνεται χαρακτηριστικά από την μελέτη αυτή ¹⁰ ότι βελτιώνεται στα μεταστατικά GI-NENs και κυρίως στα pNETs ¹⁰ (Εικ. 144).

Οι ασθενείς με πρώιμα si-NENs είχαν διάμεση συνολική επιβίωση 14 έτη, και αυτοί με τοπικά προχωρημένη νόσο έχουν κοντά στα 12 έτη και πάνω από 30 έτη για τα a-NENs.

Ανεξάρτητα από την ανατομική θέση του όγκου, ασθενείς με G3/G4 NETs είχαν κακή διάμεση επιβίωση (OS), που κυμαίνονται από 30 έως και 33 μήνες για τα si-NENs και τα a-NENs αντίστοιχα, και 8 μήνες για το τυφλό και το κόλον ($P < 0,001$) ¹⁰ (Εικ. 144).

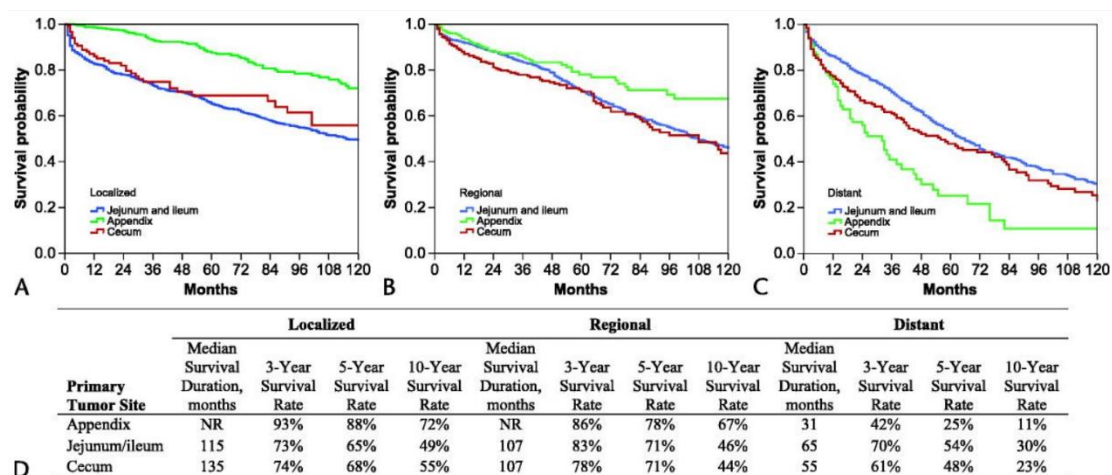
Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, η διάμεση επιβίωση των si-NENs ήταν η καλύτερη (5,83 έτη) και οι ασθενείς με NETs του πνεύμονα και του παχέος εντέρου είχαν την χειρότερη με 6 και 4 μήνες αντίστοιχα ¹⁰ (Εικ. 145).

Άλλες καμπύλες επιβίωσης όπως π.χ. η σχέση της επιβίωσης με την χρωμογρανίνη A (CgA) ή με της ΠΚ (καρκινωμάτωσης) η την σύγκριση με την επιβίωση των αδενοκαρκινωμάτων φαίνονται στις εικόνες 146 και 140.

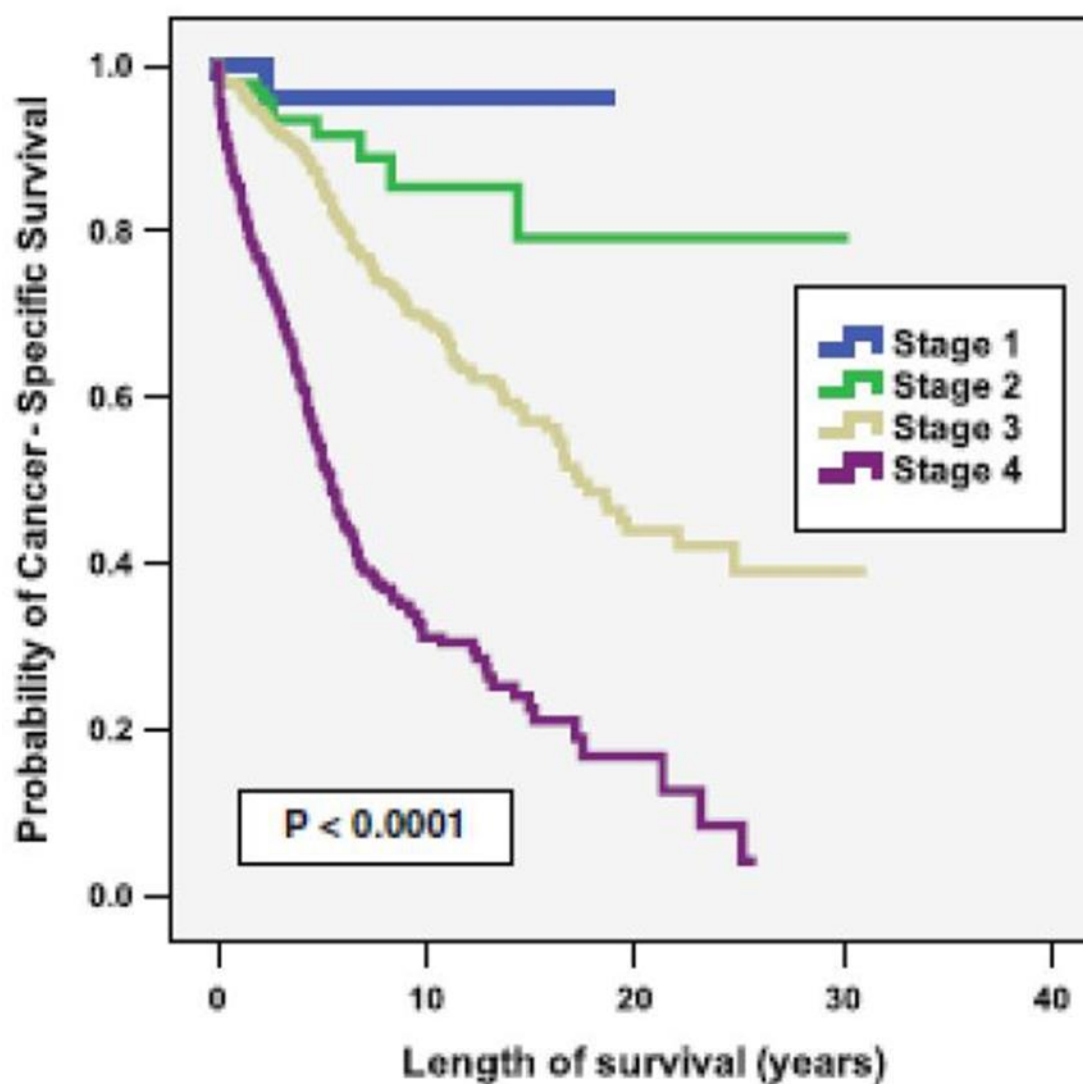
Γενικά η επιβίωση στα NETs και δη στα GI-NETs και στα si-NENs βελτιώνεται σταθερά (Εικ. 135 vs. 144) για πολλούς λόγους, και μερικοί από αυτούς είναι η βελτίωση της αναγνώρισης τους σε πρώιμα στάδια όπως στα NENs του στομάχου και του ορθού, η χρήση των νέων φαρμάκων και μεθόδων θεραπείας ^{337, 339, 386, 388}, όπως η PRRT ειδικά στα si-NENs ^{368, 378}.

Σίγουρα υπάρχει εδώ και stage migration, επίσης γνωστό ως «Will Rogers phenomenon» ²³ μια και οι νέες και καλύτερες απεικονιστικές εξετάσεις αυξάνουν τον αριθμό των ασθενών που ανευρίσκονται σε πρώιμα στάδια όπως και λόγω καλύτερης ανίχνευσης της μεταστατικής νόσου με συνέπεια βελτίωση σε όλα τα στάδια της νόσου των NETs ^{10, 417}.

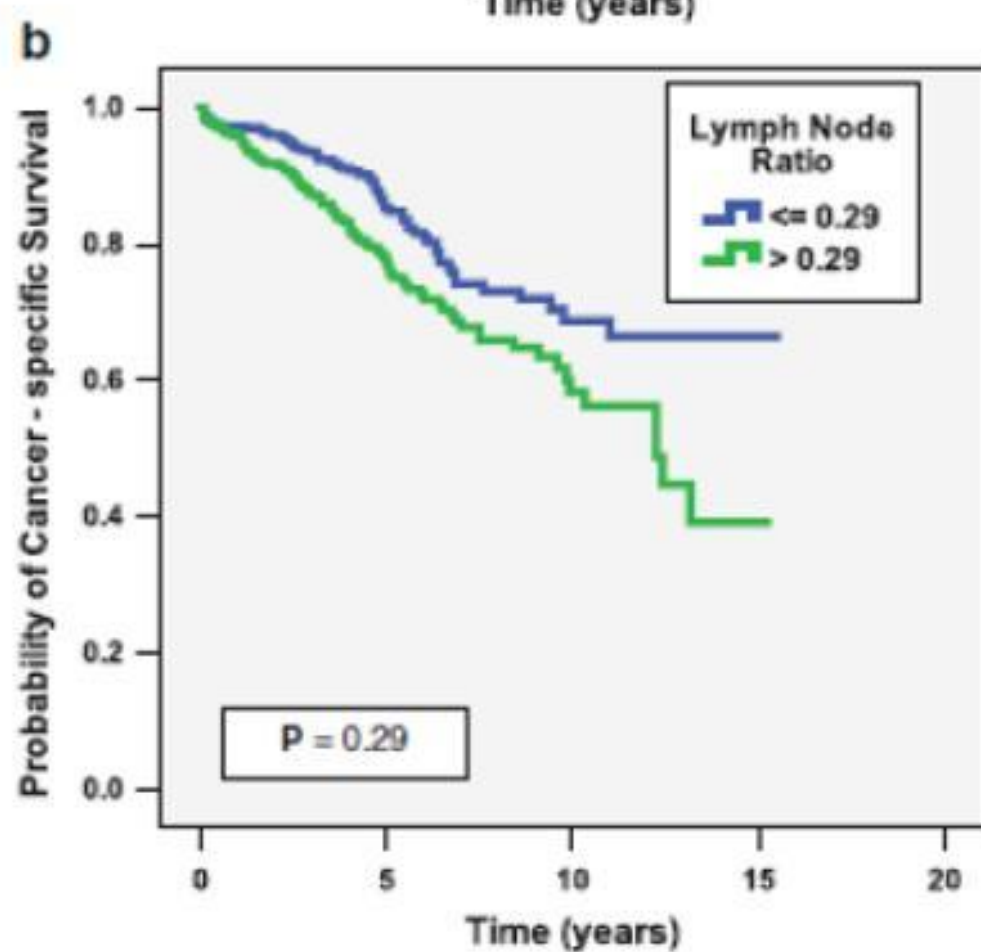
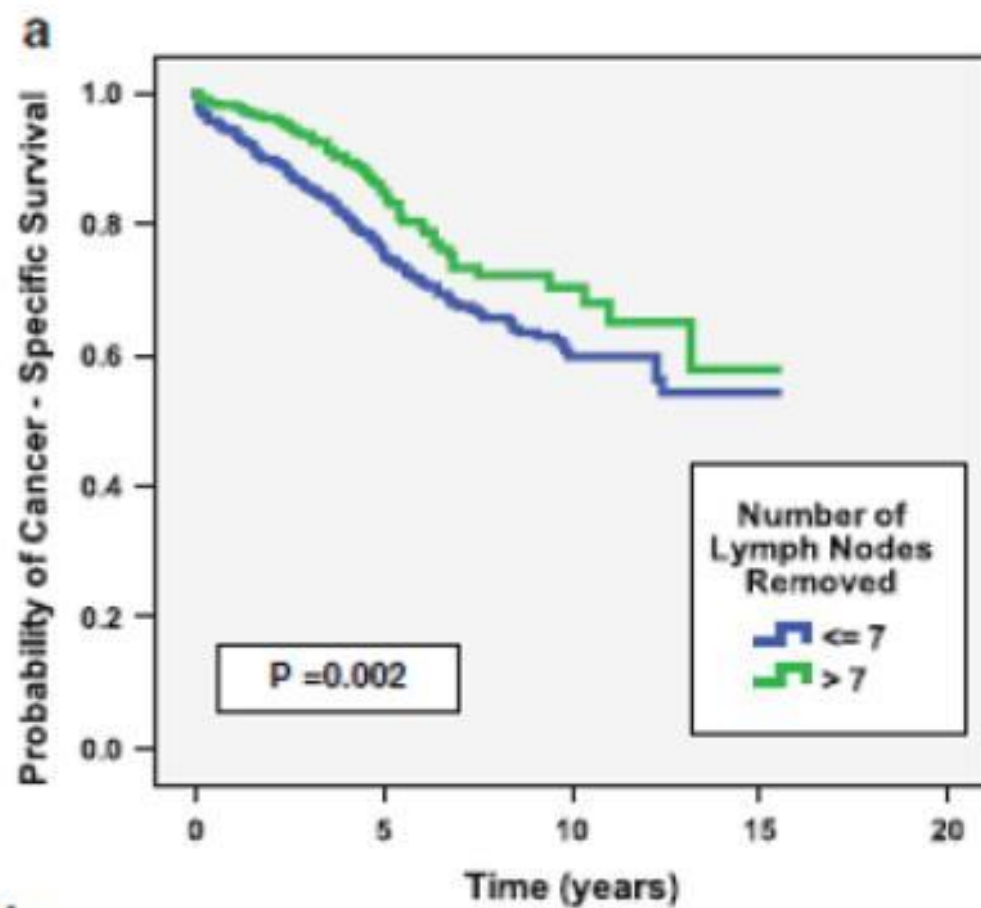
²³ The Will Rogers phenomenon συμβαίνει όταν κατά τη μετακίνηση ενός στοιχείου από ένα σύνολο σε ένα άλλο σύνολο, ανεβαίνουν οι μέσες τιμές και των δύο συνόλων. Σύμφωνα με την παράδοση (μάλλον λανθασμένα) ο κωμικός Will Rogers είπε: "When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states".



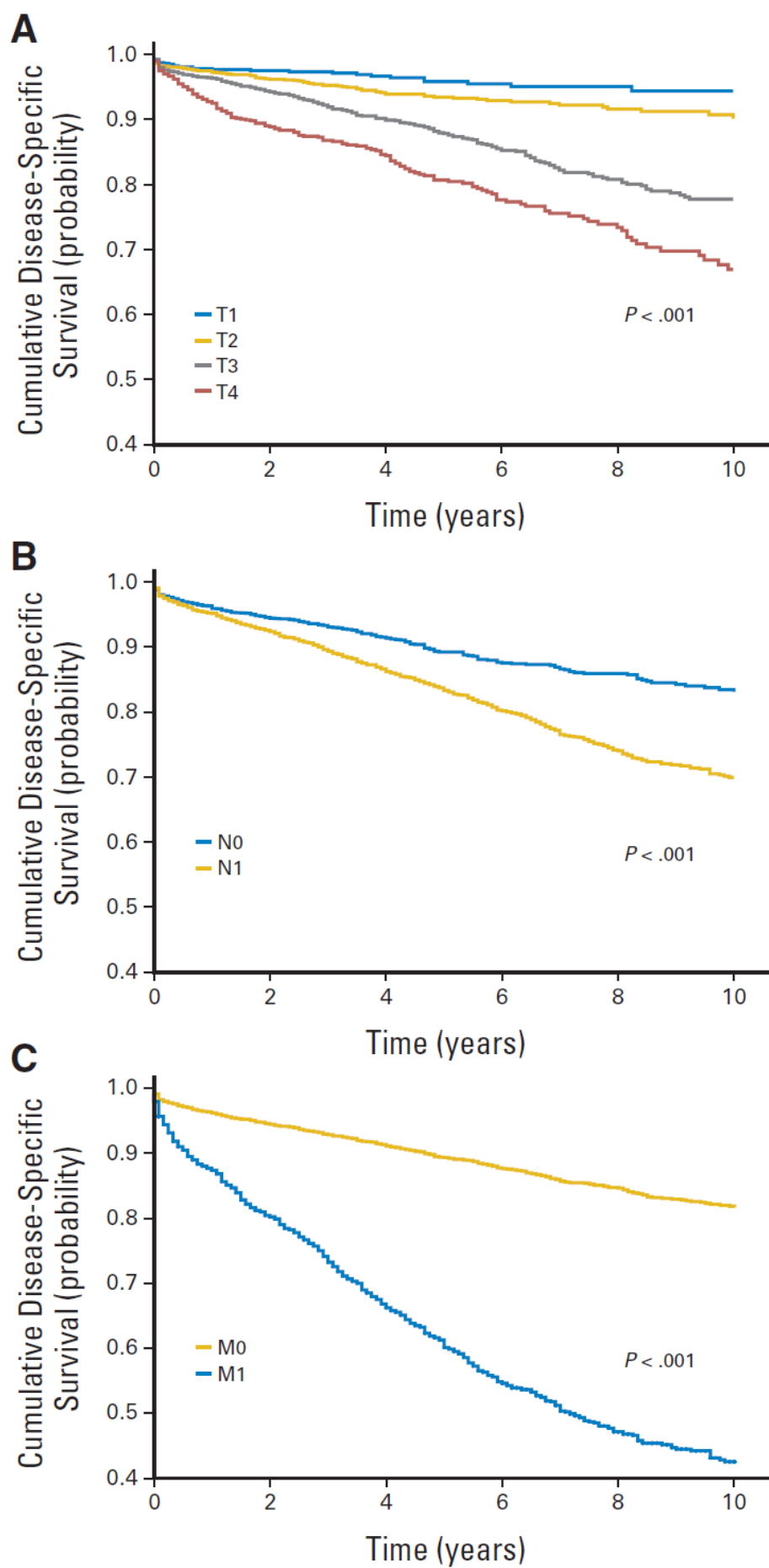
Εικόνα 135: Συνολική επιβίωση σε ασθενείς με G1/G2 midgut NETs, σύμφωνα με το στάδιο και την θέση του πρωτοπαθούς όγκου για ασθενείς που διεγνώσθησαν από το 1988-2004. Από την SEER database (1973-2004). Από ⁶⁴.



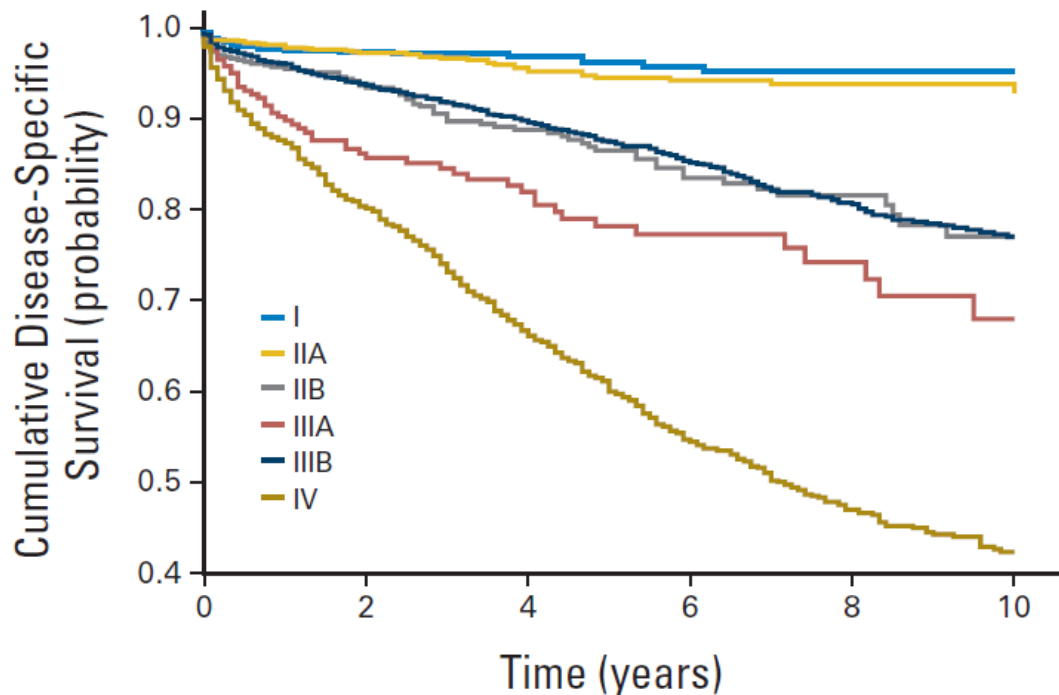
Εικόνα 136: Η επιβίωση των ασθενών με NENs του λεπτού εντέρου ανάλογα με το στάδιο.
Από ¹⁵³.



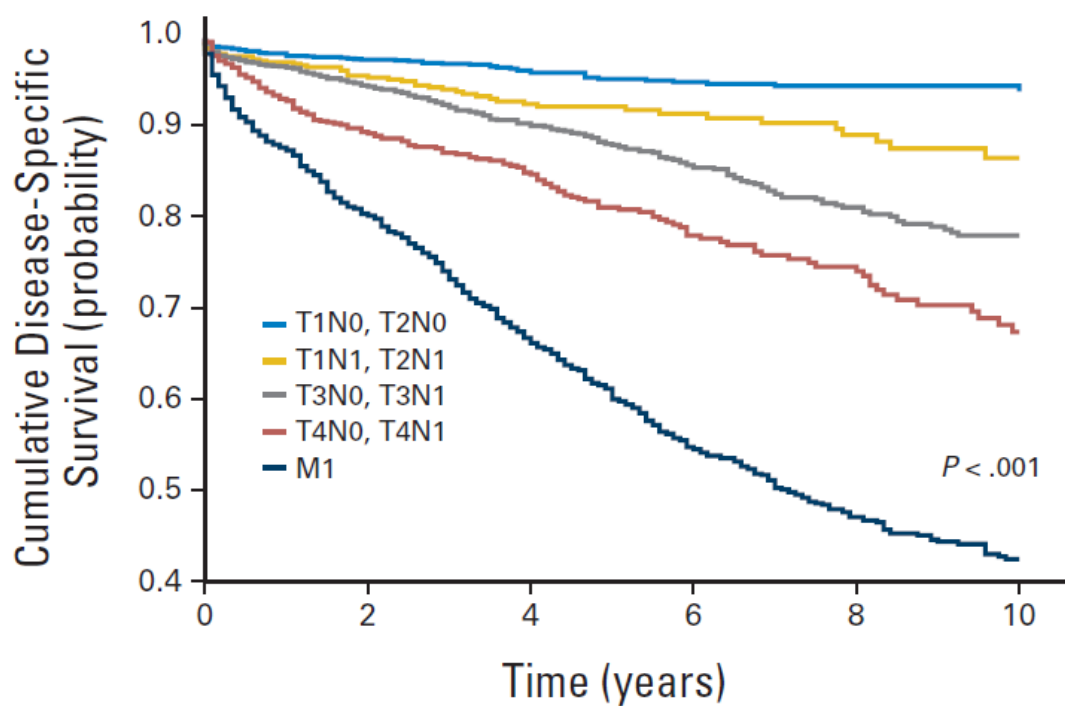
Εικόνα 137: Η επιβίωση των ασθενών με NENs του λεπτού εντέρου ανάλογα με την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού και ανάλογα με τον λόγο (αναλογία) των θετικών λεμφαδένων. Από ¹⁵³.



Εικόνα 138: (Α) Επιβίωση ειδική της νόσου (Disease-specific survival, DSS) σύμφωνα με το T που είναι χειρότερη όσο μεγαλώνει το μέγεθος του όγκου ($P < 0,001$; T1, blue line; T2, gold line; T3, gray line; T4, red line). (B) DSS σύμφωνα με το N. Ασθενείς με N1 νόσο (gold line) είχαν χειρότερη επιβίωση (DSS) από αυτούς με N0 (blue line) νόσο ($P < 0,001$). (C) DSS σύμφωνα με το M. M1 (blue line; M0, gold line) M1 ασθενείς είχαν χειρότερη επιβίωση (DSS) ($P < 0,001$). Από ⁴¹⁴.



Εικόνα 139: Επιβίωση ειδική της νόσου (DSS) σύμφωνα με το TNM στάδιο (7^η έκδοση). Υπήρχε επικάλυψη της επιβίωσης σε ασθενείς με στάδια νόσου I και IIA ($P=0,36$), καθώς και σε ασθενείς με στάδια IIB και IIIB νόσου ($P=0,70$). Επιπλέον, ασθενείς με στάδιο νόσου IIIB είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με στάδιο IIIA νόσου ($P < 0,001$). Ασθενείς σταδίου IV είχαν την χειρότερη επιβίωση. Στην επομένη εικόνα φαίνεται η επιβίωση με ένα αναθεωρημένο TNM από τους Kim MK et al ⁴¹⁴.



Εικόνα 140: Επιβίωση ειδική της νόσου (DSS) σύμφωνα με το αναθεωρημένο TNM από τους Kim MK et al⁴¹⁴. Βλέπουμε ότι δεν υπάρχει επικάλυψη επιβίωσης μεταξύ των προγνωστικών ομάδων. Από⁴¹⁴.

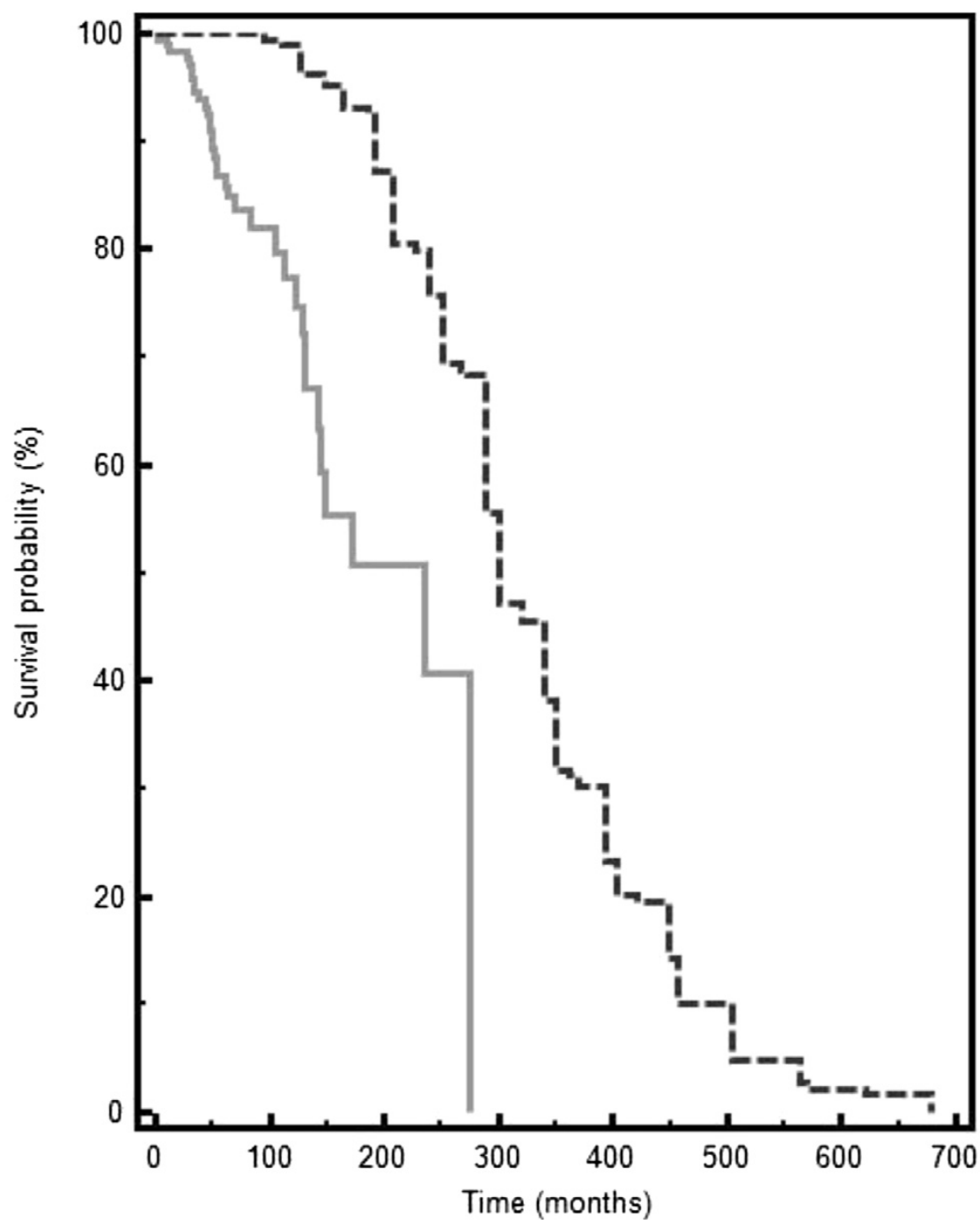
Disease-specific and overall survival for 135 surgically treated patients with small bowel carcinoid tumors, stratified by stage and resection type

	n	Disease-specific survival, percent (95% CI)			Overall survival, percent (95% CI)		
		5-year	10-year	15-year	5-year	10-year	15-year
Stage							
Localized	25	100	100	89 (70-100)	72 (54-90)	59 (39-79)	42 (21-63)
Regional	62	86 (77-95)	81 (70-92)	66 (50-82)	68 (56-79)	47 (34-59)	24 (13-35)
Distant metastatic	48	51 (36-65)	28 (14-41)	12 (2-23)	46 (32-60)	23 (11-36)	10 (1-20)
Total	135	75 (67-83)	63 (54-72)	48 (37-59)	61 (53-69)	41 (32-49)	22 (15-30)
Resection type							
R0 (complete)	68	93 (87-100)	91 (84-99)	78 (65-92)	72 (61-83)	55 (43-67)	33 (21-45)
R1, R2	60	53 (40-66)	31 (18-44)	12 (2-23)	45 (32-58)	22 (11-33)	6 (0-13)

CI: confidence interval; R0: complete tumor resection; R1: margins microscopically positive; R2: margins macroscopically positive.

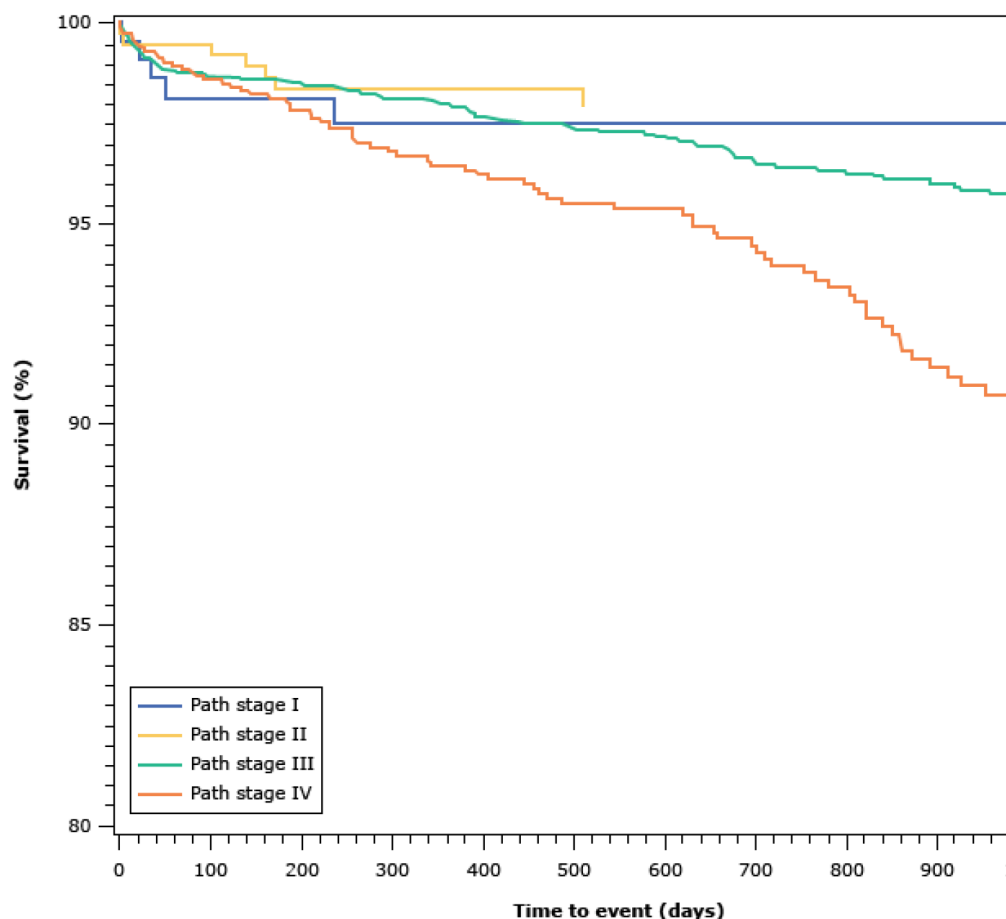
Data from: Landerholm K, et al. *Br J Surg* 2011; 98:1217.

Εικόνα 141: Επιβίωση ειδική της νόσου (DSS) και συνολική επιβίωση σύμφωνα με το στάδιο και τον τύπο της επέμβασης (R0 ή R1/R2). Τροποποιημένη από ¹¹².



Εικόνα 142: Η επιβίωση (actuarial) για ασθενείς (n=189) με si-NENs σταδίου IV (γκρι), σε σύγκριση με την αναμενόμενη επιβίωση (διακεκομμένη γραμμή) σε υγιείς χωρίς διάγνωση NET στον γενικό πληθυσμό NET. Από ²².

Overall survival stratified by pathologic stage group for jejunoileal neuroendocrine tumors



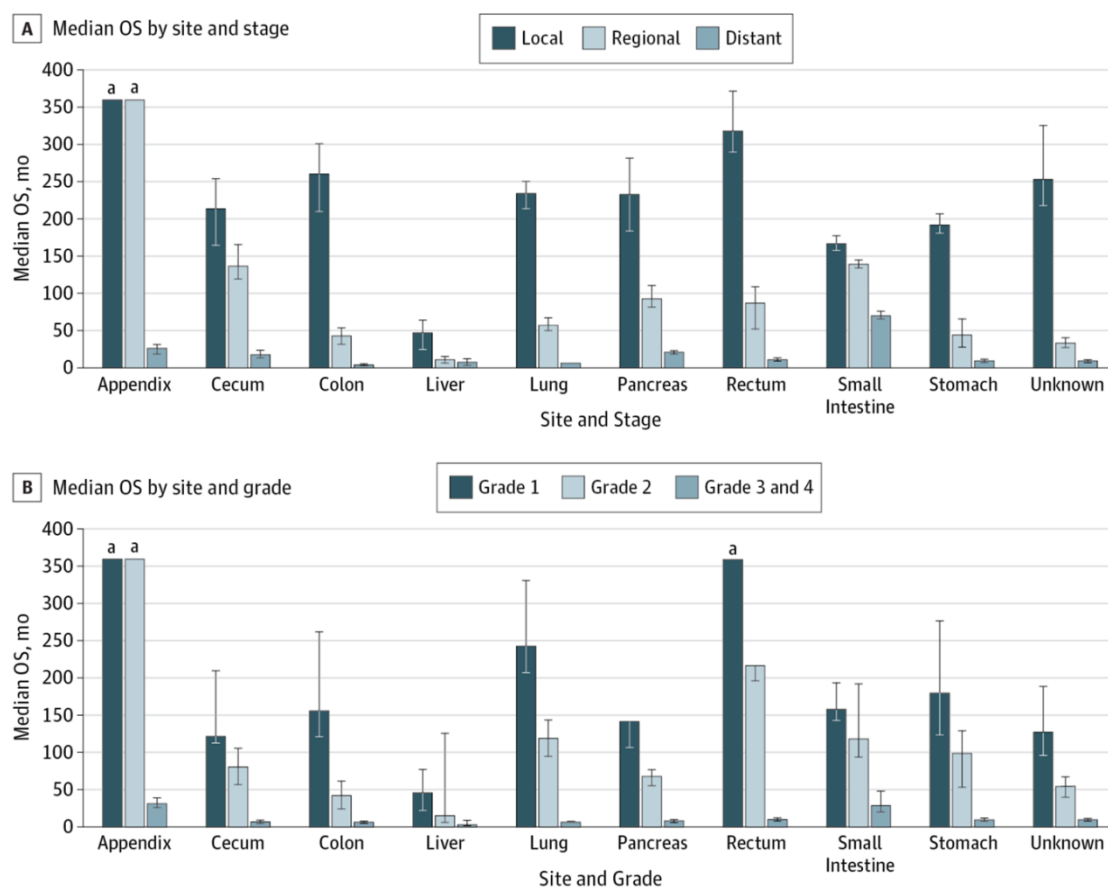
Kaplan-Meier survival curves for each 8th edition pathological stage for small bowel primary neuroendocrine tumors, with a follow-up time of three years (2010 to 2013) and adjusted for patient age. A total of 100 patients were included in the pathological stage survival calculation. Data from the National Cancer Database.

Path stage: pathologic stage.

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science+Business Media, LLC.

Εικόνα 143: Η επιβίωση των si-NENs σύμφωνα με την νέα TNM σταδιοποίηση της AJCC (8th edition 2017)²⁴. Από ²⁰¹.

²⁴ Στο κείμενο αυτό δεν έχουν συμπεριληφθεί άλλες πιο εκτενείς επιβιώσεις με την έκδοση αυτή, μια και αναμένονται τους επόμενους μήνες ή χρόνια.

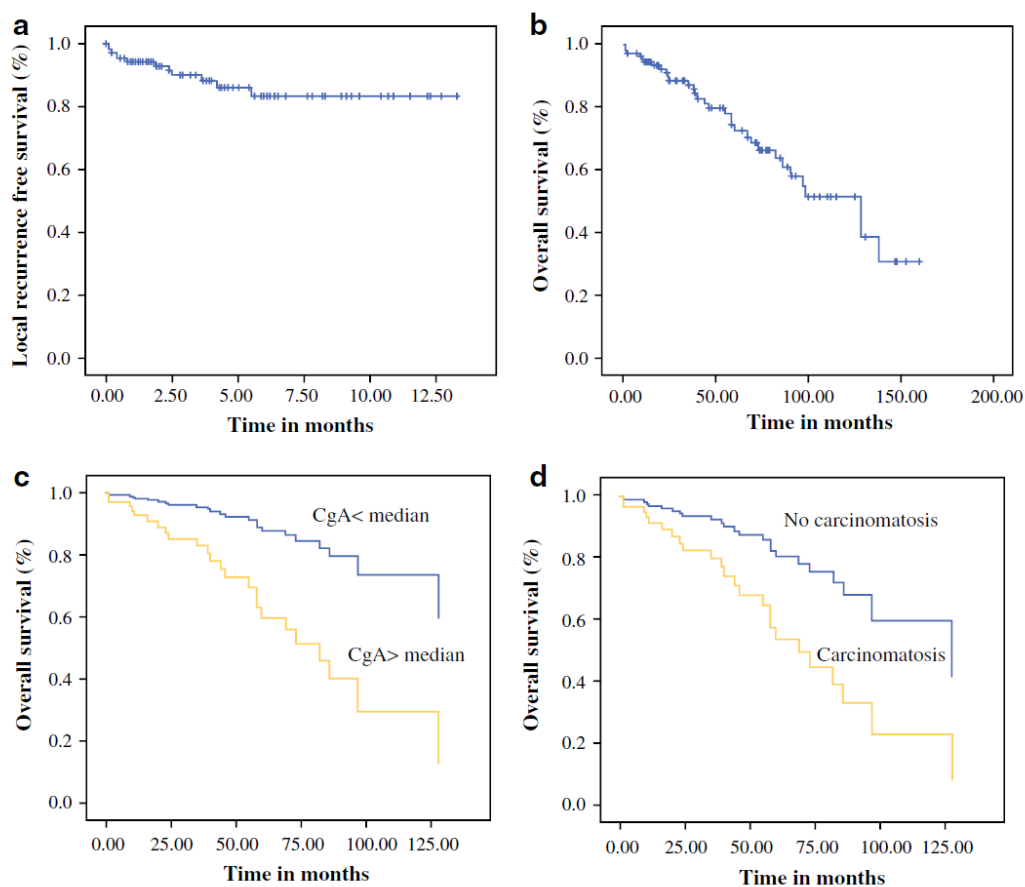


Εικόνα 144: Διάρθρωση συνολική επιβίωση (OS) όλων των ασθενών με NETs: Α, σύμφωνα με το στάδιο της νόσου και την ανατομική θέση και Β, σύμφωνα με την ανατομική θέση και το grade. Οι γραμμές σφάλματος έχουν 95% CI. a= ο μέγιστος χρόνος παρακολούθησης ήταν 360 μήνες. Από ¹⁰.

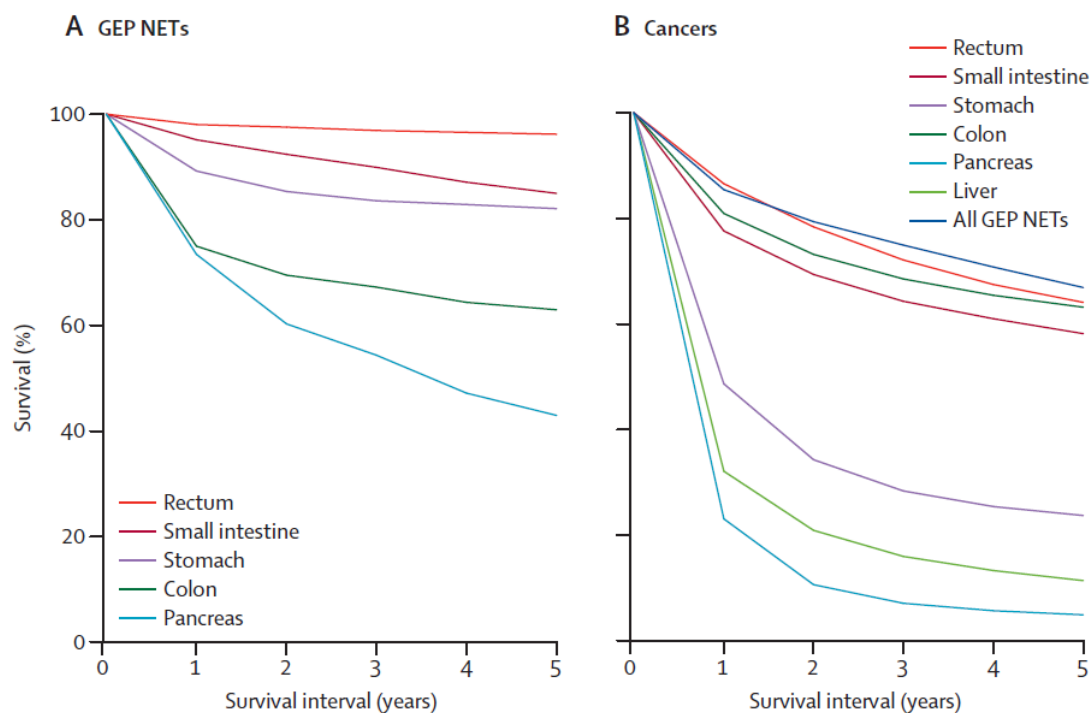
Primary Tumor Site	Median Survival (months)	Survival Rate (%)	
		3-year	5-year
Appendix	NA	NA	NA
Cecum	98	70	61
Colon	14	33	29
Lung	24	39	32
Pancreas	60	62	50
Rectum	33	48	28
Small Intestine	103	80	69
Stomach	29	45	32

*NA = not assessed due to small numbers

Εικόνα 145: Διάρθρωση επιβίωση ασθενών με προχωρημένα (Distant Stage) G1/G2 NETs που διεγνώσθησαν μεταξύ 2000-2012. Από ¹⁰.



Εικόνα 146: Επιβίωση των ασθενών με NENs λεπτού εντέρου μετά από πολυπαραγοντική μελέτη α: Επιβίωση χωρίς τοπική υποτροπή. b: Συνολική επιβίωση των ασθενών με NENs λεπτού εντέρου (si-NENs). c: Συνολική επιβίωση ανάλογα με την παρουσία υψηλής χρωμογρανίνης Α (CgA) d: και ανάλογα της παρουσίας καρκινωμάτωσης ιστολογικά επιβεβαιωμένης. Από ⁵⁶.



Εικόνα 147: Επιβίωση των ασθενών με διαφορά GI-NENs και συγκριτικά με τα αδενοκαρκινώματα. Από ¹¹.

Παρακολούθηση (Follow-up)

Από την ENETs έχει δοθεί σχήμα παρακολούθησης για τους ασθενείς με NETs ⁴¹⁸.

Όμως εμείς γενικά πρέπει να ξέρουμε ότι:

1. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση με θεραπευτική πρόθεση, το χρονοδιάγραμμα για την παρακολούθηση θα πρέπει να είναι κάθε 6-12 μήνες.
 - a. εξαίρεση οι G3 όγκοι, οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες.
2. Ασθενείς που χειρουργήθηκαν χωρίς θεραπευτική πρόθεση θα πρέπει να παρακολουθούνται αρχικά σε διαστήματα 3-6 μήνες για G1/G2 όγκους, και αυτό μπορεί να επιμηκυνθεί σε πολύ αργά αναπτυσσόμενους όγκους.
 - a. Στα πολύ σπάνια G3 NECs, τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους 3 μήνες.

Οι εξετάσεις της παρακολούθησης πρέπει να είναι τουλάχιστον CgA και 5-HIAA και AT η MRI ανάλογα. Οι λειτουργικές απεικονίσεις (SRS ή PET/CT) θα πρέπει να γίνονται σε υποψία υποτροπής, και πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική απόφαση, ή ακόμη και μετά την θεραπευτική εκτομή ενός NEN που δεν ήταν γνωστό πριν την χειρουργική επέμβαση για να αποκλειστούν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Το πιο σημαντικό από όλα είναι ότι η **παρακολούθηση θα πρέπει να είναι ισόβια**, μια και μετά από 25 χρόνια, μόνο περίπου το 20% όλων των ασθενών είναι απαλλαγμένο από τη νόσο ^{24, 174, 419}.

Συμπέρασμα

Όπως και σε όλα τα GEP-NENs η επίπτωση των NENs του μέσου εντέρου (midgut), είναι σε άνοδο, τα συμπτώματα είναι ανάλογα του σταδίου και της ανατομικής τους θέσης τους και το κλασικό καρκινοειδές σύνδρομο είναι πιο πιθανό να εμφανισθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Η τοπικοπεριοχική νόσος πρέπει να υποβάλλεται σε χειρουργική θεραπεία, και σε απομεταστατικές μεταστάσεις (στάδιο IV), πάλι η χειρουργική πρέπει να είναι η κυρίαρχη θεραπεία, αν είναι δυνατόν. Όταν η νόσος είναι προχωρημένη/μεταστατική τότε είναι ανίατος⁶⁴ όμως πρέπει με κάθε μέσο να παρατείνουμε την ζωή των ασθενών αυτών και να βελτιώνουμε τα συμπτώματά τους με πολυδύναμες στρατηγικές που πιο πάνω αναφέρθηκαν και έχουν ως βάση την χειρουργική (Εικ. 58, 91).

Η παρακολούθηση των si-NENs πρέπει να είναι ισόβια, ειδικά για νέους σε ηλικία ασθενείς, παρόλες τις παλιότερες προτάσεις για παρακολούθηση 7 ετών⁶⁴.

Είναι σίγουρο ότι τα επόμενα χρόνια η πρόοδος θα συνεχιστεί με τους ιδίους τουλάχιστον ρυθμούς και η επιβίωση των ασθενών αυτών θα βελτιωθεί ακόμα πιο πολύ. Συνεπώς είναι προς το συμφέρον των ασθενών μας, να παραμένουν σε παρακολούθηση από κέντρα αριστείας για να εκμεταλλευθούν τις προόδους αυτές της επιστήμης. 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, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3063-72.
2. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1-18, vii.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
4. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240(1):117-22.
5. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
6. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
7. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20(2):126-31.
8. 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.
9. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010.
10. 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.
11. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):e8-21.
12. 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.
13. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(7):1464-73.
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
15. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5):437-48.
16. Farra CJ, Rodgers ES. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. In: Pasiaka LJ, Lee AJ, eds. *Surgical Endocrinopathies: Clinical Management and the Founding Figures*. Cham: Springer International Publishing; 2015:pp. 323-331.
17. Qubaiah O, Devesa SS, Platz CE, et al. Small intestinal cancer: a population-based study of incidence and survival patterns in the United States, 1992 to 2006. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8):1908-18.
18. Lardiere-Deguelte S, de Mestier L, Appere F, et al. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology* 2016; 103(5):552-9.
19. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51.

20. Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, et al. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *Br J Surg* 2016; 103(3):226-32.
21. Norlen O, Stalberg P, Oberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg* 2012; 36(6):1419-31.
22. Boudreaux JP, Wang YZ, Diebold AE, et al. A single institution's experience with surgical cytoreduction of stage IV, well-differentiated, small bowel neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2014; 218(4):837-44.
23. Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, et al. Aggressive Surgical Approach to the Management of Neuroendocrine Tumors: A Report of 1,000 Surgical Cytoreductions by a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2017; 224(4):434-447.
24. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):125-38.
25. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31(4):420-5.
26. 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.
27. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113(10):2655-64.
28. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84(4):322-30.
29. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):163-71, ix.
30. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1):117-24.
31. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14:901-12.
32. Cunningham JL, Diaz de Stahl T, Sjoblom T, et al. Common pathogenetic mechanism involving human chromosome 18 in familial and sporadic ileal carcinoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50(2):82-94.
33. Neklason DW, VanDerslice J, Curtin K, et al. Evidence for a heritable contribution to neuroendocrine tumors of the small intestine. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(2):93-100.
34. Sei Y, Zhao X, Forbes J, et al. A Hereditary Form of Small Intestinal Carcinoid Associated With a Germline Mutation in Inositol Polyphosphate Multikinase. *Gastroenterology* 2015; 149(1):67-78.
35. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):R275-90.
36. Francis JM, Kiezun A, Ramos AH, et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat Genet* 2013; 45(12):1483-6.
37. Kidd M, Modlin I, Oberg K. Towards a new classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11):691-705.
38. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26):2443-54.

39. Kidd M, Drozdov I, Modlin I. Blood and tissue neuroendocrine tumor gene cluster analysis correlate, define hallmarks and predict disease status. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(4):561-75.
40. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39(6):713-34.
41. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. A proposed staging system for small bowel carcinoid tumors based on an analysis of 6,380 patients. *Am J Surg* 2008; 196(6):896-903; discussion 903.
42. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, et al. Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol* 2005; 89(3):161-9.
43. Eriksson J, Garmo H, Hellman P, et al. The Influence of Preoperative Symptoms on the Death of Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(5):1214-1220.
44. McCormick D. Carcinoid tumors and syndrome. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25(3):105-11.
45. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist* 2005; 10(2):123-31.
46. Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 2000; 24(11):1402-8.
47. Schell SR, Camp ER, Caridi JG, et al. Hepatic artery embolization for control of symptoms, octreotide requirements, and tumor progression in metastatic carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5):664-70.
48. Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001; 95(1):8-12.
49. Vinik A, Moattari AR. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci* 1989; 34(3 Suppl):14S-27S.
50. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60:355-66.
51. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2):264-76.
52. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:464-70.
53. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003; 97(7):1609-15.
54. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, et al. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79(6):1086-93.
55. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1967-73.
56. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3(3):S742-9.
57. Conlon JM. Granin-derived peptides as diagnostic and prognostic markers for endocrine tumors. *Regul Pept* 2010; 165(1):5-11.
58. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(9):802-11.

59. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12):3741-9.
60. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144(1):49-59.
61. Khan TM, Garg M, Warner RR, et al. Elevated Serum Pancreastatin Is an Indicator of Hepatic Metastasis in Patients With Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2016; 45(7):1032-5.
62. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Serum pancreastatin: the long sought universal, sensitive, specific tumor marker for neuroendocrine tumors? *Pancreas* 2012; 41(4):505-7.
63. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86(5):858-65.
64. 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.
65. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1):66-72.
66. Bellutti M, Fry LC, Schmitt J, et al. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2009; 54(5):1050-8.
67. De Angelis C, Pellicano R, Rizzetto M, et al. Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57(2):129-37.
68. Albert JG, Fechner M, Fiedler E, et al. Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy* 2011; 43(6):490-8.
69. Frilling A, Smith G, Clift AK, et al. Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2014; 46(11):1038-42.
70. Clift AK, Faiz O, Al-Nahas A, et al. Role of Staging in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumours. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(1):180-8; discussion 188.
71. Rossi RE, Conte D, Elli L, et al. Endoscopic techniques to detect small-bowel neuroendocrine tumors: A literature review. *United European Gastroenterology Journal* 2016.
72. Cheung DY, Kim JS, Shim KN, et al. The Usefulness of Capsule Endoscopy for Small Bowel Tumors. *Clin Endosc* 2016; 49(1):21-5.
73. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, et al. Neuroendocrine tumors and second primary malignancy--a relationship with clinical impact? *Anticancer Res* 2004; 24(2C):1049-51.
74. Farley HA, Pommier RF. Surgical Treatment of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):49-61.
75. Jose C, Hernandez JR, Suryakanth R, Gurudu. Multifocal Carcinoid Tumor of Small Intestine: A Rare Cause of Chronic Obscure Gastrointestinal Bleeding, Suspected on Capsule Endoscopy and Diagnosed on Double Balloon Enteroscopy. 2011; 4 (3):125-126.
76. Hakim FA, Alexander JA, Huprich JE, et al. CT-enterography may identify small bowel tumors not detected by capsule endoscopy: eight years experience at Mayo Clinic Rochester. *Dig Dis Sci* 2011; 56(10):2914-9.

77. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 1998; 206(1):143-50.
78. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):45-57.
79. Dohan A, El Fattach H, Barat M, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clin Imaging* 2016; 40(3):541-7.
80. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):803-18.
81. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):70-8.
82. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2010; 252(5):850-6.
83. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91(1):101-9.
84. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017; 58(5):756-761.
85. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(2):102-14.
86. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(6):858-64.
87. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(3):978-85.
88. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012; 53(11):1686-92.
89. Hubble D, Kong G, Michael M, et al. 177Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity 111In-octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10):1869-75.
90. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017.
91. Massimino KP, Han E, Pommier SJ, et al. Laparoscopic surgical exploration is an effective strategy for locating occult primary neuroendocrine tumors. *Am J Surg* 2012; 203(5):628-31.
92. Jabbour N, Ramos H, Wright H, et al. Transluminal ligation of bleeding angiodysplasia of the small bowel without need for surgical resection. *Dig Dis Sci* 1993; 38(12):2305-6.
93. Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J, et al. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008; 53(8):2140-3.
94. Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, et al. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery* 2016; 159(1):350-6.
95. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340(11):858-68.

96. Grin A, Streutker CJ. Neuroendocrine tumors of the luminal gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(6):750-6.
97. Kim JT, Li J, Jang ER, et al. Deregulation of Wnt/beta-catenin signaling through genetic or epigenetic alterations in human neuroendocrine tumors. *Carcinogenesis* 2013; 34(5):953-61.
98. Greenblatt DY, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Raf-1 activation in gastrointestinal carcinoid cells decreases tumor cell adhesion. *Am J Surg* 2007; 193(3):331-5; discussion 335.
99. Wikimedia.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Multiple_Carcinoid_Tumors_of_the_Small_Bowel_1.jpg.
100. Nephron. B. Own work, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7823273>.
101. De Divitiis C, von Arx C, Carbone R, et al. A clinical and radiological objective tumor response with somatostatin analogs (SSA) in well-differentiated neuroendocrine metastatic tumor of the ileum: a case report. *Onco Targets Ther* 2015; 8:669-75.
102. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(3):86-8.
103. Schmitt AM, Blank A, Marinoni I, et al. Histopathology of NET: Current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):33-43.
104. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4:iv1-16.
105. Liu Y, Sturgis CD, Grzybicki DM, et al. Microtubule-associated protein-2: a new sensitive and specific marker for pulmonary carcinoid tumor and small cell carcinoma. *Mod Pathol* 2001; 14(9):880-5.
106. McCormick D, Chong H, Hobbs C, et al. Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology* 1993; 22(4):355-60.
107. Dhall D, Mertens R, Bresee C, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012; 43(4):489-95.
108. Edfeldt K, Bjorklund P, Akerstrom G, et al. Different gene expression profiles in metastasizing midgut carcinoid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(4):479-89.
109. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(6):853-60.
110. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008; 19(4):282-8.
111. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117(15):3332-41.
112. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 98(11):1617-24.
113. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):300-13.
114. Rindi G, Bordi C, La Rosa S, et al. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 Suppl 4:S356-60.

115. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 2017.
116. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28(9):749-56, 758.
117. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1):R75-90.
118. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(2):169-88.
119. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 2003; 24(1):28-47.
120. Ferrante E, Pellegrini C, Bondioni S, et al. Octreotide promotes apoptosis in human somatotroph tumor cells by activating somatostatin receptor type 2. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(3):955-62.
121. 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.
122. Kloppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456(6):595-7.
123. Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Advances in the Diagnosis of Neuroendocrine Neoplasms. *Semin Nucl Med* 2016; 46(5):395-404.
124. Bosman F. CF, Hruban R., et al., WHO Classification of Tumors of the Digestive System , IARC Press, Lyon, France, 2010. 2010.
125. Reid MD, Balci S, Saka B, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol* 2014; 25(1):65-79.
126. Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(5):649-57.
127. Sobin LH WCe. TNM Classification of malignant tumours: Wiley-Liss. New York, 2002.
128. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1604-20.
129. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-4.
130. Compton CC, Byrd, D.R., Garcia-Aguilar, J., Kurtzman, S.H., Olawaiye, A., Washington, M.K. (Eds.) AJCC Cancer Staging Atlas. A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook. 2nd Edition. 2012.
131. James D. Brierley MKG, Christian Wittekind (Herausgeber). TNM Classification of Malignant Tumours (eBook). 8. Auflage 272 Seiten: Wiley-Blackwell (Verlag), 2016.
132. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
133. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):165-72.
134. Eriksson B. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87:8-19.

135. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii124-30.
136. Oberg K. Neuroendocrine tumors: recent progress in diagnosis and treatment. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1(S1):E3-6.
137. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):29-37.
138. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann.Surg.* 2005; 241(5):776-783.
139. Soreide JA, van Heerden JA, Thompson GB, et al. Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000; 24(11):1431-6.
140. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(4):1083-97.
141. McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 1994; 81(7):1007-9.
142. Rindi G, D'Adda T, Froio E, et al. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr Pathol* 2007; 18(3):145-9.
143. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):157-76.
144. Parris WC, Oates JA, Kambam J, et al. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1988; 35(4):413-6.
145. Claire RE, Drover DD, Haddow GR, et al. Orthotopic liver transplantation for carcinoid tumour metastatic to the liver: anesthetic management. *Can J Anaesth* 2000; 47(4):334-7.
146. Quinlivan JK, Roberts WA. Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. *Anesth Analg* 1994; 78(2):400-2.
147. Akerstrom G, Falconi M, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):203-8.
148. Schnirer, Il, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42(7):672-92.
149. 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.
150. Figueiredo MN, Maggiori L, Gaujoux S, et al. Surgery for small-bowel neuroendocrine tumors: is there any benefit of the laparoscopic approach? *Surg Endosc* 2014; 28(5):1720-6.
151. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical Treatment of NEN of Small Bowel: A Retrospective Analysis. *World J Surg* 2016; 40(3):749-58.
152. Kulke MH, Benson AB, 3rd, Bergsland E, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(6):724-64.
153. Landry CS, Lin HY, Phan A, et al. Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013; 37(7):1695-700.

154. Sutton R, Doran HE, Williams EM, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4):469-81.
155. Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):717-28.
156. Akerstrom G, Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1:237-50.
157. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, et al. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Dig Liver Dis* 2011; 43(10):828-33.
158. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61(1):6-32.
159. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalscience* 2017; 11:716.
160. Singh S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47:32-45.
161. Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, et al. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99(11):1480-6.
162. Makridis C, Ekbom A, Bring J, et al. Survival and daily physical activity in patients treated for advanced midgut carcinoid tumors. *Surgery* 1997; 122(6):1075-82.
163. Panzuto F, Campana D, Fazio N, et al. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 96(1):32-40.
164. Pasquer A, Walter T, Rousset P, et al. Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(Suppl 5):804-808.
165. Pasquer A, Poncet G. Small bowel neuroendocrine tumors surgery: Technical point - with video. *J Visc Surg* 2017; 154(1):61-62.
166. Wang YZ, Joseph S, Lindholm E, et al. Lymphatic mapping helps to define resection margins for midgut carcinoids. *Surgery* 2009; 146(6):993-7.
167. Wang YZ, Diebold A, Woltering E, et al. Radioguided exploration facilitates surgical cytoreduction of neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(3):635-40.
168. Wang YZ, Carrasquillo JP, McCord E, et al. Reappraisal of lymphatic mapping for midgut neuroendocrine patients undergoing cytoreductive surgery. *Surgery* 2014; 156(6):1498-502; discussion 1502-3.
169. Wang YZ, Chauhan A, Rau J, et al. Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary: is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable? *Chin Clin Oncol* 2016; 5(1):4.
170. Guo Z, Li Q, Wilander E, et al. Clonality analysis of multifocal carcinoid tumours of the small intestine by X-chromosome inactivation analysis. *J Pathol* 2000; 190(1):76-9.
171. Ferrone CR. Lymphadenectomy for pancreatic neuroendocrine tumors: is that the relevant debate? *Ann Surg* 2014; 259(2):213-4.
172. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002; 26(8):991-7.

173. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006; 140(6):891-7; discussion 897-8.
174. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89(4):471-6.
175. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011; 93(4):223-9.
176. Thuy Tran HR, Anna Leung, Edward Wolin, Farin Amersi, Danielle M Hari. Impact of Nodal Staging for Small Bowel Carcinoid: More is Better! *World Journal of Endocrine Surgery* 2013; 5(3):65-70.
177. Garcia-Talavera P, Ruano R, Rioja ME, et al. [Radioguided surgery in neuroendocrine tumors. A review of the literature]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014; 33(6):358-65.
178. Del Chiaro M, Segersvard R, Rangelova E, et al. Cattell-Braasch Maneuver Combined with Artery-First Approach for Superior Mesenteric-Portal Vein Resection During Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(12):2264-8.
179. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Carcinoid tumors and fibrosis: an association with no explanation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2466-78.
180. Chambers AJ, Pasieka JL, Dixon E, et al. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. *Surgery* 2008; 144(4):645-51; discussion 651-3.
181. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. *Ann Surg* 2005; 241(6):839-45; discussion 845-6.
182. de Mestier L, Lardiere-Deguelte S, Brixi H, et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2015; 101(2):105-11.
183. Kitchens WH, Elias N, Blaszkowsky LS, et al. Partial abdominal evisceration and intestinal autotransplantation to resect a mesenteric carcinoid tumor. *World J Surg Oncol* 2011; 9:11.
184. Hellman P, Hessman O, Akerstrom G, et al. Stenting of the superior mesenteric vein in midgut carcinoid disease with large mesenteric masses. *World J Surg* 2010; 34(6):1373-9.
185. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stalberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2017; 104(1):69-75.
186. Habbe N, Fendrich V, Heverhagen A, et al. Outcome of surgery for ileojejunol neuroendocrine tumors. *Surg Today* 2013; 43(10):1168-74.
187. Kim MK, Warner RR, Ward SC, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2015; 101(1):58-65.
188. Walsh JC, Schaeffer DF, Kirsch R, et al. Ileal "carcinoid" tumors-small size belies deadly intent: high rate of nodal metastasis in tumors ≤ 1 cm in size. *Hum Pathol* 2016; 56:123-7.
189. Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111(1):48-54.
190. Papalampros A, Moris D, Petrou A, et al. Non-Whipple Operations in the Management of Benign, Premalignant and Early Cancerous Duodenal Lesions. *Anticancer Res* 2017; 37(3):1443-1452.

191. Ethun CG, Postlewait LM, Baptiste GG, et al. Small bowel neuroendocrine tumors: A critical analysis of diagnostic work-up and operative approach. *J Surg Oncol* 2016; 114(6):671-676.
192. Kandil E, Noureldine SI, Koffron A, et al. Outcomes of laparoscopic and open resection for neuroendocrine liver metastases. *Surgery* 2012; 152(6):1225-31.
193. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89(3):151-60.
194. Van Loon K, Zhang L, Keiser J, et al. Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. *Endocr Connect* 2015; 4(1):9-17.
195. Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91(4):341-50.
196. O'Toole D, Rindi G, Plockinger U, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with rare metastases from digestive neuroendocrine tumors: rationale and working framework. Introduction. *Neuroendocrinology* 2010; 91(4):324-5.
197. Pavel M, Grossman A, Arnold R, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91(4):326-32.
198. Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G, et al. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91(4):333-40.
199. Partelli S, Inama M, Rinke A, et al. Long-Term Outcomes of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Synchronous Liver Metastases. *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2):68-76.
200. 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.
201. Woltering EA BE, Beyer DT, et al. . Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017.* 2017:375.
202. Cavalcoti F, Rausa E, Conte D, et al. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(15):2640-2650.
203. Moris D, Dimitroulis D, Vernadakis S, et al. Parenchymal-sparing Hepatectomy as the New Doctrine in the Treatment of Liver-metastatic Colorectal Disease: Beyond Oncological Outcomes. *Anticancer Res* 2017; 37(1):9-14.
204. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2017.
205. McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014; 3(4):258-75.
206. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery* 2016; 159(1):320-33.
207. Farley HA, Pommier RF. Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(1):217-25.
208. Bertani E, Falconi M, Grana C, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: Prognostic factors for decision making. *Int J Surg* 2015; 20:58-64.

209. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(7):935-942 e1.
210. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187(1):88-92; discussion 92-3.
211. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4):432-45.
212. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130(4):677-82; discussion 682-5.
213. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108(6):1091-6.
214. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):231-42.
215. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12(6):427-33.
216. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12):3129-36.
217. Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ, et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery* 2014; 156(6):1369-76; discussion 1376-7.
218. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009; 96(2):175-84.
219. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133(4):375-82.
220. Cho CS, Labow DM, Tang L, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer* 2008; 113(1):126-134.
221. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery* 2011; 149(2):209-20.
222. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008; 247(4):659-65.
223. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):164-70.
224. Norlen O, Stalberg P, Zedenius J, et al. Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2013; 100(11):1505-14.
225. Schindl M, Kaczirek K, Passler C, et al. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? *World J Surg* 2002; 26(8):976-84.
226. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16(8):930-42.

227. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD007060.
228. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, et al. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD007118.
229. Maire F, Hammel P, Kianmanesh R, et al. Is adjuvant therapy with streptozotocin and 5-fluorouracil useful after resection of liver metastases from digestive endocrine tumors? *Surgery* 2009; 145(1):69-75.
230. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(9):1669-74.
231. Stoeltzing O, Loss M, Huber E, et al. Staged surgery with neoadjuvant 90Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395(2):185-92.
232. Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W, et al. Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. *World J Gastroenterol* 2009; 15(46):5867-70.
233. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4):R151-66.
234. Kourounis G, Paul Tabet P, Moris D, et al. Irreversible electroporation (Nanoknife(R) treatment) in the field of hepatobiliary surgery: Current status and future perspectives. *J BUON* 2017; 22(1):141-149.
235. Papamichail M, Ali A, Pizaniias M, et al. Irreversible electroporation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20(3):116-20.
236. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215(3):361-9.
237. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3:S443-9.
238. Poupalou A, Kontos M, Felekouras E, et al. Open versus Thoracoscopic RFA-Assisted Lung Resection. *J Invest Surg* 2016:1-7.
239. Kontos M, Drakos E, Papalois A, et al. Solid Organ Cool-tip Radiofrequency Ablation: An Experimental Study with Clinicopathological Correlations. *In Vivo* 2016; 30(1):41-5.
240. Geranios A, Pikoulis E, Papalois A, et al. Radiofrequency ablation of the pancreas: protective effect of local cooling techniques. *Am Surg* 2015; 81(5):483-91.
241. Prassas E, Petrou A, Kontos M, et al. Radiofrequency ablation assisted resection for hepatocellular carcinoma: morbidity, mortality and long term survival. *J BUON* 2014; 19(1):256-62.
242. Kontos M, Felekouras E, Drakos E, et al. Radiofrequency tissue ablation in an experimental model of grade IV renal trauma: a preliminary report. *Surg Endosc* 2005; 19(2):249-53.
243. Felekouras E, Kontos M, Pissanou T, et al. Radio-frequency tissue ablation in liver trauma: an experimental study. *Am Surg* 2004; 70(11):989-93.
244. Felekouras E, Papaconstantinou I, Pikoulis E, et al. Laparoscopic liver resection using radio frequency ablation in a porcine model. *Surg Endosc* 2005; 19(9):1237-42.

245. Pikoulis E, Felekouras E, Papaconstantinou I, et al. A novel spleen-preserving laparoscopic technique using radiofrequency ablation in a porcine model. *Surg Endosc* 2005; 19(10):1329-32.
246. Papaconstantinou I, Kontos M, Prassas E, et al. Radio frequency ablation (RFA)-assisted pericystectomy for hepatic echinococcosis: an alternative technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16(5):338-41.
247. Felekouras E, Prassas E, Kontos M, et al. Liver tissue dissection: ultrasonic or RFA energy? *World J Surg* 2006; 30(12):2210-6.
248. Tomos P, Felekouras E, Poupalou A, et al. Video-assisted lung resection using radiofrequency ablation in a porcine model. *J Surg Res* 2009; 154(2):279-83.
249. Petrou A, Kontos M, Prassas E, et al. The three-surgeon technique for liver tissue dissection: towards real bloodless hepatectomy. *J BUON* 2012; 17(2):304-9.
250. Kontos M, Felekouras E, Fentiman IS. Radiofrequency ablation in the treatment of primary breast cancer: no surgical redundancies yet. *Int J Clin Pract* 2008; 62(5):816-20.
251. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26(8):985-90.
252. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142(1):10-9.
253. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9):1059-69.
254. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008; 32(5):930-8.
255. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, et al. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(6):1083-90.
256. Philips P, Groeschl RT, Hanna EM, et al. Single-stage resection and microwave ablation for bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2016; 103(8):1048-54.
257. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259(6):1195-200.
258. Niessen C, Beyer LP, Pregler B, et al. Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27(4):480-6.
259. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72(3):517-28.
260. Vogl TJ, Freier V, Nour-Eldin NE, et al. Magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy of breast cancer liver metastases and other noncolorectal cancer liver metastases: an analysis of prognostic factors for long-term survival and progression-free survival. *Invest Radiol* 2013; 48(6):406-12.
261. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, et al. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD009058.
262. Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(2):175-83.
263. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230(2):450-8.

264. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(11):1951-60.
265. Okuyama H, Ikeda M, Takahashi H, et al. Transarterial (Chemo)Embolization for Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Oncology* 2017.
266. Chen JX, Rose S, White SB, et al. Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40(1):69-80.
267. Memon K, Lewandowski RJ, Riaz A, et al. Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: available data and future studies. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(3):403-15.
268. Dhir M, Shrestha R, Steel JL, et al. Initial Treatment of Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases with Transarterial Chemoembolization using Streptozotocin: A 20-Year Experience. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(2):450-459.
269. Bonne L, Verslype C, Laenen A, et al. Safety and efficacy of doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours: preliminary results. *Radiology and Oncology*, Vol. 51, 2017. pp. 74.
270. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13(1):136-40.
271. McStay MK, Maudgil D, Williams M, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology* 2005; 237(2):718-26.
272. Whitney R, Valek V, Fages JF, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist* 2011; 16(5):594-601.
273. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(3):271-9.
274. Crowder CD, Grabowski C, Inampudi S, et al. Selective internal radiation therapy-induced extrahepatic injury: an emerging cause of iatrogenic organ damage. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(7):963-75.
275. Kalinowski M, Dressler M, Konig A, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009; 79(3):137-42.
276. Gulec SA, Pennington K, Hall M, et al. Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment: a novel approach to improving the safety of major hepatic resections. *World J Surg Oncol* 2009; 7:6.
277. Cucchetti A, Cappelli A, Ercolani G, et al. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as Conversion Therapy for Unresectable Primary Liver Malignancies. *Liver Cancer* 2016; 5(4):303-311.
278. Fiore F, Del Prete M, Franco R, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014; 47(1):177-82.
279. Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013; 49(15):3122-30.
280. Barbier CE, Garske-Roman U, Sandstrom M, et al. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(8):1425-31.

281. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(3):349-58.
282. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, et al. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):123-34.
283. Deutsch GB, Lee JH, Bilchik AJ. Long-Term Survival with Long-Acting Somatostatin Analogues Plus Aggressive Cytoreductive Surgery in Patients with Metastatic Neuroendocrine Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2015; 221(1):26-36.
284. Norlen O, Hessman O, Stalberg P, et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World J Surg* 2010; 34(6):1361-7.
285. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016; 16(10):2892-2902.
286. Frilling A, Malago M, Weber F, et al. Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl* 2006; 12(7):1089-96.
287. Olausson M, Friman S, Herlenius G, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl* 2007; 13(3):327-33.
288. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013; 257(5):807-15.
289. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47(4):460-6.
290. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146(8):953-8.
291. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant* 2008; 8(6):1205-13.
292. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol* 2015; 112(2):125-32.
293. Makowka L, Tzakis AG, Mazzaferro V, et al. Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168(2):107-11.
294. Yankol Y, Mecit N, Kanmaz T, et al. Living donor liver transplantation: a life-saving option in emergency situations for diffuse hepatic neuroendocrine tumor metastasis. *Transplant Proc* 2015; 47(2):427-30.
295. Eguchi S, Hara T, Takatsuki M. Liver transplantation for metastatic liver tumors. *Hepatol Res* 2017.
296. Elias D, Sideris L, Liberale G, et al. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis from well-differentiated digestive endocrine carcinomas. *Surgery* 2005; 137(4):411-6.
297. Ruiz-Tovar J, Alonso Hernandez N, Morales Castineiras V, et al. Peritoneal carcinomatosis secondary to carcinoid tumour. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(12):804-5.
298. Vasseur B, Cadiot G, Zins M, et al. Peritoneal carcinomatosis in patients with digestive endocrine tumors. *Cancer* 1996; 78(8):1686-92.

299. Norlen O, Edfeldt K, Akerstrom G, et al. Peritoneal carcinomatosis from small intestinal neuroendocrine tumors: Clinical course and genetic profiling. *Surgery* 2014; 156(6):1512-21; discussion 1521-2.
300. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, et al. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009; 89(2):217-22.
301. Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR. The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2012; 19(12):3737-44.
302. Larsen SG. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis (Br J Surg 2013; 100: 285-292). *Br J Surg* 2013; 100(2):292.
303. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82:359-74.
304. Sugarbaker PH. A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005; 32(6 Suppl 9):S68-73.
305. Au JT, Levine J, Aytaman A, et al. Management of peritoneal metastasis from neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2013; 108(6):385-6.
306. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5(4):219-28.
307. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors. Version 2.2017 — March 29, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf 2017.
308. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(1):51-9.
309. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(2):207-19; discussion 220-2, 227-8, 230.
310. Elias D, David A, Sourrouille I, et al. Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 2014; 155(1):5-12.
311. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(6):597-601.
312. Brucher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30(3):209-24.
313. Topgul K, Cetinkaya MB, Cigdem Arslan N, et al. Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31(3):138-47.
314. Elias D, Goere D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50(2):332-40.
315. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):509-14.
316. Quenet F, Goere D, Mehta SS, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254(2):294-301.

317. Reidy DL, Tang LH, Saltz LB. Treatment of advanced disease in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6(3):143-52.
318. HIPEC. <http://cancerworld.info/hipec-surgery-procedure-chemotherapy-treatment-cancer/>.
319. Maroun J, Kocha W, Kvols L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006; 13(2):67-76.
320. Yuksel M, Eziddin S, Ladwein E, et al. 111In-pentetreotide and 123I-MIBG for detection and resection of lymph node metastases of a carcinoid not visualized by CT, MRI or FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2005; 19(7):611-5.
321. Benevento A, Dominioni L, Carcano G, et al. Intraoperative localization of gut endocrine tumors with radiolabeled somatostatin analogs and a gamma-detecting probe. *Semin Surg Oncol* 1998; 15(4):239-44.
322. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, et al. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(4):407-14.
323. Nakamoto Y, Sano K, Ishimori T, et al. Additional information gained by positron emission tomography with (68)Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2015; 29(6):512-8.
324. Tan TH, Lee BN, Hassan SZ. Diagnostic Value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in Liver Metastases of Neuroendocrine Tumours of Unknown Origin. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48(3):212-5.
325. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145(3):276-80.
326. John BJ, Davidson BR. Treatment options for unresectable neuroendocrine liver metastases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(3):357-69.
327. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(3):885-94.
328. Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(5):427-37.
329. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment - 'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology* 2015; 101(4):263-273.
330. Moris D, Dimitrakakis N, Oikonomou D, et al. Less is more: salvageability as the new creed in surgery of colorectal liver metastatic disease. *J BUON* 2016; 21(6):1562-1563.
331. Kelz RR, Fraker DL. Metastatic carcinoid: don't forget the surgical consultation. *Surgery* 2014; 156(6):1367-8.
332. Han SL, Cheng J, Zhou HZ, et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(12):1527-32.
333. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui C, Jouret-Mourin A, et al. Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transpl Int* 2010; 23(7):668-78.
334. Saxena A, Chua TC, Zhao J, et al. Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol* 2012; 105(4):342-50.
335. Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Gland Surg* 2014; 3(4):243-51.

336. Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56(3):609-17.
337. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
338. 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.).
339. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022):968-77.
340. Strosberg J, Goldman J, Costa F, et al. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44:239-47.
341. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, et al. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1229-30.
342. Anderson JV, Bloom SR. Neuroendocrine tumours of the gut: long-term therapy with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 119:115-28.
343. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):600-6.
344. Oberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(12):R551-R566.
345. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17(12):1733-42.
346. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315(11):663-6.
347. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996; 77(2):402-8.
348. Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80(4):244-51.
349. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, et al. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist* 2014; 19(9):930-6.
350. Al-Efraij K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med* 2015; 4(6):864-70.
351. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5):657-66.

352. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5075-86.
353. 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.
354. 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.
355. 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* 2015; 51:S728.
356. Serri O, Brazeau P, Kachra Z, et al. Octreotide inhibits insulin-like growth factor-I hepatic gene expression in the hypophysectomized rat: evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinology* 1992; 130(4):1816-21.
357. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24):2963-70.
358. Martin-Richard M, Massuti B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13:427.
359. Shen C, Shih YC, Xu Y, et al. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer* 2014; 120(13):2039-49.
360. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with (6)(8)Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(9):1659-68.
361. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440(5):461-75.
362. Detjen KM, Welzel M, Farwig K, et al. Molecular mechanism of interferon alfa-mediated growth inhibition in human neuroendocrine tumor cells. *Gastroenterology* 2000; 118(4):735-48.
363. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309(3):129-33.
364. Oberg K. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57 Suppl 1:81-3.
365. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26(1):8-13.
366. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017; 35(15):1695-1703.
367. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:62S-6S.

368. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2):125-135.
369. Reubi JC. Clinical relevance of somatostatin receptor imaging. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(6):575-6.
370. 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.
371. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(7):382-93.
372. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. ¹⁷⁷Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10):1845-51.
373. Garske U, Sandstrom M, Johansson S, et al. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with (¹⁷⁷)Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics* 2012; 2(5):459-71.
374. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1):R53-73.
375. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(4):360-9.
376. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):220-6.
377. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2416-23.
378. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124-30.
379. Yalchin M, Oliveira A, Theocharidou E, et al. The Impact of Radiological Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy on Overall Survival in Patients With Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2017; 42(3):e135-e141.
380. Sharma N, Naraev BG, Engelman EG, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(2):151-156.
381. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1100-6.
382. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):867-81.
383. Baum RP, Kulkarni HR. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors Expressing Somatostatin Receptors. In: Baum RP, ed. *Therapeutic Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:pp. 583-603.
384. 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.
385. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4311-8.
386. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.

387. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808):2005-12.
388. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):501-13.
389. Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C, et al. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2012; 44(2):95-105.
390. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004; 40(4):515-20.
391. Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One* 2015; 10(12):e0143822.
392. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol* 2015; 50(7):769-75.
393. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22(23):4762-71.
394. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v223-7.
395. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii72-80.
396. Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. *Neuroendocrinology* 2015; 101(4):274-88.
397. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011; 18(2):127-37.
398. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer* 2009; 9:388.
399. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastrointestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50(18):3107-15.
400. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14:184.
401. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(20):4617-22.
402. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(4):657-64.
403. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, et al. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5(2):119-76.

404. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):186-94.
405. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68(2):227-32.
406. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):113-32.
407. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9):1794-803.
408. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249(1):63-71.
409. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(9):1084-91.
410. Zar N, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World J Surg* 2004; 28(11):1163-8.
411. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(2):187-96.
412. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229(6):815-21; discussion 822-3.
413. Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, et al. A Nomogram to Assess Small-Intestinal Neuroendocrine Tumor ('Carcinoid') Survival. *Neuroendocrinology* 2010; 92(3):143-157.
414. Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31(30):3776-81.
415. Martin JA, Warner RR, Wisnivesky JP, et al. Improving survival prognostication of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Revised staging criteria. *Eur J Cancer* 2017; 76:197-204.
416. Wu L, Fu J, Wan L, et al. Survival outcomes and surgical intervention of small intestinal neuroendocrine tumors: a population based retrospective study. *Oncotarget* 2017; 8(3):4935-4947.
417. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312(25):1604-8.
418. 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.
419. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5(10):1502-22.