ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: «ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ. ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΣΠΥΡΙΔΩΝ Α. ΦΟΥΝΤΑΣ

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2018

POSTGRADUATE STUDY COURSE

«SURGICAL ONCOLOGY»

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

MEDICAL SCHOOL

POSTGRADUATE THESIS

SUBJECT: "NEW DATA IN THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF THE NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS. A SYSTEMATIC REVIEW"

POSTGRADUATE STUDENT

SPYRIDON A. FOUNTAS

ATHENS

NOVEMBER 2018

ΠΡΑΚΤΙΚΟ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού.. Φοιτητή.. **Σπυρίδωνος Α. Φούντα**

Εξεταστική Επιτροπή

- Γεώργιος Πολυμενέας , Επιβλέπων
- , Μέλος
- , Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ...... ης ...... 20... για την αξιολόγηση και εξέταση του. υποψηφίου Κου **Σπυρίδωνος Α. Φούντα**, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του Κου Φούντα. με τίτλο **« Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και χειρουργική θεραπεία των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος. Μια συστηματική ανασκόπηση»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους .... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).
Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ...., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ...., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους .... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «…………………….....................»

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- **Γεώργιος Πολυμενέας** , Επιβλέπων (Υπογραφή)______________________

- , Μέλος (Υπογραφή)______________________

- , Μέλος (Υπογραφή)______________________

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος αποτελούν μια κατηγορία νεοπλασιών με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που σε πάρα πολλές περιπτώσεις συνιστούν διαφοροδιαγνωστική πρόκληση. Η ορθή διαγνωστική προσέγγιση αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα καθώς καθορίζει την επιλογή της θεραπείας σε μια ιδιαίτερη, ανατομικά, περιοχή για τον χειρουργό.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η μελέτη και καταγραφή των νεοτέρων δεδομένων πάνω στη βιολογία, διάγνωση και θεραπευτική προσέγγιση των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος με ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της χειρουργικής. Οι υπόλοιπες μορφές θεραπείας δεν θα αποτελέσουν αντικείμενο αυτής της μελέτης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της ανασκόπησης θα αποτελέσει επιλεγμένη βιβλιογραφία που θα προκύψει από τη συστηματική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed και άλλων, με κριτήρια εισόδου:

1. Δεδομένα που αντιστοιχούν στην περίοδο Ιανουάριος 2012 – Σεπτέμβριος 2018
2. Αγγλική γλώσσα κατά τη δημοσίευση
3. Λέξεις κλειδιά: Νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος, νευροενδοκρινείς όγκοι

Επίσης θα συμπεριληφθούν και στοιχεία από τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN) και της European Neuroendocrine Tumor Society (ENTS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην επιλογή της θεραπείας των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος. Ο μικρός αριθμός προοπτικών μελετών, λόγο της σπανιότητας τους, δεν επιτρέπει ακόμη τη συλλογή επαρκών στοιχείων για τη βελτίωση της ταξινόμησης και της αντιμετώπισης τους. Αν και η χειρουργική παραμένει η θεραπεία εκλογής νέα δεδομένα υποστηρίζουν πως σε συγκεκριμένες περιπτώσεις η αναμονή και επιτήρηση με τακτικούς ελέγχους μπορεί να αποτελέσουν επιλογή.

Λέξεις κλειδιά: Νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος, νευροενδοκρινείς όγκοι

SUMMARY

Background

Pancreatic Neuroendocrine Tumors are a category of tumors with special characteristics that in many cases consist in a diagnostic challenge. The appropriate diagnostic workup it is highly important since determines therapeutic choices, especially for the Surgeon, in a very particular anatomic area.

Purpose

The purpose of this systematic review is to study and report recent data on biology, diagnostics and treatment of the pancreatic neuroendocrine tumors with particular interest on surgical management. The rest of the therapeutic approaches are not an object of this study.

Material and Methods

Material of this review is selected bibliography that will result from the systematic research on thedata base PubMed and others with inclusion criteria:

1. Data that correspond in a period from January 2012 till September 2018
2. English language used on publication
3. Key words: Pancreatic neuroendocrine tumors, neuroendocrine tumors

In the study will be included the current guidelines from the NationalComprehensiveCancerNetwork (NCCN) and the EuropeanNeuroendocrineTumorSociety (ENTS).

Results

Diagnosis and histology characteristics are very important when the treatment for the neuroendocrine tumors of the pancreas is chosen. The small number of prospective studies, due to their rarity, does not allow the collection of sufficient evidence in order to improve their classification and treatment. Surgery remains the cornerstone of their treatmentbut recent data are indicating that in specific cases a “wait and see” approach with regular clinical assessment may be an option.

Key words: Pancreatic neuroendocrine tumors, neuroendocrine tumors

Αφιερώσεις

Στον πατέρα μου

<u>**Ευχαριστίες**</u>

Στους Καθηγητές μου

Στην οικογένεια μου η οποία στέκει πάντοτε αρωγός κάθε προσπάθειας μου

<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u>

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή-Σκοπός-Μεθοδολογία

2. Ιστορικά και Ανατομικά Στοιχεία

3. Επιδημιολογικά Στοιχεία

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Γενετικά Χαρακτηριστικά

5. Ταξινόμηση

   5.1 Κλινική Ταξινόμηση

   5.2 Ιστολογική Ταξινόμηση

6. Σταδιοποίηση

7. Συμπτωματολογία και Κλινικά σύνδρομα

8. Διάγνωση

   8.1 Βιοχημική Διάγνωση

   8.2 Απεικονιστική Διάγνωση

      8.2.1 Μορφολογική Απεικόνιση

      8.2.2 Λειτουργική Απεικόνιση

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (Συνέχεια)

9. Θεραπεία

9.1 Αναμονή και Επιτήρηση

9.2 Χειρουργική Θεραπεία

9.2.1 Χειρουργική Αντιμετώπιση Μη-Εκκριτικών Όγκων

9.2.2 Προεγχειρητική Προετοιμασία στους Εκκριτικούς Όγκους

9.2.3 Χειρουργική Αντιμετώπιση Εκκριτικών Όγκων

9.2.3.1 Ινσουλίνωμα

9.2.3.2 Γαστρίνωμα

9.2.3.3 Άλλοι Εκκριτικοί Όγκοι

9.2.4 Χειρουργική Θεραπεία στα Πλαίσια MEN-1

9.2.5 Λαπαροσκοπική Προσέγγιση

9.2.6 Χειρουργική Αντιμετώπιση Τοπικά Προχωρημένης Νόσου

9.2.7 Χειρουργική Αντιμετώπιση Ηπατικών Μεταστάσεων

9.2.8 Λεμφαδενική Δειγματοληψία

10. Παρακολούθηση (Follow-up)

11. Συμπεράσματα

12. Βιβλιογραφία

13. Παράρτημα-1

14. Παράρτημα-2

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή-Σκοπός-Μεθοδολογία

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (panNETs), παλαιότερα γνωστοί ως «όγκοι/ καρκινώματα των νησιδίων» ή «ενδοκρινικά νεοπλάσματα», αποτελούν υπότυπο των γαστρεντερο-παγκρεατικών όγκων (GEP-NETs).[1] Παρουσιάζουν συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον ως αντικείμενο μελέτης της Χειρουργικής Ογκολογίας δεδομένης και της ολοένα αυξανόμενης συχνότητας τους τις τελευταίες δεκαετίες.

Λόγω του μικρού αριθμού των νευροενδοκρινικών όγκων (NETs) , γενικότερα, και της, συχνά, αργής εξέλιξης τους δημιουργούνται εμπόδια στην ανάπτυξη προοπτικών μελετών με αποτέλεσμα την έλλειψη αξιόπιστων στοιχείων. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον πολυμορφισμό τους και τη βιολογική τους συμπεριφορά, καθιστούν τη δημιουργία μιας ξεκάθαρης ταξινόμησης και κατ’επέκταση ενός διαγνωστικού και θεραπευτικού αλγορίθμου, δύσκολη. Οι δυσκολίες αυτές αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στη περίπτωση του παγκρέατος λόγω της ανατομίας του οργάνου καθώς και των διαφοροδιάγνωστικων προβλημάτων που μπορούν να προκύψουν με το αδενοκαρκίνωμα.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει τα νεότερα δεδομένα πάνω στη διάγνωση και χειρουργική θεραπεία των panNETs. Επίσης, σε μικρότερο βαθμό, θα αναφερθούν τα τελευταία στοιχεία που αφορούν στην ταξινόμηση και το γενετικό τους προφίλ. Η αντιμετώπιση των μικτών νεοπλασιών καθώς και φαρμακευτική επικουρική ή παρηγορητική θεραπεία δεν θα αποτελέσουν αντικείμενο της μελέτης. Η βιβλιογραφία που επιλέχθηκε αναφέρεται στην χρονική περίοδο 01/2012-09/2018, αφορά ενήλικες και είναι γραμμένη στην Αγγλική γλώσσα. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) και της ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society).

2. Ιστορικά και Ανατομικά στοιχεία

Αρχικά, οι νευροενδοκρινείς όγκοι, περιγράφηκαν σαν οντότητα το 1888 από τον Lubarsch όταν τους παρατήρησε ως νεκροτομικό εύρημα. Ο πρώτος όρος που χρησιμοποιήθηκε για να χαρακτηρίσει τους όγκους αυτούς, γενικότερα, ήταν «καρκινοειδές» από τον Siegfried Oberndorfer στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Μ’αυτό τον όρο ήθελε να περιγράψει μορφολογικά άτυπους όγκους του λεπτού εντέρου με λιγότερο επιθετική συμπεριφορά από τα αδενοκαρκινώματα οι οποίοι περιείχαν αργυρόφιλα κύτταρα.[2]

Το 1928 οι Gosset και Mansson χρησιμοποιούν τον όρο NETs (Neuroendocrine Tumors) για τα καρκινοειδή βασιζόμενοι στην ιδιότητα τους να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν αμίνες.[2] Σε αυτή την ιδιότητα τους στηρίχτηκε και η ονομασία APUDoma (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).[1] Το 1963 οι Williams και Sandler ταξινόμησαν τα καρκινοειδή με βάση την εμβρυολογική προέλευση των διαφόρων τμημάτων του γαστρεντερικού σε εκείνα του προσθίου, μέσου και οπισθίου εντέρου.[2]

Ήταν το 1935 όταν περιγράφτηκε για πρώτη φορά η συμπτωματολογία του ινσουλινώματος ενώ το 1955 συσχετίστηκαν τα συμπτώματα του συνδρόμου Zollinger-Ellison με νεόπλασμα του παγκρέατος.[3] Οι Verner και Morisson περιέγραψαν το 1958 το σύνδρομο που συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου (Vasoactive Intestinal Peptide- VIP).[3]

Διαφοροποιούνται από τα GEP-NETs που αποκαλούνται καρκινοειδή με βάση το είδος της ορμόνης που εκκρίνουν. Ο όρος «καρκινοειδές» παραμένει και αναφέρεται πλέον στους όγκους που παράγουν σεροτονίνη και είναι υπεύθυνα για το γνωστό «σύνδρομο του καρκινοειδούς».[4]

Τα νευροενδοκρινή κύτταρα κατανέμονται στο σώμα είτε μεμονωμένα στα πλαίσια των βλεννογόνων, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού, είτε σχηματίζοντας όργανα ή ομάδες κυττάρων με ενδοκρινή λειτουργία όπως η υπόφυση, οι παραθυρεοειδείς , τα παγκρεατικά νησίδια (νησίδια του Langerhans) και τα παραγάγγλια.[5] Πιστεύεται ότι προέρχονται είτε από το νευροεκτόδερμα και αποικίζουν τα παραγάγγλια, επινεφρίδια και οσφρητικό βλεννογόνο είτε από τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού, των βρόγχων, των παραθυρεοειδών, των παγκρεατικών νησιδίων κ.α. Τα κύτταρα από τα οποία, εν δυνάμει, προέρχονται τα επιθηλιακά νευροενδοκρινή κύτταρα είναι πολυδύναμα κύτταρα υφαντές στα πλαίσια του βλεννογόνου και του αδενικού επιθηλίου.[5]

3. Επιδημιολογικά Στοιχεία

Οι panNETs αποτελούν μόνο το 1-2% των παγκρεατικών νεοπλασιών και το 7% όλων των GEP-NETs ενώ είναι το δεύτερο πιο κοινό επιθηλιακό νεόπλασμα του παγκρέατος μετά το αδενοκαρκίνωμα.[6]

Η συχνότητα τους αυξάνει τα τελευταία χρόνια.[4,7] Το γεγονός αυτό φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικό και αποδίδεται στον γηράσκοντα πληθυσμό, στις εξελίξεις στο χώρο της απεικονιστικής και ενδοσκοπικής διάγνωσης, στον υψηλότερο δείκτη κλινικής υποψίας καθώς και στην πιο εύκολη πρόσβαση στις δομές υγείας.[8,7] Με βάση τα δεδομένα του SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) το 2015 η συχνότητα τους ήταν 0,32/ 100.000/ έτος. Η συχνότητα αυξάνει εάν υπολογιστούν και τα τυχαία νεκροτομικά ευρήματα που κυμαίνονται σε ένα ποσοστό από 1-10%.[9] Το ανδρικό φύλλο φαίνεται να νοσεί περισσότερο με τη συχνότητα να αυξάνει την 5^{η} δεκαετία και να κορυφώνεται την 8^{η} με μέση ηλικία εμφάνισης τα 60έτη.[4,10] Επίσης πιο συχνά παρουσιάζονται στους αφροαμερικανούς σε σύγκριση με τη καυκάσια φυλή. Ως παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί το κάπνισμα, ο υψηλός δείκτης μάζας/ σώματος (BMI) και το θετικό οικογενειακό ιστορικό.[11]

Οι περισσότεροι panNETs είναι σποραδικοί ωστόσο εκδηλώνονται και στα πλαίσια γεννετικών συνδρόμων όπως το MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasms-1), το σύνδρομο Von Hipple-Lindau (VHL), τη Νευροινωμάτωση τύπου Ι (Von Recklinghausen's disease- NF1) και την Οζώδη σκλήρυνση (TSC).[12,4] Η συχνότητα τους κυμαίνεται από 75-100% στα πλάισια του MEN-1 και στο 11-17% στο σύνδρομο VHL.[10] Το ινσουλίνωμα εμφανίζεται νωρίτερα από ότι το γαστρίνωμα σε ασθενείς με MEN-1 και το 20% πριν την ηλικία των 20 ετών.[13] Σύμφωνα με το SEER, το 60%-90% των panNETs αφορά τις μη-εκκριτικές μορφές.[14]

Το 60% φέρει λεμφαδενικές και το 30% ηπατικές μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης.[4] Η συνολική επιβίωση είναι 99 μήνες ενώ η πενταετής επιβίωση εκτιμάται στο 60-100% για τοπική, στο 40% για περιοχική και στο 25% για μεταστατική νόσο. Τα ποσοστά αυτά εξαρτώνται σημαντικά και από την αντιμετώπιση των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς με την πενταετή επιβίωση σε μεταστατική νόσο να είναι σημαντικά μεγαλύτερη.[4]

Από τους panNETS έχει αναφερθεί πως μόνο το 1% παράγει σεροτονίνη.[4]

<u>Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>

<u>4. Γενετικά Χαρακτηριστικά</u>

Μελέτες ευρείας κλίμακας βοήθησαν στην ανεύρεση βασικών διαφορών επί του γενετικού προφίλ, ιδιαίτερα ανάμεσα σε όγκους με υψηλή (panNETs) και χαμηλή (panNECs) διαφοροποίηση, παρέχοντας πληροφορίες για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων.[4,12]

Συγκεκριμένα, όσων αφορά στους καλώς διαφοροποιημένους όγκους, στο 35% με 44% έχει παρατηρηθεί απενεργοποίηση με σωματική μετάλλαξη στο MEN1 ογκοκατασταλτικό γονίδιο.[12,4] Αν και αρχικά μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν στα πλαίσια των οικογενών εντούτοις διαπιστώθηκε η παρουσία τους και σε περιπτώσεις σποραδικών και άλλων κληρονομικών panNETs εκτός του συνδρόμου MEN-1.[12] Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη μενίνη συμμετέχει στην αναδόμηση της χρωματίνης και συγκεκριμένα στη μετάβαση G1/S του κυτταρικού κύκλου.[12,1,15]

Σωματικού τύπου μεταλλάξεις στα ATRX (α Thalassemia/ Mental Retardation Syndrome X-linked) και DAXX (Death-Domain Associated Protein) γονίδια διαπιστώθηκαν στο 18% και 25% των περιπτώσεων αντίστοιχα.[12,16,17] Συνήθως δεν υπεισέρχονται στον ίδιο όγκο γεγονός που δείχνει τον κοινό μηχανισμό λειτουργίας. Συγκεκριμένα, καθορίζουν την αναδόμηση της χρωματίνης στα τελομερή καθώς δίνουν ένα φαινότυπο γνωστό ως ALT (Alternative Lengthening of Telomers).[12,3,15] (Παράρτημα 1-Πίνακας 3)

Επίσης έχουν παρατηρηθεί σωματικές μεταλλάξεις που αφορούν στην οδό του mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) στο 18% των ασθενών. Υπεισέρχονται στο 7% του συνδρόμου PTEN, στο 9% του TSC2 και στο 1% του PIK3CA.[12,3] Οδηγούν σε μη φυσιολογική έκφραση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης και στην υπερέκφραση του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Η ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων είναι πολύ σημαντική διότι σχετίζονται με την χρήση των αναστολέων mTOR κατά την θεραπευτική προσέγγιση.[12,3]

Γενικότερα οι μεταλλάξεις απενεργοποίησης στο MEN1 και στο DAXX ευνοούν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό λόγω μη επιδιόρθωσης του DNA ενώ στο ATRX και mTOR οδηγούν στην αποδιαφοροποίηση, διήθηση και μετάσταση.[4]

Στους panNECs αντιθέτως, διαπιστώθηκε διαφορετικό γενετικό προφίλ. Στην περίπτωση τους η ανοσοιστοχημεία έδειξε μεταλλάξεις στα p53 και Rb γονίδια στο 95% και 74% των περιπτώσεων αντίστοιχα ενώ στο 74% υπάρχει υπερέκφραση της πρωτεΐνης Bcl-2.[12,15,18] Παρόμοιο γενετικό προφίλ ανιχνεύεται και στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα γεγονός που καταδεικνύει τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νεοπλασιών.[12]

Τέλος πρέπει να σημειωθεί πως οι panNECs παρουσιάζουν χαμηλή επικράτηση μεταλλάξεων K-RAS γεγονός που τα διαφοροποιεί από το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα των πόρων.[12,4]

5 Ταξινόμηση

5.1 Κλινική Ταξινόμηση (Παράρτημα 2- Πίνακας 6)

Οι panNETs μπορούν να διακριθούν σε μη-εκκριτικούς (μη-λειτουργικοί) και σε εκκριτικούς (λειτουργικοί) με βάση την έκκριση ή όχι ορμονών με κλινική σημασία.[19] Οι μη-εκκριτικοί αποτελούν το 60%-90% όλων των panNETs και συνήθως η διάγνωση τους είναι καθυστερημένη και με την παρουσία μεταστάσεων λόγω της αργή εξέλιξης και της ήπιας συμπτωματολογίας.[13]

Οι λειτουργικοί panNETs διακρίνονται με βάση το είδος της ορμόνης που εκκρίνεται. Συγκεκριμένα, το 70% είναι ινσουλινώματα εκ των οποίων το 10% σχετίζεται με το σύνδρομο MEN-1, το 15% αφορά σε γλυκαγονώματα, το 10% είναι γαστρινώματα και σωματοστατινώματα ενώ το υπόλοιπο ποσοστό περιλαμβάνει το VIPoma, το χολοκυστοκινίνωμα (CCKoma) κ.α.[20] Το 70% των γαστρινωμάτων είναι σποραδικά.[21] Το 10% των ινσουλινωμάτων σχετίζεται με μεταστάσεις ενώ το 80-90% των γαστρινωμάτων και των σωματοστατινωμάτων έχουν σχετικά υψηλό μεταστατικό δυναμικό.[19]

Όπως προαναφέρθηκε διακρίνονται σε σποραδικούς και σε εκείνους που σχετίζονται με γεννετικά σύνδρομα όπως το MEN-1, η νευροινωμάτωση τύπου 1 (NF-1), το σύνδρομο Von Hipple-Lindau και η οζώδης σκλήρυνση. Στους ασθενείς με MEN-1 οι πιο συχνοί panNETs είναι το γαστρίνωμα (29%) ακολουθούμενο από το ινσουλίνωμα (22%). Στο πάγκρεας των ασθενών αυτών έχουν παρατηρηθεί πολλές πρόδρομες βλάβες όπως μικροαδενώματα και νησιδιακή υπερπλασία και δυσπλασία.[22,23] Οι μη-εκκριτικοί αποτελούν το 29% των panNETs στα πλαίσια του MEN-1.[23] Στην περίπτωση του NF-1 το πιο συχνό είναι το σωματοστατίνωμα ενώ στο σύνδρομο VHL οι panNETs με διαυγή κύτταρα.[22] Οι όγκοι που σχετίζονται με τα γεννετικά σύνδρομα συνήθως είναι πολυεστιακοί.[19] Το ινσουλίνωμα είναι συνήθως πολλαπλό κατανέμεται σε όλο το παγκρεατικό παρέγχυμα και εμφανίζεται νωρίτερα από ότι στις σποραδικές μορφές του.[20]

5.2 Ιστολογική Ταξινόμηση

Η δημιουργία ενός οργανωμένου συστήματος ταξινόμησης καθίσταται δύσκολη λόγω της σημαντικής ετερογένειας στη βιολογική συμπεριφορά των NETs. Επανάσταση στην ταξινόμηση τους έφερε αρχικά το 1995 η ταξινόμηση του Μονάχου.[5] Πάνω σε αυτή ο WHO (World Health Organization) ξεκίνησε μια προσπάθεια κατηγοριοποίησης που κατέληξε στην ταξινόμηση του 2017.[5] Ως οδηγοί ταξινόμησης χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες ιστολογικές παράμετροι των νευροενδοκρινών όγκων και κυρίως ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 μαζί με τον ρυθμό μιτώσεων.[15]

Με βάση το ρυθμό μιτώσεων χωρίζονται σε τρείς κατηγορίες: χαμηλού βαθμού (G1) με μιτώσεις < ή ίσες με 2/10 HPF (High Power Field), ενδιάμεσου βαθμού (G2) με μιτώσεις 2-20/10 HPF και υψηλού βαθμού (G3) με μιτώσεις > 20/10 HPF.[4,22]

Η πρωτεΐνη Ki-67 είναι ένα πυρηνικό αντιγόνο και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο κατά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό παρουσιάζοντας ποσοτικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας , με βάση το Ki-67, το 2010 κατέτασσε ως grade 1 τα NETs με Ki-67 <3%, ως grade 2 εκείνα με Ki-67 μεταξύ 3% και 20% και ως grade 3 όταν είναι >20%.[5] Όσων αφορά στη διαφοροποίηση τα grade 1 και 2 αφορούσαν στους όγκους με καλή διαφοροποίηση ενώ το grade 3 στα χαμηλής διαφοροποίησης NECs (Neuroendocrine Carcinomas). Οι grade 1 και grade 2 αποτελούν εώς και το 84% των περιπτώσεων ενώ οι grade 3 το 6%-8%.[15] Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα μπορούν ακόμη να διακριθούν ανάλογα με την κυτταρική τους μορφολογία σε χαμηλής διαφοροποίησης με μικρά και μεγάλα κύτταρα. [18,5]

Αν και αυτή η ταξινόμηση δείχνει πως υπάρχει βιολογική συνέχεια μεταξύ των G1, G2 NETs και των G3 NECs και πως ο βαθμός καθορίζεται από το ρυθμό πολλαπλασιασμού νέα δεδομένα ήρθαν να αλλάξουν αυτή τη θεώρηση στους panNETs.[15,24]

Συγκεκριμένα φαίνεται πως οι όγκοι που με βάση τους δείκτες πολλαπλασιασμού εμπίπτουν στην κατηγορία G3 παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη διαφοροποίηση. Στο βαθμό αυτό περιλαμβάνονται όγκοι με υψηλή (panNETs) και χαμηλή διαφοροποίηση (panNECs) που πρέπει να διαχωρίζονται ως νεοπλασματική οντότητα. Έμμεση επιβεβαίωση αποτελεί η απενεργοποίηση των οδών που ελέγχονται από το p53 και το Rb/p16 που παρατηρείται στους panNECs ενώ δεν εμφανίζεται στους καλής διαφοροποίησης panNETs.[15,18]

Μία ακόμη διαπίστωση που θα μπορούσε να ενισχύσει αυτή τη νέα κατηγοριοποίηση είναι πως ο μιτωτικός δείκτης των καλώς διαφοροποιημένων G3 εμπίπτει συνήθως στο φάσμα των panNETS βαθμού G2.[15]

Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα πως η κατηγορία G3 έπρεπε να χωριστεί σε δύο υποκατηγορίες. Στους καλώς διαφοροποιημένους G3 panNETS με δείκτη Ki-67 που κυμαίνεται στο 40% και στα χαμηλής διαφοροποίησης panNECs στα οποία φτάνει το 70%. Η διαφορά αυτή αντανακλάται και στα διαφορετικά ποσοστά επιβίωσης.[18,24] (Παράρτημα 2- Πίνακας 4)

Η νέα ταξινόμηση που περιλαμβάνει την κατηγορία των G3 panNETs είναι κλινικά σημαντική. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με τους χαμηλής διαφοροποίησης panNECs, δείχνουν πτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα ενώ έχουν εξαιρετική ανταπόκριση στη χειρουργική εκτομή , όταν πρόκειται για εξαιρέσιμη νόσο. Καλή ανταπόκριση έχουν και στα ανάλογα της σωματοστατίνης, το everolimus, τη σουνιτινίμπη και την τεμοζολαμίδη όταν πρόκειται για μεταστατική νόσο.[5]

Συμπερασματικά η έως τώρα μελέτη δείχνει πως οι panNETs με Grade 2 μιτωτικό δείκτη και Grade 3 δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 με καλή διαφοροποίηση πρέπει να διαχωρίζονται από τους χαμηλής διαφοροποίησης panNECs.[18,15] Υπό το φώς των νέων δεδομένων ο WHO προχώρησε το 2017 στην τροποποίηση της ταξινόμησης των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος για να συμπεριλάβει τη διαφοροποίηση των G3 panNETs από τους G3 panNECs .[4,18,25] (Παράρτημα 2- Πίνακας 5)

Πολλές μελέτες ασχολούνται με τον καθορισμό των ακριβών ορίων των τιμών του δείκτη Ki-67 που θα μπορούσε να δώσει μια περισσότερο αναλυτική ταξινόμηση των όγκων αυτών συνδυάζοντας μορφολογία και βιολογική συμπεριφορά προς την κατεύθυνση της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης.[25]

Η μελέτη “Nordic NEC study”,για παράδειγμα, έδειξε πως η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη που χρησιμοποιείται στην θεραπευτική προσέγγιση των χαμηλής διαφοροποίησης panNECs είναι διαφορετική ανάλογα με την τιμή του Ki-67. Συγκεκριμένα οι όγκοι με τιμή <55% ανταποκρινόταν λιγότερο σε σχέση με εκείνους με τιμή> ή ίση του 55%.[26]

Οι μελέτες έδειξαν πως, οι panNECs με μικρά ή μεγάλα κύτταρα αν και δεν αποτελούν με τα έως τώρα στοιχεία ξεχωριστή οντότητα συχνά διαφέρουν ως προς το ρυθμό πολλαπλασιασμού (συνήθως ο υπότυπος με μεγάλα κύτταρα έχει μικρότερο δείκτη Ki-67) και ως προς την σχέση τους με μη νευροενδοκρινή στοιχεία όπως το αδενοκαρκίνωμα.[5]

Στην ταξινόμηση των panNECs περιλαμβάνονται και τα μικτά καρκινώματα (μικτό αδενονευροενδικρινές καρκίνωμα). Ως τέτοιο χαρακτηρίζεται το καρκίνωμα του οποίου ο συντελεστής που σχηματίζει αδένια ξεπερνά το 30%.[5] Επίσης, για να χαρακτηριστεί ένα καρκίνωμα νευροενδοκρινές θα πρέπει το νευροενδοκρινές στοιχείο να ξεπερνά το 30% ειδάλλως χαρακτηρίζεται αδενοκαρκίνωμα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση.[5,27]

Όπως βλέπουμε υπάρχει η άποψη της διχοτόμησης των παγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων σε καλώς διαφοροποιημένους panNETs και χαμηλής διαφοροποίησης panNECs. Στη βάση αυτής της διχοτόμησης υπάρχει η θεωρία της προέλευσης από διαφορετικά προγονικά κύτταρα. Έτσι οι panNETs προέρχονται από προγονικά κύτταρα προγραμματισμένα για καθορισμένη ορμονο-εκκριτική λειτουργία (συγκεκριμένο είδος ορμόνης) ενώ οι panNECs πιθανότατα από πολυδύναμα κύτταρα με νευροενδοκρινή προσανατολισμό.[5]

6 Σταδιοποίηση

Χρησιμοποιείται η σταδιοποίηση του AJCC (American Joint Committee on Cancer-8th Edition) με βάση το σύστημα TNM (Παράρτημα 1-Πινακάς 1) και εκείνη της European Neuroendocrine Tumor Society (Παράρτημα 1- Πίνακας 2).

7 Συμπτωματολογία και Κλινικά Σύνδρομα (Παράρτημα 2- Πίνακας 6)

Οι panNETs, όπως και όλα οι NETs, αρχικά δεν παρουσιάζουν έντονη ή ειδική συμπτωματολογία ενώ όταν αυτή προκύπτει σχετίζεται με την εντόπιση, το μέγεθος ή/ και το μεταστατικό φορτίο.[4]

Όσων αφορά στους μη-εκκριτικούς όγκους συχνά εκκρίνουν πεπτίδια όπως χρωμογρανίνη Α και Β, το παγκρεατικό πεπτίδιο (PP) και τη μοτιλίνη τα οποία , όμως, δεν προκαλούν ειδικά συμπτώματα. Τα ειδικά συμπτώματα έρχονται με την έκκριση των ειδικών ορμονών από τους εκκριτικούς όγκους.[4]

Στο ινσουλίνωμα, η υπερέκκριση ινσουλίνης οδηγεί σε συμπτώματα υπογλυκαιμίας, νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων και υποκαλιαιμίας μιας και η ινσουλίνη μετακινεί το K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο.[3,2] Η παρουσία υπογλυκαιμίας, νευρολογικών συμπτωμάτων (συγχυτικά φαινόμενα και διαταραχές συμπεριφοράς) καθώς και η αναστροφή τους με τη λήψη τροφής είναι γνωστή ως «τριάδα του Whipple».[3,20]

Το γαστρίνωμα που συναντάται συνήθως σε ηλικιωμένους άνδρες, είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο Zollinger-Ellison με σοβαρού βαθμού πεπτικά έλκη και διάρροια από την υπερέκκριση γαστρίνης. Το 25% των περιπτώσεων του γαστρινώματος εμπίπτει στα πλαίσια του συνδρόμου MEN-1.[19,3]

Η αυτόνομη υπερέκκριση VIP (VIPomas) οδηγεί σε ένα σύνδρομο, το οποίο αρχικά είχε περιγραφεί από τον Verner και Morisson το 1958. Χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, υδαρή διάρροια και αχλωρυδρία. Και τα VIPomas μπορούν να σχετίζονται με το σύνδρομο MEN-1.[3]

Το γλυκαγόνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο και χαρακτηρίζεται από ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τα 4 D's: diabetes, dermatitis (necrolytic migratory erythema), deep vein thrombosis and depression (Διαβήτης, δερματίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και κατάθλιψη) και στα τελικά στάδια και την καχεξία. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση προκύπτει ως αποτέλεσμα των διαταραχών της πηκτικότητας που περιγράφονται στο γλυκαγόνωμα.[2]

Τέλος το σωματοστατίνωμα που παράγει την ανασταλτική για τις εκκρίσεις του παγκρέατος, των χοληφόρων, του στομάχου και του εντέρου, σωματοστατίνη, χαρακτηρίζεται από την τριάδα: χολολιθίαση, υπεργλυκαιμία και στεατόρροια.[2]

8 Διάγνωση

8.1 Βιοχημική Διάγνωση

Βιοχημικά ο καθορισμός των νεοπλασιών αυτών ως προς την νευροενδοκρινή τους προέλευση (NETs) οφείλεται στην ανοσοιστοχημική θετικότητα στη συναπτοφυσίνη και στη χρωμογρανίνη Α.[14] Οι πρωτείνες αυτές εντοπίζονται στις μεμβράνες των κυτταροπλασματικών κοκκίων των νευροενδοκρινικών κυττάρων.[5] Η συναπτοφυσίνη , έχει παρατηρηθεί πως, παρουσιάζει μεγαλύτερη θετικότητα στα νευροενδοκρινικά καρκινώματα.[5] Η ευαισθησία της χρωμογρανίνης Α φτάνει το 67,9% ενώ η ειδικότητα το 85,7%.[3]

Η βιοχημική ανάλυση παίζει σημαντικό ρόλο ως μέρος της διάγνωσης των λειτουργικών νευροενδοκρινών όγκων και ιδιαίτερα των παγκρεατικών. Η διενέργεια και το είδος της εξαρτάται έτσι κατά πολύ από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ορμονική υπερέκκριση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, βοηθά διεγχειρητικά στην εκτίμηση της επάρκειας της χειρουργικής θεραπείας (δοκιμασίες πρόκλησης) καθώς επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στα πλαίσια της επιτήρησης για υποτροπής της νόσου. Οι panNETs μπορούν να εκκρίνουν και άλλες ορμόνες πέραν της κύριας. Αυτό γίνεται καθώς μπορούν να φέρουν κοκκία που περιέχουν διάφορες ορμόνες τις οποίες εκκρίνουν σε διαφορετικές στιγμές στην πορεία της νόσου επηρεάζοντας έτσι και τη συμπτωματολογία.[3]

Ο ορμονικός έλεγχος ρουτίνας σε μη συμπτωματικούς ασθενείς δεν κρίνεται απαραίτητος.[19] Οι μη λειτουργικοί όγκοι δεν δίνουν συμπτώματα από ορμονική υπερέκκριση όμως σε ανοσοιστοχημικούς ελέγχους μπορεί να βρεθούν θετικοί για παραγωγή ορμονών. Οι ορμόνες αυτές μπορεί να παράγονται αλλά δεν εκκρίνονται, να είναι κλινικά αδρανείς (π.χ. παγκρεατικό πολυπεπτίδιο-PP) ή να μην έχουν επαρκή συγκέντρωση στο πλάσμα για να εκδηλωθεί η αντίστοιχη συμπτωματολογία.[14] Έτσι οι μη-εκκριτικοί panNETs μπορούν να ελεγχθούν, κατά περίπτωση, με την ανίχνευση συνήθως του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP) και της χρωμογρανίνης Α. Η ευαισθησία του ελέγχου την χρωμογρανίνης Α και του PP μαζί στη διάγνωση φτάνει το 90%.[14] Η χρωμογρανίνη Α παρατηρείται αυξημένη στους καλώς διαφοροποιημένους όγκους σε αντίθεση με τα καρκινώματα στα οποία αυξάνει η ενολάση-ειδική για τους νευρώνες (Neuron Specific Enolase- NSE) μαζί με την συναπτοφυσίνη.[28]

Στο ινσουλίνωμα πραγματοποιείται έλεγχος κατά τη διάρκεια νηστείας στις 48 και 72 ώρες. Ελέγχονται η ινσουλίνη, η γλυκόζη, η προ-ινσουλίνη και το C-πεπτίδιο. Συνήθως ο λόγος της ινσουλίνης προς τη γλυκόζη πλάσματος μετά τις πρώτες 48 ώρες είναι διαγνωστικός.[29] Το 91% των ασθενών με ινσουλίνωμα θα παρουσιάσουν συμπτώματα στο ίδιο χρονικό διάστημα.[3] Με βάση την US Endocrine Society, ο ενδογενής υπερινσουλινισμός τεκμηριώνεται από τα συμπτώματα και εργαστηριακά εάν η γλυκόζη <55 mg/ dl, η ινσουλίνη >3 μU/ ml, το C- πεπτίδιο > 0,6 ng/ dl και η προ-ινσουλίνη > ή ίση με 5 pmol/ l.[13,3]

Τα υψηλά επίπεδα γαστρίνης πλάσματος κατά τη νηστεία συνήθως επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του γαστρινώματος. Συγκεκριμένα η τιμή της γαστρίνης πρέπει να είναι μεγαλύτερη από το δεκαπλάσιο φυσιολογικό όριο και το pH στομάχου <2.[13] Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιείται συμπληρωματικά και η διαδικασία πρόκλησης υπεργαστριναιμίας με τη χρήση σεκρετίνης .[13,2,29] Αναφέρεται πως το 40% των ασθενών που πραγματοποιεί μόνο τον έλεγχο της γαστριναιμίας παραμένει αδιάγνωστο. Τελευταία βρίσκεται σε στάδιο δοκιμής η πραγματοποίηση πρόκλησης υπεργαστριναιμίας με τη χρήση γλυκαγόνης ως εναλλακτική στην έλλειψη σεκρετίνης. Η λήψη αναστολέων της αντλίας πρωτονίων πρέπει να διακόπτεται προ του βιοχημικού ελέγχου για γαστρίνωμα και ιδανικά να αντικαθίσταται από αποκλειστές ισταμίνης τύπου 2 (H_2 blockers).[13]

Στα πλαίσια του MEN-1 ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός με υπερασβαιστιαιμία μπορεί να προκαλέσει , δευτερογενώς, υπεργαστριναιμία εμποδίζοντας έτσι τη διάγνωση του γαστρινώματος. Αυτός είναι και ο λόγος που ο υπερπαραθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται πρώτος.[3] Άξια αναφοράς είναι και η περίπτωση ασθενών με συμπτώματα του συνδρόμου Zollinger-Ellison, φυσιολογικά επίπεδα γαστρίνης πλάσματος και αρνητική δοκιμασία πρόκλησης με σεκρετίνη. Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν πως οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται για χολοκυστοκινίνωμα.[13]

8.2 Απεικονιστική Διάγνωση

Η ακτινολογική απεικόνιση έχει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης καθώς και στην παρακολούθηση των panNETs.[30] Μάλιστα παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες λόγω της εντόπισης, του μεγέθους, του πολυμορφισμού τους και του γεγονότος ότι, λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης, παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η τεχνολογικές εξελίξεις των τελευταίων δεκαετιών στον τομέα της ακτινολογίας και της πυρηνικής ιατρικής βοήθησε σημαντικά. Ιδιαίτερα στη διάγνωση των μη λειτουργικών όγκων οι οποίοι, σε αντίθεση με τους λειτουργικούς στερούνται καθορισμένου κλινικού και εργαστηριακού προφίλ.[31]

Οι τεχνικές απεικόνισης μπορούν να διακριθούν σε τεχνικές μορφολογικής και τεχνικές μοριακής απεικόνισης.

8.2.1 Μορφολογική απεικόνιση

Όσων αφορά τις πρώτες σε αρχικό επίπεδο η απεικονιστική προσέγγιση μπορεί να γίνει με τη χρήση του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος. Η ευρεία διαθεσιμότητα του, το χαμηλό κόστος, η επαναληψημότητα και η απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας το καθιστά εύκολη εξέταση.[31] Ωστόσο η ευαισθησία της για τους GEP-NETs, συνολικά, κυμαίνεται στο 13-27%. [6,31] Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την εξάρτηση από τον χειριστή και την ανατομία της περιοχής δεν την καθιστά αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης των panNETs. Τελευταία με τη χρήση ενδοφλεβίου σκιαγραφικού (Contrast Enhanced Ultrasonography-CEUS) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση ηπατικών μεταστάσεων εώς και <0,5cm καθώς και στη λήψη διαδερμικών βιοψιών.[30,31] Επίσης η χρήση των σκιαγραφικών μέσων βοηθά στο χαρακτηρισμό των panNETs καθώς πρόκειται για όγκους με υψηλή αγγείωση σε αντίθεση με το αδενοκαρκίνωμα.[6]

Με την εξέλιξη της ενδοσκόπησης προστέθηκε στη διαγνωστικές μεθόδους και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS-Endoscopic Ultrasound). Πρόκειται για την πλέον ευαίσθητη μέθοδο διάγνωσης των panNETs αν και ακόμη δεν είναι διαθέσιμη σε ευρεία κλίμακα.[30] Χρησιμοποιεί κεφαλή υψηλότερης συχνότητας (7.5-12 MHz) και παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα στο 87% και 98% αντίστοιχα.[30,32] Το ποσοστό εντόπισης όγκων εντοπιζόμενων στο δωδεκαδάκτυλο κυμαίνεται από 45-60%.[31] Επίσης έχει παρατηρηθεί πως η αποτελεσματικότητα της αλλάζει ανάλογα και με την περιοχή του παγκρέατος που διερευνάται όντας μεγαλύτερη στην κεφαλή και μικρότερη πηγαίνοντας προς την ουρά.[19,6] Υπολογίζεται πως εντοπίζει περίπου το 82% των όγκων.[19] Οι panNETs συνήθως παρουσιάζονται ως μικρές ομοιόμορφες υποηχογενείς βλάβες με υπερηχογενές όριο. Σπανιότερα μπορεί να παρουσιάζουν ανομοιογένεια με κυστικά στοιχεία και αποτιτανώσεις οφειλόμενα σε νέκρωση ή αιμορραγία.[31] Ιδιαίτερη διαγνωστική πρόκληση είναι και η αναγνώριση των , συχνά πολλαπλών και μικρών, όγκων στα πλαίσια του συνδρόμου MEN-1 όπου και πάλι όμως πλεονεκτεί σε σχέση σε σχέση με το διακοιλιακό US και τη CT.[31,19] Ένα άλλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η δυνατότητα λήψης υλικού για κυτταρολογική εξέταση (FNA) τόσο από τον όγκο όσο και από ύποπτους λεμφαδένες.[15,6] Παραμένει, ωστόσο, μία παρεμβατική εξέταση που εξαρτάται από την ικανότητα του χειριστή. Η διαγνωστική ακρίβεια της FNA είναι ιδιαίτερα χαμηλή και κυμαίνεται από 40-47% με υποεκτίμηση του ιστολογικού βαθμού.[6] Τέλος πολύτιμη είναι η βοήθεια του EUS στο καθορισμό της ακριβούς θέσης του όγκου, τη σχέση του με μεγάλες αγγειακές δομές και τον παγκρεατικό πόρο που θα χρησιμεύσει στον θεραπευτικό σχεδιασμό.

Τις ίδιες πληροφορίες με μεγαλύτερη ακρίβεια μπορεί να τις δώσει και το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα όταν γίνεται από έμπειρα χέρια. Η χρήση του αυξάνεται συνεχώς καθώς είναι μια μέθοδος με μεγάλη διαθεσιμότητα, χωρίς χρήση ακτινοβολίας και οικονομική Σε αυτή την περίπτωση η θεραπευτική αντιμετώπιση βρίσκεται σε εξέλιξη οπότε η συμβολή του έχει να κάνει με την ακριβή εντόπιση μη ψηλαφητών όγκων καθώς και εκείνων που ενδεχομένως να μην απεικονίστηκαν με τις άλλες μεθόδους.[33,31] Ακόμη βοήθησε σημαντικά στην ελάττωση των δοκιμασιών πρόκλησης και διαφόρων τυφλών παγκρεατεκτομών μειώνοντας, με αυτό τον τρόπο, το χειρουργικό χρόνο και τις επιπλοκές. Έχει υπολογιστεί πως ο συνδυασμός με την χειρουργική διερεύνηση (ψηλάφηση) επιτρέπει την ανίχνευση περισσότερο από το 90% έως και το 100% των ινσουλινωμάτων.[20]

Η καταλληλότερη απεικονιστική μορφολογική μέθοδος στον διαγνωστικό αλγόριθμο των panNETs είναι η αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (MDCT) λόγω της υψηλής ανάλυσης (<1mm).[31] Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 69% έως 94% η οποία πραγματοποιείται προ και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.[6] Αυτό γιατί, όπως έχουμε αναφέρει, οι panNETs και ιδιαίτερα οι λειτουργικοί, είναι συχνά υπεραγγειούμενοι όγκοι που ενισχύονται κατά την όψιμη αρτηριακή (πυλαία) φάση.[31] Το ίδιο ισχύει και για τις ηπατικές μεταστάσεις οι οποίες όμως όταν είναι υποαγγειούμενες ενισχύονται στη φλεβική φάση.[30] Στην ίδια φάση ενισχύονται και οι όγκοι με επικράτηση των στρωματικών στοιχείων. Γενικά οι λειτουργικοί όγκοι είναι μικροί (1-2cm) σαφώς αφοριζόμενοι, ομοιγενείς και υπεραγγειούμενοι ενώ μεγαλύτεροι μπορεί να παρουσιάζουν ανομοιογένεια. Οι μη λειτουργικοί όγκοι συνήθως είναι μεγαλυτέρων διαστάσεων (4cm διάμετρο κατά μέσο όρο), σαφώς αφοριζόμενοι συχνά με κάψα και ανομοιογένεια. Η τελευταία οφείλεται σε κυστική εκφύλυση, αιμορραγία και ίνωση. Οι πλήρως κυστικά εκφυλισμένοι όγκοι παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό υπεραγγειούμενο όχθο.[6,30] Η παρουσία αποτιτανώσεων είναι συχνά ενδεικτική κακοήθειας (εως και το 20% των μη λειτουργικών panNETs).[6] Όσων αφορά στα υπόλοιπα πλεονεκτήματα της μεθόδου, η MDCT είναι ευρέως διαθέσιμη, γρήγορη και με επαναληψιμότητα, δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη βιοψιών ενώ δεν επηρεάζεται από τη θέση του σώματος. Αντίθετα στα μειονεκτήματα αναφέρεται η χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας και η δυσκολία ανάδειξης των μικρών βλαβών, της ανταπόκρισης στην περίπτωση ανάπτυξης νέκρωσης και ίνωσης καθώς και η αδυναμία ανάδειξης μεταβολών σε όγκους με αργή εξέλιξη.[31]

Στο ίδιο διαγνωστικό επίπεδο με την MDCT βρίσκεται και η μαγνητική τομογραφία (MRI) με την τεχνική διάχυσης στα 1.5 T και με τη χρήση παραμαγνητικής ουσίας (Gadolinium-based).[30] Έχει εξαιρετική αντίθεση στην απεικόνιση των μαλακών ιστών και παρουσιάζει συνολική ευαισθησία και ειδικότητα που κυμαίνονται από 74% έως 94% και 78% έως 100% αντίστοιχα.[6] Η κύρια ένδειξη χρήσης της MRI είναι συμπληρωματικά για τον εντοπισμό ύποπτων βλαβών που δεν απεικονίζονται με τις μεθόδους US και MDCT, και στη διαφορική διάγνωση με το χαμηλής έντασης αδενοκαρκίνωμα.[14] Επίσης χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε νέους ασθενείς με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης λόγω της απουσίας ιοντίζουσας ακτινοβολίας.[30] Κατά την εκτίμηση της τοπικο-περιοχικής έκτασης της νόσου πρέπει να περιλαμβάνεται στον έλεγχο και η MRCP (Μαγνητική Παλίνδρομη Παγκρεατο-Χολαγγειογραφία).[30] Οι panNETs παρουσιάζουν χαμηλή ένταση σήματος στις T1 και υψηλή στις

T2 ακολουθίες αντίστοιχα. Όγκος με χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες συνήθως αφορά το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Επίσης, όπως και στην περίπτωση της MDCT, κατά τη χρήση ενδοφλεβίου σκιαγραφικού οι υπεραγγειούμενοι panNETs παρουσιάζονται ενισχυμένοι στην όψιμη αρτηριακή φάση. Οι ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι με επιθετική συμπεριφορά συνήθως παρουσιάζονται ανομοιογενείς με περιοχές νέκρωσης και κυστικής εκφύλισης που παρουσιάζουν χαμηλή ένταση σήματος στην ενίσχυση με σκιαγραφικό.[6] Στα μειονεκτήματα της τεχνικής έχουμε την χαμηλή , ακόμη, διαθεσιμότητα, τη μεγάλη διάρκεια της εξέτασης που απαιτεί και την συνεργασία του ασθενή καθώς και στην εκτίμηση νόσου με χαμηλό φορτίο. Επίσης όπως με την MDCT , υπάρχει δυσκολία εκτίμησης μεταβολών στην αργά εξελισσόμενη νόσο και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης εάν υπεισέρχεται νέκρωση, αιμορραγία ή ίνωση.[31]

8.2.2 Λειτουργική Απεικόνιση

Οι λειτουργικές μέθοδοι απεικόνισης ,με τη βοήθεια της πυρηνικής ιατρικής , κρίνονται απαραίτητες στη διαγνωστική προσέγγιση των panNETs διότι πρόκειται αρκετά συχνά για όγκους μικρών διαστάσεων με ποικίλη ανατομική εντόπιση και χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Επίσης, το σπινθηρογράφημα βασιζόμενο στην ανίχνευση υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR) φαίνεται να υπερτερεί των μορφολογικών τεχνικών στην εντόπιση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και των μεταστάσεων.[32]

Έχει διαπιστωθεί πως υπάρχουν έξι τύποι υποδοχέων ,και συγκεκριμένα οι SSTR1, 2A, 2B, 3, 4, και 5.[6] O SSTR-2 να είναι ο πιο κοινός και μαζί με τον SSTR-5 εκφράζονται κυρίως στους νεύροενδοκρινείς όγκους ενώ στο φυσιολογικό ιστό υπερέχουν ο SSTR-3 και ο SSTR-5.[6,32]

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι το σπινθηρογράφημα, με τη χρήση σεσημασμένης με ^{111}In πεντετρεοτίδης, δύο διαστάσεων ή τριών με SPECT. Πλέον υπάρχει συνδυασμός SPECT/CT για τη συσχέτιση των ανατομικών και των λειτουργικών ευρημάτων. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι >75% για τους GEP-NETs.[31]

Ωστόσο, από, το 2000 με την χρήση της μεθόδου PET, το συνδυασμό της με CT και τη χρήση παραγώγων της οκτρεοτίδης σεσημασμένων με ^{68}Ga η συνολική ευαισθησία για τα NETs είναι >90% ενώ η ειδικότητα κυμαίνεται από 92% έως 98%.[31]

Εναλλακτική σήμανση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την PET είναι το ^{18}F-DOPA ,υπόστρωμα της σύνθεσης των κατεχολαμινών, που εκτιμά τον νευροενδοκρινή μεταβολισμό και τελευταία ένας σεσημασμένος με ^{11}C πρόδρομος της σεροτονίνης το ^{11}C-5-HTP. Επίσης πρέπει να αναφέρουμε τη χρήση PET με ^{18}FDG που είναι εξέταση με μεγάλη ευαισθησία στους panNECs καθώς και για τους όγκους βαθμού G2 με Ki-67>15-20%.[31]

Μια άλλη λειτουργική μέθοδος απεικόνισης μέσω πρόκλησης της έκκρισης ορμονών είναι η εκλεκτική αγγειογραφία με την έγχυση γλυκονικού ασβεστίου και σεκρετίνης.[34] Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση , μέσω δειγματοληψίας φλεβικού αίματος από τις ηπατικές φλέβες, υψηλών συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γαστρίνης βοηθώντας στην ανίχνευση του εκκριτικού όγκου. Τα αρτηριακά αγγεία που μελετώνται κυρίως είναι η σπληνική, η άνω μεσεντέριος και η γαστροδωδεκαδακτυλική.[20]

9. Θεραπεία

Κατά την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, οι συνοσηρότητες, η βιολογική πορεία του όγκου και η παρουσία μεταστάσεων καθώς και η θνητότητα και νοσηρότητα της παρέμβασης.[21]

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπεία των panNETs θεωρούταν και θεωρείται η χειρουργική εκτομή. Παράγοντες που καθορίζουν το είδος της είναι η εντόπιση του όγκου, το μέγεθος, ο βαθμός και το στάδιο του.[35] Τελευταία, ωστόσο, όλο και περισσότερες πληροφορίες προκύπτουν από τη μελέτη του γενετικού προφίλ καθώς και από αναδρομικές μελέτες που αφορούν στην επιβίωση χωρίς χειρουργική παρέμβαση με αποτέλεσμα αυτή η θεώρηση να τείνει να αλλάξει σε ορισμένες περιπτώσεις.[9,19]

9.1 Αναμονή και Επιτήρηση

Πολύ συζήτηση γίνεται για τους μικρών διαστάσεων μη-λειτουργικών panNETs οι οποίοι συνήθως παρουσιάζουν μια ασυμπτωματική φυσική εξέλιξη. Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τελευταία προσπαθώντας να αποδείξουν πως η στενή παρακολούθηση χωρίς χειρουργική παρέμβαση είναι μια αποδεκτή επιλογή για τους μικρούς (<2cm) μη-λειτουργικούς panNETs.[36,37] Οι περισσότεροι είναι καλοήθεις ή ενδιάμεσου κινδύνου βλάβες και μόνο το 6% των μη-λειτουργικών panNETs είναι κακοήθεις όταν ανευρίσκονται τυχαία. Ένας εξίσου σημαντικός λόγος, εκτός της ήπιας βιολογικής τους πορείας, για τον οποίο η στενή παρακολούθηση είναι υπό μελέτη είναι η σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα της χειρουργικής του παγκρέατος.[38] Αν και η μετεγχειρητική θνητότητα σε κέντρα αναφοράς με υψηλό αριθμό παγκρεατεκτομών μπορεί να μην ξεπερνά το 1% συνολικά μπορεί να φτάσει το 10% σε ευρύτερη μελέτη σε εθνικό επίπεδο.[11] Πιο συγκεκριμένα η ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society) συστήνει την παρακολούθηση επιλεγμένων ασθενών με ασυμπτωματικούς και σποραδικούς όγκους αλλά μόνο όταν είναι χαμηλού βαθμού G1.[35] Κατά συνέπεια ο βαθμός του όγκου πρέπει να ελέγχεται με κυτταρολογικό ή βιοπτικό έλεγχο με τη χρήση λεπτής βελόνης.

Βέβαια οι panNETs είναι όγκοι με αργή ανάπτυξη γεγονός που θέτει περιορισμούς στην άποψη της παρακολούθησης. Αυτό γιατί μελέτες που περιορίζονται σε 3 με 4 έτη follow-up δεν μπορούν να καταδείξουν τη μακροχρόνια πρόγνωση.[11]

Σημαντική είναι και η ηλικία του ασθενούς κατά την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης μιας και οι νέοι ασθενείς με το μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης μάλλον θα ήταν καλύτερο να χειρουργηθούν. Ένας επιπρόσθετος λόγος επιλογής του χειρουργείου είναι και οι χρόνιες ψυχολογικές επιπτώσεις με την μέθοδο “wait and see”.[9,11]

9.2 Χειρουργική Θεραπεία

Η χειρουργική αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, όπως προαναφέραμε, της εντοπισμένης νόσου μιας και βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση.[14] Όπως προκύπτει όλοι οι πρωτοπαθείς panNETs με διάμετρο πάνω από 2 εκ. πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Άλλωστε στους panNETs ο βαθμός κακοήθειας συμβαδίζει με τη διάμετρο του όγκου.[12,19] Επίσης πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για σύγχρονους πρωτοπαθείς καθώς το ποσοστό τους κυμαίνεται από 15% έως 30% ενώ η χολοκυστεκτομή πρέπει να πραγματοποιείται προληπτικά στην περίπτωση προχωρημένης νόσου εάν προβλέπεται η μακροχρόνια θεραπεία με οκτρεοτίδη.[19]

Από τεχνικής άποψης σήμερα επικρατεί η τάση της εκτομής με διατήρηση όσο περοσσότερου παγκρεατικού παρεγχύματος. Πάντα στα πλαίσια μιας ογκολογικά αποδεκτής παρέμβασης. Το σκεπτικό που οδήγησε στην ανάπτυξη αυτών των τεχνικών (εκπυρήνιση και κεντρική παγκρεατεκτομή) είναι η αποφυγή των κλινικών συνεπειών μιας πιθανής παγκρεατικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης.[39,40]

9.2.1. Χειρουργική Αντιμετώπιση Μη-Εκκριτικών Όγκων

Στην περίπτωση των μη-εκκριτικών panNETs η χειρουργική αντιμετώπιση εξαρτάται από το μέγεθος και την εντόπιση. Έτσι στην περίπτωση όγκων <2εκ., που δεν πληρούν τα κριτήρια της παρακολούθησης, η παγκρετοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple procedure) με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό είναι η επέμβαση εκλογής όταν εντοπίζονται στην κεφαλή του οργάνου. Για όγκους του σώματος και της ουράς ενδεδειγμένη είναι η περιφερική παγκρεατεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενεκτομή και σπληνεκτομή.[19,41] Επίσης έχει θέση και η εκπυρήνιση με ή χωρίς λεμφαδενεκτομή στην περίπτωση που ο όγκος βρίσκεται σε ασφαλή απόσταση (> 2-3χιλ.) από τους μείζονες πόρους του παγκρέατος διότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ανάπτυξης μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (20-30%).[19,21,42] Γενικότερα δεν υπάρχουν ξεκάθαρες οδηγίες για τον λεμφαδενικό καθαρισμό σε όγκους με διάμετρο <2εκ. Έχει παρατηρηθεί πως για όγκους με διάμετρο 1-2εκ. έχουμε ένα μικρό, αλλά υπαρκτό, ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων (7%-26%) κατά τη διάγνωση.

Για όγκους με διάμετρο >2εκ. με διηθητικά χαρακτηριστικά ή ενδείξεις λεμφαδενικής συμμετοχής εκτελείται παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με λεφαδενικό καθαρισμό για όγκους της κεφαλής και περιφερική παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό και σπληνεκτομή για περιφερικούς όγκους.[19]

9.2.2 Προεγχειρητική Προετοιμασία Στους Εκκριτικούς Όγκους

Η χειρουργική αντιμετώπιση των εκκριτικών panNETs έχει την ιδιαιτερότητα του ότι προϋποθέτει τον έλεγχο των συμπτωμάτων οφειλόμενων στην ορμονική υπερέκκριση. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται με τη χορήγηση οκτρεοτίδης ή λανρεοτίδης. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δίνεται στην περίπτωση του ινσουλινώματος. διότι φαίνεται να έχει μικρότερη ανταπόκριση σε σχέση με τους άλλους panNETs. Το γεγονός αυτό οφείλεται, πιθανότατα, στο διαφορετικό είδος των υποδοχέων σωματοστατίνης. Επίσης η χορήγηση αναλόγων της μπορεί να καταστείλει και την έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη (GH), η γλυκαγόνη και οι κατεχολαμίνες. Με αυτό τον τρόπο η υπογλυκαιμία μπορεί να επιδεινωθεί σημαντικά. Επιπρόσθετα ορθό θα ήταν να μην χορηγείται οκτρεοτίδη και λανρεοτίδη σε περιπτώσεις ινσουλινωμάτων με αρνητικό απεικονιστικό έλεγχο που αφορά την ύπαρξη υποδοχέων σωματοστατίνης.[19]

Άλλα ειδικά μέτρα αφορούν στη σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκαιμίας με τη δίαιτα ή/ και τη χρήση διαζοξίδης η οποία αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης μέσω ενεργοποίησης ενός ATP εξαρτώμενου καναλιού K^+ στα κύτταρα β του παγκρέατος. Στην περίπτωση του γαστρινώματος χρειάζεται καταστολή της υπερέκκρισης γαστρίνης ή οποία επιτυγχάνεται με την χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs). Στο γλυκαγόνωμα χρειάζεται ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας και του διαβήτη ενώ φαίνεται να σχετίζεται και με συνθήκες υπερπηκτικότητας γεγονός που κάνει απαραίτητη την αντιπηκτική προεγχειρητική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε σπληνεκτομή πρέπει να λάβουν τον κατάλληλο εμβολιασμό.[19]

9.2.3. Χειρουργική Αντιμετώπιση Εκκριτικών Όγκων

9.2.3.1 Ινσουλίνωμα

Στην περίπτωση που ο όγκος είναι εξωφυτικός ή εντοπίζεται στην περιφέρεια του παρεγχύματος , είτε της κεφαλής είτε του περιφερικού τμήματος του οργάνου, προτείνεται η εκπυρήνιση. Προσέγγιση την οποία επιτρέπει και η καλοήθης φύση του ινσουλινώματος.[19] Αντίθετα, όπου ο όγκος εντοπίζεται εν τω βάθει, παρουσιάζει διηθητικά στοιχεία, μεγάλες διαστάσεις (>4εκ.) ή βρίσκεται πλησίον του παγκρεατικού πόρου τότε προτιμάται η τυπική εκτομή.[20,21] Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή όταν εντοπίζεται στην κεφαλή και περιφερική παγκρεατεκτομή όταν αφορά στο σώμα και την ουρά. Στην περίπτωση πιθανού διεγχειρητικού τραυματισμού του πόρου συστήνεται η προεγχειρητική τοποθέτηση stent. Στην περίπτωση του ινσουλινώματος δεν προτείνεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός ενώ η σπληνεκτομή πραγματοποιείται μόνο για ανατομικούς λόγους όπως ο εγκλωβισμός των σπληνικών αγγείων.[19] Αναφορές γίνονται στη διεγχειρητική μέτρηση γλυκόζης και ινσουλίνης ως μέσο ελέγχου της επιτυχίας της εκτομής , ωστόσο χρειάζεται προσοχή και έλεγχος στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Όπως και με όλους τους panNETs η πολυεστιακότητα είναι ένδειξη ολικής παγκρεατεκτομής.[20] Τέλος στην περίπτωση του ινσουλινώματος έχει θέση , με βάση πάντα την εντόπιση, η κεντρική παγκρεατεκτομή η οποία , όμως , πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα.

9.2.3.2. Γαστρίνωμα

Το γαστρίνωμα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον χειρουργικά λόγω και της εξωπαγκρεατικής εντόπισης του όγκου και του γεγονότος ότι όλα εν δυνάμει είναι κακοήθη.[21] Συγκεκριμένα το γαστρίνωμα εντοπίζεται συνήθως εντός του «τριγώνου του γαστρινώματος» που περιλαμβάνεται μεταξύ της συμβολής του κυστικού με τον χοληδόχο πόρο-το όριο μεταξύ 2ης και 3ης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και το όριο αυχένα και σώματος του παγκρέατος. Το 60% από τα σποραδικά και 90% από εκείνα που εμπίπτουν στο MEN-1 εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο.[21] Γίνεται έτσι κατανοητό πως η χειρουργική εκτομή είναι τελείως διαφορετική αναλόγως οργάνου. Η εκπυρήνιση είναι τεχνικά εφικτή ωστόσο προτιμάται η τυπική εκτομή ως μέτρο ελάττωσης των υποτροπών.[21] Στην περίπτωση όπου δεν είναι δυνατή η προεγχειρητική εντόπιση υπάρχει η επιλογή της παρακολούθησης ή της διεγχειρητικής διερεύνησης με δωδεκαδακτυλοτομή και διεγχειρητικό υπέρηχο. Στην περίπτωση μη ανεύρεσης έχει προταθεί η υπερεκλεκτική βαγοτομή. Αντίθετα επί ανεύρεσης στο δωδεκαδάκτυλο πραγματοποιείται τοπική εκτομή ή εκπυρήνιση (μικροί όγκοι) με περιδωδεκαδακτυλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Στην περίπτωση που εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος οι χειρουργικές επιλογές είναι η απλή εκπυρήνιση με περιδωδεκαδακτυλικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομη ανάλογα με το αν είναι εξωφυτικός ή όχι, έχει διηθητικά χαρακτηριστικά καθώς και με το ποια είναι η σχέση του με τον παγκρεατικό πόρο.[19] Η ολική δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος (Pancreas Preserving Total Duodenectomy-PPTD) είναι μια επιλογή για τα γαστρινώματα που εντοπίζονται αποκλειστικά στο δωδεκαδάκτυλο.[23] Οι περιφερικοί όγκοι αντιμετωπίζονται με περιφερική παγκρεατεκτομή, σπληνεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Η σπληνεκτομή στην τελευταία αυτή περίπτωση πραγματοποιείται προς ολοκλήρωση του λεμφαδενικού καθαρισμού. Προς την κατεύθυνση αυτή υπάρχει και η επιλογή της εκτομής των σπληνικών αγγείων με διατήρηση του σπληνός (τεχνική Warshaw).[19]

9.2.3.3. Άλλοι Λειτουργικοί Όγκοι

Από τους υπόλοιπους νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος το σωματοστατίνωμα εντοπίζεται κυρίως στην ουρά του οργάνου. Ως εκ τούτου η θεραπεία εκλογής είναι η περιφερική παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό και σπληνεκτομή. Γενικά οι όγκοι με διάμετρο <2εκ. μπορούν να αντιμετωπισθούν με εκπυρήνιση με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό και με ή χωρίς σπληνεκτομή. Οι μεγαλύτερης διαμέτρου πρέπει να αντιμετωπίζονται με τις αντίστοιχες τυπικές και ευρείες εκτομές με στόχο τα αρνητικά όρια και τον αντίστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό.[19,43] Οι περισσότεροι είναι κακοήθεις και συνήθως παρουσιάζουν ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση.

9.2.4. Χειρουργική θεραπεία στα πλαίσια MEN-1

Το 50% των ασθενών με σύνδρομο MEN-1 παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με έναν εκκριτικό, καλοήθη ή κακοήθη, panNET.[19] Ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 20-55% θα αναπτύξει ένα μη-εκκριτικό όγκο.[19] Πιο συχνοί που εμφανίζονται στα πλαίσια του συνδρόμου είναι το γαστρίνωμα το οποίο ακολουθείται από το ινσουλίνωμα. Να σημειωθεί πως στην περίπτωση αυτή οι όγκοι πολύ συχνά παρουσιάζονται πολυεστιακοί έως και 80%.[35] Υπολογίζεται πως το ποσοστό μονήρους όγκου είναι μόνο 26,1%. Επίσης το γαστρίνωμα στα πλαίσια του MEN-1 εντοπίζεται στο δωδεκαδάκτυλο σε ένα ποσοστό >70%.[23] Το γεγονός αυτό προκρίνει την πραγματοποίηση της ολικής δωδεκαδακτυλεκτομής με διατήρηση του παγκρέατος (PPTD) ενώ επί ενδείξεων μπορεί να διενεργηθεί διεγχειρητικά εκλεκτική αρτηριακή δοκιμασία πρόκλησης με τη χρήση σεκρετίνης ή ασβεστίου.[23,44] Με τον τρόπο αυτό μπορεί να εντοπισθεί, για παράδειγμα, και μια εστία που αφορά την ουρά του παγκρέατος ώστε να ακολουθήσει η ανάλογη τοπική εκτομή.[45] Γενικότερα, η χειρουργική αντιμετώπιση των λοιπών όγκων που εντοπίζονται στο πάγκρεας είναι η ίδια όπως και στις σποραδικές μορφές εκτός της εκπυρήνισης που δεν έχει απόλυτη ένδειξη λόγω του υψηλού μεταστατικού δυναμικού.[23,46]

Οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση των panNETs οι οποίοι αναπτύσσονται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN-1 είναι: 1) Η παρουσία εκκριτικού όγκου όπως π.χ. το ισουλίνωμα 2) Ένας μη-εκκριτικός όγκος 1-2εκ. αλλά με κακόηθες δυναμικό 3) Ένας μη-εκκριτικός όγκος με διάμετρο >2εκ.[23,46] Στην περίπτωση του γαστρινώματος πρέπει να γίνεται οπωσδήποτε λεμφαδενικός καθαρισμός καθώς παρουσιάζει μεγαλύτερη τάση σε σχέση με τα σποραδικά να μεθίσταται στους λεμφαδένες ακόμη και για βλάβες <1εκ.[23]

9.2.5. Λαπαροσκοπική Προσέγγιση

Η πρώτη λαπαροσκοπική παγκρεατική προσέγγιση περιγράφεται το 1990. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι έχουν συγκρίσιμα χειρουργικά αποτελέσματα.[47] Κύριοι λόγοι μετατροπής είναι οι πυκνές συμφύσεις, η εν τω βάθει εντόπιση του όγκου στο παγκρεατικό παρέγχυμα καθώς και η αδυναμία εντόπισης του όγκου.[11] Η μελέτη των Drymousis et al. έδειξε πώς κατά τη λαπαροσκόπηση έχουμε λιγότερη απώλεια αίματος (κατά 67ml), μικρότερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο (κατά 5 ημέρες) ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανάπτυξης παγκρεατικού συριγγίου, στη διάρκεια του χειρουργείου και στη θνητότητα.[47,48] Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσων αφορά στα ογκολογικά αποτελέσματα των δύο προσεγγίσεων.[11,48] Οι μικροί χαμηλόβαθμοι όγκοι είναι πιθανότερο να επιλεγούν για λαπαροσκοπική αντιμετώπιση.[11,49] Επίσης αντένδειξη αποτελεί το γαστρίνωμα λόγω του ότι πολλές φορές είναι πολυεστιακό.[21]

9.2.6. Χειρουργική Αντιμετώπιση Τοπικά Προχωρημένης Νόσου

Η χειρουργική και σε αυτή την περίπτωση έχει τον πρώτο λόγο όταν πρόκειται για ασθενείς με panNECs που παρουσιάζουν διήθηση παρακείμενων οργάνων ή αγγειακών δομών. Ο ρόλος της ενισχύεται και από το γεγονός ότι παρατηρήσεις έδειξαν πως δεν υπάρχουν διαφορές ως προς την επιβίωση ανάμεσα σε R0 και R1 εκτομή.[19,14] Απαραίτητο είναι προεγχειρητικά να γίνεται έλεγχος πιθανής κυκλοτερούς εμπλοκής της πυλαίας και άνω μεσεντέριας αρτηρίας. Η διήθηση του αλήρειου τρίποδα δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στην περίπτωση της περιφερικής παγκρεατεκτομής.[14] Η κυτταρομειωτική χειρουργική δεν έχει θέση στην τοπικά προχωρημένη νόσο σε μη-εκκριτικούς όγκους παρά μόνο για να ανακουφίσει τα πιεστικά φαινόμενα.[14,13]

Επίσης στην περίπτωση ασυμπτωματικών όγκων με χαμηλό νεοπλασματικό φορτίο και σταθερή νόσο έχει θέση η παρακολούθηση με βιοχημικό και απεικονιστικό έλεγχο κάθε 3-12 μήνες καθώς επίσης και η έναρξη θεραπείας με οκτρεοτίδη ή λανρεοτίδη. Στην περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή επί παρουσίας συμπτωμάτων και μεγάλου νεοπλασματικού φορτίου η αντιμετώπιση αλλάζει. Στην περίπτωση αυτή κατευθύνεται προς τη χρήση μοριακής θεραπείας, χημειοθεραπείας καθώς και ραδιοσεσημασμένων ενώσεων στην περίπτωση θετικών υποδοχέων για τη σωματοστατίνη.[19]

9.2.7. Χειρουργική Αντιμετώπιση Ηπατικών Μεταστάσεων

Οι panNETs είναι όγκοι που σε ένα μεγάλο ποσοστό έχουν δώσει ήδη ηπατικές μεταστάσεις κατά την διάγνωση. Ιδιαίτερα οι μη-εκκριτικοί όγκοι λόγω της ασυμπτωματικής και αργής εξέλιξης τους. Όταν η πλήρης εκτομή είναι εφικτή τότε η χειρουργική είναι η θεραπεία εκλογής με σκοπό την ίαση.[50,14] Το είδος της ηπατικής εκτομής εξαρτάται από τη θέση και τον αριθμό των μεταστάσεων καθώς και από τις ηπατικές εφεδρείες.[14,13] Μπορεί να πραγματοποιηθεί μια απλή εκπυρήνιση, μία τμηματική εκτομή ή ηπατεκτομή ενώ η χρήση διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος κρίνεται απαραίτητη.[14] Η χειρουργική εκτομή μπορεί να γίνει συγχρόνως ή σε δύο στάδια. Στην τελευταία περίπτωση όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή για τον πρωτοπαθή όγκο καλό είναι να προηγείται η ηπατεκτομή λόγω του αυξημένου κινδύνου περιηπατικής σήψης από τη χειρουργική των χοληφόρων.[19] Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται πριν προταθεί η χειρουργική θεραπεία είναι να έχουμε ασθενείς με βαθμού G1 ή G2 (χαμηλό <20% Ki-67) όγκο, απουσία έξω ηπατικής νόσου και θετικότητα για τους υποδοχείς της σωματοστατίνης.[11,50,14] Το τελευταίο χρειάζεται στη θεραπεία με σεσημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης μετά από κυτταρομειωτική χειρουργική.[14] Η 5-ετής επιβίωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία με εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων κυμαίνεται από 47% έως 76% , ωστόσο το ποσοστό υποτροπής περίπου 76%.[14] Η εκτομή R1 και R0 είναι αποδεκτή από ορισμένους επειδή φέρεται να σχετίζεται με βελτίωση της συνολικής επιβίωσης.[50] Κάτι τέτοιο πρέπει να το έχουμε υπόψιν στην επιλογή της θεραπείας μιας και πολύ συχνά έχουμε πολυεστιακές και σε αμφοτέρους τους ηπατικούς λοβούς μεταστάσεις. Η ριζική εκτομή τους (αφαίρεση περισσότερο από το 90% του όγκου) είναι εφικτή μόνο στο 10% των ασθενών.[14,13,51] Γενικότερα αν οι μεταστάσεις αφορούν σε περισσότερο από 75% του ηπατικού παρεγχύματος τότε η ριζική εκτομή δεν θεωρείται εφικτή και προτιμούνται η φαρμακευτική ή άλλες θεραπείες όπως ο εμβολισμός και η χρήση μικροκυμάτων.[52,14] Η κυτταρομειωτική παρέμβαση , όπως αναφέραμε ήδη, φαίνεται να αυξάνει τη συνολική επιβίωση και σε μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις λειτουργικών όγκων. Επίσης αποτελεί επιλογή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της ορμονικής υπερέκκρισης. Στη μη εξαιρέσιμη νόσο όπως προαναφέραμε σημαντική είναι η συμβολή την επεμβατικής ακτινολογίας.[52]

<u>9.2.8. Λεμφαδενική Δειγματοληψία</u>

Ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού στην περίπτωση των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος. Η σημασία των λεμφαδενικών μεταστάσεων στη βιολογική τους πορεία παραμένει αδιευκρίνιστη.[43]

Στην προσπάθεια ανεύρεσης παραγόντων που μπορούν, προεγχειρητικά, να προβλέψουν τις λεμφαδενικές μεταστάσεις μία αναδρομική μελέτη έδειξε πως η συχνότητα τους ήταν υψηλότερη σε όγκους με εντόπιση την κεφαλή του παγκρέατος συγκριτικά με εκείνους που αφορούσαν το σώμα και την ουρά. Το ίδιο ίσχυε και για όγκους με διάμετρο μεγαλύτερη του 1.5cm, με Ki-67 μεγαλύτερο του 20%, καθώς και για εκείνους που παρουσίαζαν λεμφαγγειακή διήθηση.[43] Τα δύο τελευταία χαρακτηριστικά καθορίζονται με μεγαλύτερη αξιοπιστία μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητικη βιοψία. Γενικότερα τα στοιχεία δεν κατάφεραν να αναδείξουν έναν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για τις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Όσων αφορά , όμως, στην επιβίωση ελεύθερη νόσου η ίδια μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της στους ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις (4,5 vs 14,6 έτη μέσο όρο αντίστοιχα).[43] Η συνολική επιβίωση δεν φάνηκε να επηρεάζεται σημαντικά, ωστόσο, αυτό σχετίζεται και με το χρόνο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης για υποτροπή (follow-up).[43]

10. Παρακολούθηση (Follow-up)

Η υποτροπή σε ασθενείς που αφαίρεσαν τον πρωτοπαθή όγκο κυμαίνεται από 21% έως 42%. Με βάση τις τελευταίες συστάσεις του NCCN θα πρέπει μετά από 3 εώς 12 μήνες από την επέμβαση οι ασθενείς να πραγματοποιούν πλήρη κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο, πολυφασική αξονική τομογραφία ή μαγνητική κοιλίας. Αξονική θώρακος με ή χωρίς σκιαγραφικό πραγματοποιείται εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις. Μετά τον πρώτο χρόνο ο έλεγχος επαναλαμβάνεται κάθε 6 με 12 μήνες για τα επόμενα 10 έτη. Στην περίπτωση συμπτωμάτων πρέπει να γίνεται συντομότερα. Ο ίδιος έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της μεταστατικής νόσου.[19]

11. Συμπεράσματα

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος, λόγω της ποικιλομορφίας τους και του μικρού αριθμού μελετών και ασφαλών συμπερασμάτων, παραμένουν μια διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Το 2017 ο WHO άλλαξε την ταξινόμηση τους συμπεριλαμβάνοντας και την κατηγορία των καλώς διαφοροποιημένων panNETs με βαθμό G3 διαχωρίζοντας τους, σαφώς, από τα panNECs. Η διάκριση αυτή φαίνεται πως θα μπορέσει να βοηθήσει στην καλύτερη επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης. Από διαγνωστικής άποψης, οι εξελίξεις στην απεικόνιση καθώς και στη χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος βελτίωσαν σημαντικά την προεγχειρητική εντόπιση και τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου. Αν και η χειρουργική παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας των panNETs υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την στάση αναμονής και παρακολούθησης σε επιλεγμένες περιπτώσεις μικρών όγκων με αργή εξέλιξη και χαμηλό κακόηθες δυναμικό. Κοινή παραδοχή αποτελεί το γεγονός ότι λείπουν οι προοπτικές μελέτες που θα έδιναν περισσότερα κλινικά δεδομένα. Παρά τις οδηγίες που υπάρχουν για την μετεγχειρητική παρακολούθηση (NCCN) για υποτροπή ακόμη δεν έχει καθοριστεί ένα ικανό χρονικό διάστημα για τη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που αφορούν στην επιβίωση.

12.Βιβλιογραφία

1. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Current concepts and controversies. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):65-79. doi:10.1007/s12022-013-9295-2

2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (United States)*. 2017;19(12). doi:10.1016/j.neo.2017.09.002

3. Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A Tale of Two Tumors: Treating Pancreatic and Extrapancreatic Neuroendocrine Tumors. *Annu Rev Med*. 2015;66(1). doi:10.1146/annurev-med-061813-012908

4. Young K, Iyer R, Morganstein D, Chau I, Cunningham D, Starling N. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Futur Oncol*. 2015. doi:10.2217/fon.14.285

5. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017;33(5). doi:10.1159/000481390

6. Sahani D V., Bonaffini PA, Fernández–Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology*. 2013;266(1):38-61. doi:10.1148/radiol.12112512

7. Ito T, Lee L, Hijioka M, et al. The up-to-date review of epidemiological pancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015. doi:10.1002/jhbp.225

8. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4). doi:10.1002/cncr.29099

9. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, et al. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case–Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1361-1370. doi:10.1245/s10434-015-4986-1

10. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44. doi:10.1159/000381970

11. Wong KP, Tsang JS, Lang BH-H. Role of surgery in pancreatic neuroendocrine tumor.

Gland Surg. 2018;7(1):36-41. doi:10.21037/gs.2017.12.05

12. Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1). doi:10.3390/ijms18010143

13. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171. doi:10.1159/000443171

14. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Taal BG, Vullierme MP. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors . 2012:120-134. doi:10.1159/000335587

15. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist*. 2016;21(10). doi:10.1634/theoncologist.2015-0476

16. Crona J, Skogseid B. Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6). doi:10.1530/EJE-15-0972

17. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017;543(7643):65-71. doi:10.1038/nature21063

18. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. In: *American Journal of Surgical Pathology*. Vol 39. ; 2015. doi:10.1097/PAS.0000000000000408

19. TM) N clinical practice guidelines in OG. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. *Natl Compr Cancer Netw web site*. 2018. doi:10.1111/j.1365-2621.1989.tb07952.x

20. Libutti S, Taye A. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *Res Reports Endocr Disord*. 2015;Volume 5:125. doi:10.2147/RRED.S86565

21. Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012.

doi:10.1016/j.bpg.2012.12.005

22. Kim JY, Hong SM. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. Vol 140. ; 2016. doi:10.5858/arpa.2015-0314-RA

23. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, et al. Surgery for a gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Today*. 2013;43(3):229-236. doi:10.1007/s00595-012-0376-5

24. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016;50. doi:10.1016/j.ctrv.2016.08.006

25. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(4). doi:10.1530/ERC-15-0119

26. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152-160. doi:10.1093/annonc/mds276

27. Mestier L De, Neuzillet C, Hentic O, et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. 2017:412-425. doi:10.1159/000475527

28. 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):186-194. doi:10.1159/000443172

29. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):791-802. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.006

30. Öberg K, Sundin A. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2016;45. doi:10.1159/000442331

31. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The status of neuroendocrine tumor imaging: From darkness to light? *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):1-17.

doi:10.1159/000367850

32. Kumar R, Sharma P, Singh H, Bal C. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with ^{68} Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med*. 2014;29(1):2. doi:10.4103/0972-3919.125760

33. Borazan E, Aytekin A, Yilmaz L, et al. Multifocal Insulinoma in Pancreas and Effect of Intraoperative Ultrasonography. *Case Rep Surg*. 2015;2015:1-4. doi:10.1155/2015/375124

34. Moreno-Moreno P, Alhambra-Expósito MR, Herrera-Martínez AD, et al. Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling in the Localization Diagnosis of Endogenous Hyperinsulinism. *Int J Endocrinol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/4581094

35. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, et al. GEP-NETS update: A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2014. doi:10.1530/EJE-14-0173

36. Partelli S, Tamburrino D, Lopez C, et al. Active Surveillance versus Surgery of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms ≤2 cm in MEN1 Patients. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):779-786. doi:10.1159/000443613

37. Sallinen V, Le Large TYS, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors – a systematic review and meta-analysis. *Hpb*. 2017;19(4):310-320. doi:10.1016/j.hpb.2016.12.010

38. Nell S, Borel Rinkes IHM, Verkooijen HM, et al. Early and Late Complications after Surgery for MEN1-related Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(2):352-356. doi:10.1097/SLA.0000000000002050

39. Uccelli F, Gavazzi F, Capretti G, Virdis M, Montorsi M, Zerbi A. Parenchyma-sparing surgery for pancreatic endocrine tumors. *Updates Surg*. 2016;68(3):313-319. doi:10.1007/s13304-016-0400-1

40. Mauriello C, Napolitano S, Gambardella C, et al. Conservative management and parenchyma-sparing resections of pancreatic neuroendocrine tumors: Literature review. *Int J Surg*. 2015;21(S1):S10-S14. doi:10.1016/j.ijsu.2015.04.089

41. Rossana B, Silvia R, Mariangela T, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy-A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:264-

274. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.003

42. Hüttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T, Ulrich A, Büchler MW, Diener MK. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. *Br J Surg*. 2015;102(9):1026-1036. doi:10.1002/bjs.9819

43. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs). *Ann Surg*. 2014;259(2):197-203. doi:10.1097/SLA.0000000000000348

44. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2013;257(2):308-314. doi:10.1097/SLA.0b013e3182536339

45. Harper S, Harrison B. First surgery for pancreatic neuroendocrine tumours in a patient with MEN1: Enucleation versus disease-modifying surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):618-621. doi:10.1111/cen.12774

46. Giudici F, Nesi G, Brandi ML, Tonelli F. Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas*. 2012;41(4):547-553. doi:10.1097/MPA.0b013e3182374e08

47. Drymousis P, Raptis DA, Spalding D, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Hpb*. 2014;16(5):397-406. doi:10.1111/hpb.12162

48. Xourafas D, Tavakkoli A, Clancy TE, Ashley SW. Distal Pancreatic Resection for Neuroendocrine Tumors: Is Laparoscopic Really Better than Open? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(5):831-840. doi:10.1007/s11605-015-2788-1

49. Memeo R, Roselli S, Lupo L, Cherkaoui Z, Pessaux P. Laparoscopic management of neuroendocrine tumors: state-of-the-art. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):109-109. doi:10.21037/tgh.2017.11.19

50. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(3):349-358. doi:10.1007/s00423-015-1277-z

51. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, et al. Update on surgical treatment of pancreatic

neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13893-13898. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13893

52. 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-R166. doi:10.1530/EJE-14-0630

53. Ueda Y, Toyama H, Fukumoto T, Ku Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification. *JOP J Pancreas - JOP J Pancreas Dec*. 2017;18(3):216-220. http://pancreas.imedpub.com/.

54. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):21-28. doi:10.5582/irdr.2017.01007

13. Παράρτημα-1

Πίνακας 1 Σταδιοποίηση με το σύστημα TNM- AJCC 8η έκδοση.[53]

T1 Tumor limited to pancreas, <2cm		T	N	M
T2 Tumor limited to pancreas, 2-4 cm	Stage I	T1	N0	M0
T3 Tumor limited to pancreas, >4 cm, or invading duodenum or bile duct	Stage II	T2, 3	N0	M0
T4 Tumor perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs or adjacent structures	Stage III	T4	N0	M0
		Any T	N1	M0
N0 No regional lymph node metastasis	Stage IV	Any T	Any N	M1
N1 Regional lymph node metastasis				
M0 No distant metastasis				
M1 Distant metastasis				
M1a Heptatic metastasis only				
M1a extraheptatic metastasis only				
M1c Heptatic and extraheptatic metastases				

Πίνακας 2 Σταδιοποίηση με βάση την ENTS.[54]

ENETS staging classification

T1	Tumor limited to the pancreas, < 2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm
T3	Tumor limited to the pancreas, > 4 cm, or invading duodenum or common bile duct
T4	Tumor invades adjacent structures
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

ENETS				mENETS*			
Stage	T	N	M	Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0	IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0	IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0	IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N1	M0	IIIB	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

*The mENETS staging classification was proposed by maintaining the ENETS T, N, and M definitions and adopting the AJCC staging definitions.

Πίνακας 3[12]

Prevalence of common gene mutations for well-differentiated pNENs.

Gene	Jiao et al. [26]	Raj et al. [33]
MEN1	44%	61%
ATRX	18%	25%
DAXX	25%	41%
PTEN	7%	11%
TSC1/TSC2	9%	18%
PIK3CA	1%	NA
ARID1A	NA	14%
SETD2	NA	21%

pMENs, pancreatic neuroendocrine neoplasms; NA, not available.

14. Παράρτημα-2

Πίνακας 4[53]

Table 2. The difference between NET G3 and NEC G3 under WHO classification 2017.

	NET G3	NEC G3
Pathological differentiation	well diffrentiated	poorly diffrentiated
Ki67 index	>20% (usually 30-55%)	>20% (usually >50%)
Mitotic index	>20/10 HPF	>20/10 HPF
Necrosis	Rare	+
Genetic syndrome(MEN1, VHL)	Occasionally	Rare
Functionality	Occasionally	Rare
Neuroendocrine marker expression	+	Week
Somatostatin receptor scintigraphy uptake	Strong	Week
Loss of A TRX or DAXX protein expression	+	Rare
Abnormal p53, Rb, SMAD4 expression	Rare	+
Response to Platinum agents	worse	better
Prognosis	Realtively good	Poor

Πίνακας 5[53]

Table 1. WHO classifications 2010 and 2017.

WHO Classification 2010			**WHO Classification 2017**		
Well Differentiated NET's	**Ki67 index**	**Mitotic index**	**Well differentiated NET's**	**Ki67 index**	**Mitotic index**
NET G1	<=2%	<2 /10 HPF	NET G1	<3%	<2 /10 HPF
NET G2	3-20%	2-20/10 HPF	NET G2	3-20%	2-20/10 HPF
			NET G3	>20%	>20/10 HPF
poorly differentiated NEC's			**poorly differentiated NEC's**		
NEC	>20%	>2 /10 HPF	NEC	>20%	>2 /10 HPF

Πίνακας 6[54]

Table 1. WHO classification of neuroendocrine tumors 2010: Functional classification

Name	Cell type	Hormones secreted	Malignancy (%)	Pancreatic involvement (%)	Syndrome
Insulinoma	B	Insulin	10	99	Hypoglycemic symptoms, whipple triad
Gastrinoma	G	Gastrin	60-90	25	ZES (peptic ulcer, epigastric pain, diarrhea)
VIPoma	D1	Vasoactive intestinal peptide	40-70	90	Watery diarrhea, hypokalemia, dehydration, achlorhydria
Glucagonoma	A	Glucagon	50-80	100	Rash, migratory erythema, diabetes mellitus, cachexia
Somatostatinoma	D	Somatostatin	70	55	Diabetesmellitus, cholelithiasis, and diarrhea
GRFoma	PP	Growth hormone-releasing hormone	60	30	Acromegaly
ACTHoma	NT	ACTH	95	4-16	Cushing's syndrome
Carcinoid	EC	Serotonin, tachykinins	60-88	1	Diarrhea,flushing,pain, asthma, and heart disease