



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ – ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»
Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Λ.Ε. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ
ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΜΕ In-111 OCTREOTIDE
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΥΠΕΡΕΚΚΛΕΚΤΙΚΟ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

ΤΡΟΥΜΠΟΥΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2016

Copyright © Νικόλαος Τρουμπούκης, 2016.
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας διατριβής, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της διατριβής για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΣΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ: 07/2010

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 11/2010

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 04/2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. **ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΟΥΛΙΑΜΟΣ**, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

2. **ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΜΟΥΡΗΣ**, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
“ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ” ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ)

3. **ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΣΤΑΥΡΑΚΑ-ΚΑΚΑΒΑΚΗ**, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ “ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ” ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. **ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΟΥΛΙΑΜΟΣ**, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

2. **ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΒΩΡΟΣ**, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

3. **ΛΙΑ-ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ**, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

4. **ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΜΟΥΡΗΣ**, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

5. **ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΟΥ**, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

6. **ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΣΤΑΥΡΑΚΑ-ΚΑΚΑΒΑΚΗ**, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

7. **ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΡΑΓΟΥΛΙΔΗΣ**, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Στον Ομότιμο Καθηγητή κο Α. Γουλιάμο, εκφράζω τις ευχαριστίες μου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτού του πρωτοποριακού θέματος όπου γίνεται συγκερασμός δύο ειδικοτήτων, της Ακτινολογίας και της Πυρηνικής Ιατρικής.








Στην Καθηγήτρια και Δ/τρια του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, κα Λ.Ε. Μουλοπούλου εκφράζω τις ευχαριστίες μου για την υποστήριξη που μου παρείχε για την εκπόνηση αυτής της μελέτης.

Τον Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής και κύριο επιβλέποντα κο Γ. Λυμούρη, θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω για την ανεκτίμητη συμβολή του κατά τη διάρκεια των ραδιοϊσοτοπικών εγχύσεων και την ολοκλήρωση της διάρθρωσης συγγραφής ιδιαίτερα του Ειδικού Μέρους της επιστημονικής αυτής μελέτης.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας κο Α. Χατζηϊωάννου, θερμά ευχαριστώ για την υποστήριξή του και την βοήθειά του στο σκέλος των ηπατικών καθετηριασμών.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής κα Α. Σταύρακα, ευχαριστώ ιδιαίτερα για τις υποδείξεις στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



Στους ασθενείς,

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Τρουμπούκης Νικόλαος MD, MSc

88 Roffo Court, Boundary Lane, SE172FP, London, UK

τηλ: +447787166051, +306944510506

e-mail : ntroumpoukis@nhs.net / ntroump@gmail.com

Ημ. Γέννησης : 04/10/1976

Πιστοποιήσεις

General Medical Council (GMC): Πλήρης εγγραφή με άδεια ασκήσεως επαγγέλματος (7478488,10/2014)

Greek Health Directorate: Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος (S/N: 6664, 08/2005)

Εργασιακή Εμπειρία

Οκτ 2015 - σήμερα: **Clinical Fellow στην Ακτινοδιαγνωστική**
King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

- Υπεύθυνος για τις ακτινολογικές μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας, όπως **Κλασσική Ακτινολογία, CT, MRI, Υπερηχογράφημα, Αγγειακή και μη-Αγγειακή Επεμβατική Ακτινολογία**
- Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών (μεταξύ άλλων υπεύθυνος για τη διάγνωση και την επεμβατική κάλυψη για τα τμήματα: Major trauma, Liver transplant και Stroke unit)

Μαΐ 2015 - Οκτ 2015: **Honorary Fellow στην Επεμβατική Ακτινολογία**
St George's Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

- **Αγγειακά Επεμβατικά** (αρτηριών και φλεβών όπως αγγειοπλαστική, stenting, εμβολισμοί, φίλτρα ΚΚΦ, θρομβόλυση, έλεγχος fistula)
- **Μη Αγγειακά Επεμβατικά** (ουροποιητικού, χοληφόρων και γαστρεντερικού όπως διαδερμική νεφροστομία και stent ουρητήρων, χολαγγειογραφία, διάνοιξη και stent χοληφόρων, χολοκυστοστομίες, γαστροστομίες
- Διαδερμικές **Βιοψίες και Παροχετεύσεις** (υπό CT/US/Ακτινοσκόπηση)

- Μάρ 2014 - Μάρ 2015:** **Ιατρός Ακτινοδιαγνώστης**
Ιδιωτικό Διαγνωστικό Κέντρο “Λάμδα Ιατρική”, Αθήνα, Ελλάδα
- Υπεύθυνος για τις ακτινολογικές μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας, όπως **Κλασική Ακτινολογία, Υπερηχογράφημα, Αγγειακό υπερηχογράφημα, Μαστογραφία**
- Μάρ 2012 - Ιαν 2014:** **Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής**
&
Σεπτ 2008 - Δεκ 2011: *Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα*
- Απόκτηση γνώσης και εμπειρίας σε όλες τις **σύγχρονες μεθόδους απεικόνισης**, ακολουθώντας ένα δομημένο πρόγραμμα εκπαίδευσης
 - Διεκπεραίωση των **βασικών Ακτινολογικών μεθόδων** (ακτινογραφία, υπερηχογράφημα, αγγειακός υπέρηχος, MRI, CT, μαστογραφία, αγγειογραφία) υπο την επίβλεψη έμπειρων επιμελητών
 - Εκπαίδευση στην **Επεμβατική Ακτινολογία** για 12 μήνες, συμμετέχοντας ενεργά σε ποικίλες αγγειακές και μη-αγγειακές επεμβάσεις
 - Συμμετοχή σε εργασίες, σεμινάρια και συνέδρια
 - Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών / υπεύθυνος για την σύνταξη του μηνιαίου προγράμματος εφημεριών των ειδικευομένων
- Δεκ 2011 - Φεβ 2012:** **Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής**
Κ.Α.Τ. Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα
- Απόκτηση γνώσης και εμπειρίας στην CT απεικόνιση κυρίως νευροχειρουργικών και ορθοπεδικών περιστατικών
- Μαΐ 2005 - Μαΐ 2006:** **Οπλίτης Ιατρός**
Ελληνικού Στρατού Ξηράς
- Ιατρός του ΣΤΕΠ Κω, Λειψών και Πάτμου
 - Ιατρός στην Στρατιωτική Σχολή Νοσηλευτριών (ΣΑΝ)

Αυγ 2004: **Εθελόντης Ιατρός**
Ολυμπιακοί Αγώνες, Αθήνα 2004

- Διασώστης, υπεύθυνος θεατών στο “Ολυμπιακό Κέντρο Άνω Λιοσίων”

Ακαδημαϊκές Σπουδές

2010 - σήμερα **Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής σχολής** του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα την «Αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης των ηπατικών μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους, με In-111-Octreotide, μετά από υπερεκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας».

2014 **Εξετάσεις Ειδικότητας Ακτινοδιαγνωστικής (CCT Equivalent)**

2006 - 2009 **Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Επεμβατική Ακτινολογία»,** της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Διπλωματική εργασία με θέμα «Περιοχική χημειοθεραπεία ήπατος με διακαθετηριακή μέθοδο».

2005 **Απόφοιτος της Ιατρικής σχολής** του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Δημοσιεύσεις - Παρουσιάσεις (Περιοδικά – Συνέδρια)

1. “Super-selective Hepatic Arterial Infusions of n.c.a. Lu-177-Dotatoc in Inoperable Neuroendocrine Liver Metastases of Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) Tumors; Preliminary Results”. G.Limouris, **N.Troumpoukis**, V.Poulantzas, I.Karfis, A.Chatzioannou, M.Lyra, V.Michalaki, N.Triantaphyllou, G.Nikou, M.Paphiti, V.McCready, L.Moulopoulou. Oral presentation, 10/2015. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Hamburg, Germany.
2. “Comparison of 111In-[DTPA0]-Octreotide Versus Non Carrier Added 177Lu-[DOTA0,Tyr3] - Octreotate Efficacy in Patients With GEP-NET Treated Intra-arterially for Liver Metastases”. G.Limouris, V.Poulantzas, **N.Troumpoukis**, I.Karfis, S.Chondrogiannis, N.Triantafyllou, V.Gennimata, L.E. Moulopoulou, L.E.Patsouris, G.Nikou, V.Michalaki, G.Fragulidis, M.Paphiti, R.McCready, P.Colletti, G.Cook, D.Rubello. Clin Nucl Med 2015;00:00-00.

3. “A case of pneumoperitoneum and retroperitoneum without bowel perforation due to extensive intestinal necrosis as a complication to chemotherapy: CT evaluation”. P.Antonopoulos, P.Siaperas, **N.Troumpoukis**, M.Demonakou, K.Alexiou, N.Economou. Acta Radiol Short Rep. 2013 Nov 5;2(7): 2047981613498723.
4. “Toxic megacolon and acute ischemia of the colon due to sigmoid stenosis related to diverticulitis”. P.Antonopoulos, M.Almyroudi, V.Kolonia, S.Kouris, **N.Troumpoukis**, N.Economou. Case Rep Gastroenterol. 2013 Sept 11;7(3): 409-13.
5. “Portal vein gas in patients with acute myocardial infarction, as bowel necrosis finding caused by non-occlusive mesenteric ischemia”. P.Antonopoulos, **N.Troumpoukis**, A.Christou, K.Kentri, A.Petroulakis, K.Alexiou, N.Economou. EPOS, 12/2012, 32nd Panhellenic Congress of Gastroenterology, Athens, Greece.
6. “Fistulas as complication of Crohn’s disease – CT evaluation”. A.Christou, N.Barbagiannis, **N.Troumpoukis**, S.Atsidaftis, M.Chorti, X.Barbatsas, P.Antonopoulos. Poster, 06/2012, 11th Panhellenic Congress of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, Porto Heli, Greece.
7. “Abdominal abscesses as complication of Crohn’s disease – CT evaluation”. A.Christou, N.Barbagiannis, **N.Troumpoukis**, X.Barbatsas, M.Demonakou, P.Antonopoulos. Poster, 06/2012, 11th Panhellenic Congress of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, Porto Heli, Greece.

Επαγγελματική Εξέλιξη (Σεμινάρια – Εκπαιδευτικά μαθήματα)

- 02/2016** **IR Emergencies Simulation Course**, Imperial College, London, UK
- 02/2016** **Chest x-ray Survival Course**, Northwick Park Hospital, London, UK
- 11/2014** **Detection and Diagnosis of Breast Diseases**, Advanced course, Royal Olympic Hotel, Athens, Greece
- 09/2014** **MRI and CT imaging of the CNS**, One-day workshop, 251 ΓΝΑ’ Military Hospital, Athens, Greece
- 05/2014** **Varicose Veins Diagnostics and Treatment**, LIVE, one-day workshop, Caravel Hotel, Athens, Greece
- 03/2013** **Chest Radiology**, 3rd Postgraduate Seminar, ‘Sotiria’ General Hospital, Athens, Greece
- 09/2012** **Diseases of Heart and Chest**, IDKD 5th Intensive course, Mykonos, Greece
- 06/2012** **Oncologic Imaging**, ESOR GALEN Foundation course, Caravel Hotel, Athens, Greece
- 02/2012** **MRI imaging of the Hip and Pelvis**, one-day workshop, ‘251 ΓΝΑ’ Military Hospital, Athens, Greece
- 02/2011** **MRI imaging of the Wrist and Hand**, one-day workshop, ‘251 ΓΝΑ’ Military Hospital, Athens, Greece
- 10/2009** **Musculoskeletal Diseases**, IDKD 2nd Intensive course, Athens, Greece

Συνέδρια - Ημερίδες

A. Εθνικά

12/2014	19 th Panhellenic Radiology Congress, Hellenic Radiological Society
10/2012	18 th Panhellenic Radiology Congress, Hellenic Radiological Society
12/2010	17 th Panhellenic Radiology Congress, Hellenic Radiological Society
11/2010	New Progresses in Liver Diseases, Hellenic Liver Society
12/2009	Emergency medicine and Computed Tomography, Sismanoglio Hospital Scientific Committee
10/2008	16 th Panhellenic Radiology Congress, Hellenic Radiological Society
05/2008	4 th Panhellenic Congress of Interventional Radiology, Hellenic Society of Interventional Radiology
06/2007	8 th Panhellenic Congress on Ultrasound, Hellenic Radiological Society
05/2007	Athenian Days of Interventional Radiology, Hellenic Society of Interventional Radiology
12/2006	15 th Panhellenic Radiology Congress, Hellenic Radiological Society
10/2006	2 nd symposium of Breast Imaging, Hellenic Radiological Society

B. Διεθνή

09/2015	CIRSE, Lisbon, Portugal
09/2013	CIRSE, Barcelona, Spain
03/2011	23 rd ECR - European Congress of Radiology, Vienna, Austria.
09/2009	16 th European Symposium on Urogenital Radiology, Athens, Greece

Μέλος σε Συλλόγους - Εταιρίες

AMA :	Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών (S/N: 059821)
ESR :	Πανευρωπαϊκή Εταιρία Ακτινολογίας
CIRSE :	Πανευρωπαϊκή Εταιρία Επεμβατικής Ακτινολογίας
HELRAD :	Ελληνική Εταιρία Ακτινολογίας
GSIR :	Ελληνική Εταιρία Επεμβατικής Ακτινολογίας

Άλλες πληροφορίες

Γλώσσες

English : *Άριστα*, Certificate Lower of Cambridge, Advanced of Cambridge, Proficiency of Michigan

French : *Καλά*, Certificat de Langue Francaise - Delf A1,A2

Italian : *Σχετικά καλά*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

A. Σύγχρονες απόψεις για τους Γαστροεντεροπαγκρεατικούς Νευροενδοκρινείς Όγκους	17
B. Επιδημιολογικά Δεδομένα	19
Γ. Βιολογική Συμπεριφορά	22
Δ. Παθολογική Ανατομική	25
Ε. Μοριακή Γενετική	26

II. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

A. Κλινική Συμπτωματολογία	27
B. Βιοχημικοί - Ιστολογικοί Δείκτες	30
Γ. Απεικονιστικές Μεθόδους - Ραδιομοριακή Απεικόνιση	32

III. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

A. Χειρουργική Αντιμετώπιση	36
B. Χημειοθεραπεία - Ιντερφερόνη	40
Γ. Επεμβατική Ακτινολογία - Σωματιδιακός Εμβολισμός	40
Δ. Στοχευμένη θεραπεία με Ανάλογα Σωματοστατίνης	42

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	45
II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
A. Επιλογή Ασθενών	46
B. Μεθοδολογία	48
Γ. Αξιολόγηση	51
Δ. Δοσιμετρία	52
Ε. Μεταθεραπευτική Πορεία και Διαχείριση Ασθενών	53
ΣΤ. Στατιστική Ανάλυση	55
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	55
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	66
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	
A.	82
B.	84
Γ.	86
Δ.	87
VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	88
IX. ABSTRACT.....	91

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

A. Σύγχρονες απόψεις για τους Γαστρο-εντερο-παγκρεατικούς Νευροενδοκρινείς Όγκους (GEP-NETs)

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) αναπτύσσονται σε ιστούς που περιέχουν κύτταρα προερχόμενα από τη νευρική ακρολοφία, το νευροεξώδερμα, και το ενδόδερμα του εμβρύου⁽¹⁾. Παρότι οι όγκοι αυτοί μπορούν να εμφανιστούν σε διάφορες εντοπίσεις στο ανθρώπινο σώμα, η πλειοψηφία απαντάται στον άξονα στόμαχος-έντερο-πάγκρεας και περιλαμβάνει γαστρινώματα, ινσουλινώματα, VIPomas, γλυκαγονώματα, PPomas, σωματοστατινώματα, και καρκινοειδή⁽¹⁾.

Στους μη γαστροεντεροπαγκρεατικο-νευροενδοκρινείς όγκους (non-GEP-NETs) περιλαμβάνονται νεοπλάσματα που εκκρίνουν κατεχολαμίνες (φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα), όπως το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδή αδένου, οι όγκοι της πρόσθιας μοίρας της υπόφυσης, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων και νεοπλάσματα των παραθυρεοειδών αδένων. Οι non-GEP-NETs μπορούν να εμφανιστούν στα πλαίσια οικογενών νεοπλασματικών συνδρόμων. Σε αυτά περιλαμβάνονται η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 και 2 (MEN1 και MEN2), η νόσος Von Hippel Lindau (VHL), η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1), το σύνδρομο Carney, και τα σύνδρομα οικογενών παραγαγγλιωμάτων (PGLs)⁽¹⁻⁵⁾. Η πλειονότητα, ωστόσο, των non-GEP NETs εμφανίζεται ως μη οικογενείς (π.χ σποραδικοί) μεμονωμένοι όγκοι.

Οι γαστροεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (GEP-NETs) αποτελούν ασυνήθη και σχετικά σπάνια νεοπλάσματα που εμφανίζουν πολλές κλινικές προκλήσεις. Χαρακτηριστικά, συνθέτουν, αποθηκεύουν, και εκκρίνουν πληθώρα πεπτιδίων και βιοδραστικών αμινών ώστε να μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη διακριτών κλινικών συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένου του καρκινοειδούς συνδρόμου. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, οι όγκοι αυτοί παραμένουν κλινικά σιωπηλοί μέχρι την όψιμη εκδήλωση χωροκατακτητικών συμπτωμάτων.

Η αντιμετώπιση των GEP-NETs απαιτεί τη συνδρομή διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων ενδοκρινολόγων, γαστρεντερολόγων, ογκολόγων, επεμβατικών ακτινολόγων και χειρουργών. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της πληθώρας κλινικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την εντόπισή τους σε διαφορετικές θέσεις της γαστρεντερικής οδού και το πάγκρεας, την έκκριση πρωτεϊνών, καθώς και τη συχνή εμφάνιση μεταστατικής νόσου. Η διερεύνηση και η διαχείριση των GEP-NETs απαιτούν υψηλό βαθμό εξατομίκευσης, λαμβάνοντας υπόψη τη φυσική πορεία της νόσου και τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενή. Οι θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν χειρουργικές παρεμβάσεις, τεχνικές επεμβατικής ακτινολογίας (όπως χημειοεμβολισμό/TACE και καυτηριασμό με ρεύμα υψηλής συχνότητας/RF ablation), κυτταροτοξικούς παράγοντες, καθώς και ανάλογα σωματοστατίνης για τον έλεγχο συμπτωμάτων που σχετίζονται με την απελευθέρωση βιοδραστικών πεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών. Παράλληλα νεότερες θεραπείες προκύπτουν με πρωτοποριακούς βιολογικούς παράγοντες και ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης.

Η πολυμορφία, η ετερογένεια, καθώς και η σχετική σπανιότητα των GEP-NETs ευθύνονται για την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών αναφορικά με τη θεραπεία τους και γενικότερα για την βραδυπορούσα πρόοδο στο πεδίο αντιμετώπισής τους. Σημειώνεται ότι τα τελευταία 30 χρόνια δεν έχει παρατηρηθεί αξιόλογη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με GEP-NETs, στον γενικό πληθυσμό. Για την προαγωγή της παρεχόμενης φροντίδας στους πάσχοντες από τα εν λόγω νεοπλάσματα είναι απαραίτητη η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας τους, δίνοντας έμφαση στη μοριακή γενετική και τη βελτίωση των εφαρμοζόμενων πειραματικών μοντέλων. Στο επίπεδο της κλινικής πρακτικής κρίνεται σημαντική η ανάπτυξη περισσότερο αξιόπιστων ορολογικών δεικτών καθώς και μεθόδων που θα επιτρέπουν τον ακριβή εντοπισμό των όγκων αλλά και την ανίχνευση αλλοιώσεων ακόμη μικρότερου μεγέθους. Επιπλέον βοήθεια θα προσφέρει η καθιέρωση βελτιωμένων συστημάτων ταξινόμησης και διαβάθμισης της κακοήθειας των νευροενδοκρινικών όγκων τα οποία θα χαρακτηρίζονται από προγνωστική αξία.

Η σύγκριση μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται για τους όγκους αυτούς είναι, επί του παρόντος, αρκετά δύσκολη. Είναι απίθανο να υπάρξει πρόοδος στη διαχείριση των GEP-NETs αν δεν αναπτυχθούν εξειδικευμένα θεραπευτικά κέντρα. Θεωρείται απαραίτητη η συνεργασία ειδικών κλινικών ομάδων που θα συντονίζουν πολυκεντρικές μελέτες και θα διατηρούν βάσεις κλινικών και

ιστολογικών δεδομένων. Με αυτόν τον τρόπο θα καταστεί εφικτή η ανάπτυξη στοχευμένων μοριακών θεραπειών οι οποίες κρίνονται καταλυτικές για να επέλθει πρόοδος στη θεραπεία και συνεπώς στην επιβίωση των πασχόντων.

B. Επιδημιολογικά Δεδομένα

Οι όγκοι που προέρχονται από το διάχυτο νευροενδοκρινικό σύστημα της γαστρεντερικής οδού και του παγκρέατος (γαστροεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι ή GEP-NETs) αποτελούν σχετικά σπάνια νεοπλάσματα τα οποία μοιράζονται ορισμένα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά. Συνήθως, εμφανίζουν απρόβλεπτη και ασυνήθιστη βιολογική συμπεριφορά, ενώ η συχνά όψιμη εκδήλωση συμπτωμάτων καθυστερεί τη διάγνωσή τους. Η γνώση μας αναφορικά με την κυτταρική βιολογία και τους μηχανισμούς ελέγχου αυτών των όγκων είναι ανεπαρκής. Το γεγονός αυτό θέτει περιορισμούς στην ανάπτυξη στοχευμένων μοριακών θεραπειών και καθιστά πολύπλοκο, αλλά συνάμα προκλητικό, εγχείρημα τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση⁽¹⁾.

Η κατανόηση των GEP-NETs εξακολουθεί να παραμένει σχετικά στοιχειώδης από τότε που ο Siegfried Oberndorfer, το 1907, πρώτος αναφέρθηκε στη φύση πολλαπλών όγκων του λεπτού εντέρου και εισήγαγε τον όρο *karzinoide* (καρκινοειδές)⁽⁶⁾. Ο όρος αυτός αποτέλεσε πηγή σύγχυσης στο πεδίο της ιατρικής ορολογίας τον περασμένο αιώνα. Σήμερα, χρησιμοποιείται γενικά για την περιγραφή GEP-NETs που προέρχονται από τη γαστρεντερική οδό, ενώ επιπλέον αποδίδεται σε αλλοιώσεις του βρογχοπνευμονικού δένδρου καθώς και σε σπάνιους ενδοκρινικούς όγκους άλλων οργάνων. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται για την περιγραφή ενός χαρακτηριστικού συνδρόμου που οφείλεται στην περιοδική έκκριση βιοδραστικών αμινών εντός της συστηματικής κυκλοφορίας από μια μειοψηφία των GEP-NETs. Μεγάλο μέρος της σύγχυσης, σε σχέση με τη χρησιμοποιούμενη ορολογία, αντανακλά διχογνωμίες του παρελθόντος για την προέλευση των νευροενδοκρινικών κυττάρων της γαστρεντερικής οδού⁽⁷⁾. Σήμερα ωστόσο, η καλύτερη εκτίμηση της προέλευσης, της ετερογένειας και της μοριακής ταυτότητας των κυττάρων από GEP-NETs, καθώς και η αναγνώριση πλήθους βιοδραστικών αμινών και πεπτιδίων που αυτά παράγουν, παρέχουν μια

αποτελεσματικότερη θεώρηση της βιολογικής και κλινικής φύσης αυτών των αλλοιώσεων.

Οι GEP-NETs είναι πολύ σπανιότεροι από τα αδενοκαρκινώματα. Η επίπτωσή τους στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 2,5 με 5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, ενώ γενικά οι καρκινοειδείς όγκοι (βρογχοπνευμονικοί και γαστρεντερικοί) αποτελούν το 0,46% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων⁽⁸⁾ (**Σχήμα 1**). Είναι φανερό εντούτοις, ότι τόσο η επίπτωση όσο και ο επιπολασμός των καρκινοειδών εμφανίζουν σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες (**Σχήμα 2**). Η κλινική συμπεριφορά των GEP-NETs παρουσιάζει εντυπωσιακή ποικιλομορφία, σε σχέση τόσο με την εκδηλούμενη συμπτωματολογία όσο και με την έκβαση της νόσου. Για παράδειγμα, η πενταετής επιβίωση για το σύνολο των πασχόντων από καρκινοειδείς όγκους είναι 67.2%, όταν η αντίστοιχη επιβίωση για νευροενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος (PNETs) κυμαίνεται από 97% (καλοήθες ινσουλίνωμα) σε περίπου 30% (επί μη λειτουργικών, κλινικά σιωπηλών ενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος PETs)⁽⁹⁾.

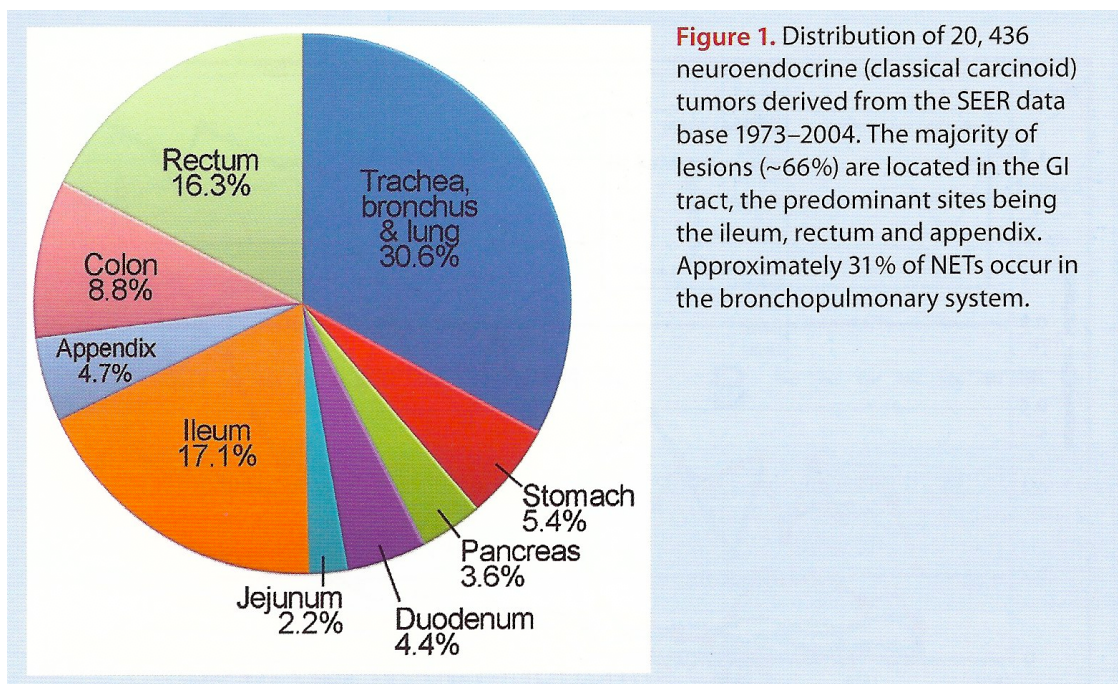
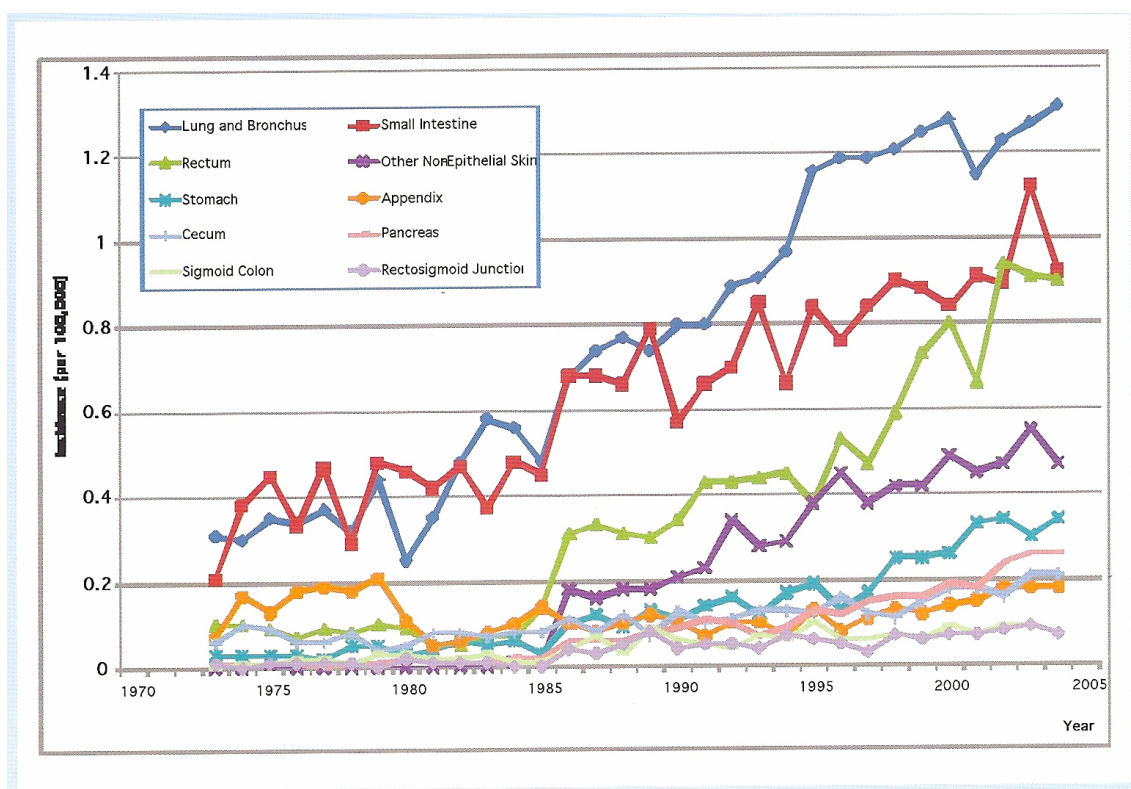


Figure 1. Distribution of 20,436 neuroendocrine (classical carcinoid) tumors derived from the SEER data base 1973–2004. The majority of lesions (~66%) are located in the GI tract, the predominant sites being the ileum, rectum and appendix. Approximately 31% of NETs occur in the bronchopulmonary system.

ΣΧΗΜΑ 1. Κατανομή των 20.436 περιπτώσεων νευροενδοκρινών όγκων (καρκινοειδείς όγκοι) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER (1973-2004). Η πλειοψηφία των αλλοιώσεων (περίπου 66%) εντοπίζονται στη γαστρεντερική οδό. Κυρίαρχες θέσεις εντόπισης αποτελούν ο ειλεός, το ορθό και η σκωληκοειδής απόφυση. Σχεδόν το 31% των νευροενδοκρινικών όγκων εντοπίζονται στο βρογχοπνευμονικό δέντρο.

Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ της ανάγκης να αναθεωρηθεί η άποψη για τους γαστροεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους ως σχετικά καλοήθων αλλοιώσεων με βραδεία ανάπτυξη.

Παρότι, κάποια εξειδικευμένα θεραπευτικά κέντρα αναφέρουν, τις τελευταίες δεκαετίες, παράταση της επιβίωσης σε ασθενείς με GEP-NETs, η βάση δεδομένων SEER στις ΗΠΑ αναφέρει ορισμένα ανησυχητικά στοιχεία. Συγκεκριμένα, η προσαρμοσμένη βάσει ηλικίας επίπτωση των καρκινοειδών του λεπτού εντέρου και γενικά του πεπτικού συστήματος παρουσιάζει τα τελευταία 30 χρόνια αύξηση κατά 460% και 720% αντίστοιχα, με ταυτόχρονη αύξηση του επιπολασμού στους λευκούς (274%) και τους μαύρους (500%), άνδρες και γυναίκες (213% και 286% αντίστοιχα).



ΣΧΗΜΑ 2. Αύξηση της επίπτωσης των καρκινοειδών όγκων στον πληθυσμό των ΗΠΑ το χρονικό διάστημα 1973-2005. (Σκωληκοειδής απόφυση 250%, πεπτικό τυφλό 350%, βρογχοπνευμονικό δέντρο και λεπτό έντερο 420%-460%, σιγμοειδές 700%, ορθό 900%, στόμαχος 1130%) (βάσεις δεδομένων NCI SEER).

Επιπρόσθετα, μολονότι οι δείκτες πενταετούς επιβίωσης από καρκινοειδείς όγκους του λεπτού εντέρου κυμαίνονται στο 60%, η επιβίωση από τη νόσο δεν έχει αλλάξει σημαντικά από το 1973⁽⁸⁾. Αυτό παρατηρείται καθότι στις ΗΠΑ φαίνεται να υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στην κρατική (NHI) χρηματοδότηση της έρευνας για τον καρκίνο και τη βελτίωση των δεικτών επιβίωσης.

Γ. Βιολογική Συμπεριφορά

Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα εντοπίζονται σε όλο το μήκος της γαστρεντερικής οδού, απαρτίζοντας τη μεγαλύτερη ομάδα ορμονοπαραγωγών κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα⁽¹⁰⁾ (**Πίνακας 1**). Αυτά φαίνεται να έχουν τοπική προέλευση από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα του γαστρεντερικού, παρά από μετανάστευση κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας⁽⁷⁾. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί διαφοροποίησης των κυττάρων του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος εξακολουθούν να μην είναι επαρκώς κατανοητοί.

Μέχρι τώρα έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 13 τύποι νευροενδοκρινικών κυττάρων τα οποία παράγουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικά δραστικών πεπτιδίων. Στα πεπτίδια αυτά περιλαμβάνονται η σεροτονίνη (5HT) από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα/χρωμιόφιλα κύτταρα του εντέρου (enterochromaffin EC cells), η σωματοστατίνη (SST) από κύτταρα D, η ισταμίνη από κύτταρα που μοιάζουν με εντεροχρωμαφινικά/χρωμιόφιλα κύτταρα του εντέρου (enterochromaffin-like ECL cells), και η γαστρίνη από κύτταρα G. Τα προϊόντα έκκρισης των νευροενδοκρινικών κυττάρων αποθηκεύονται σε μεγάλα κυστίδια με πυκνωτικό πυρήνα και σε μικρά κυστίδια που μοιάζουν με συναπτικά (large dense-core vesicles LDCV και small synaptic-like vesicles SSV). Στα κυστίδια αυτά απαντώνται ειδικές πρωτεΐνες, όπως η χρωμογρανίνη A (CgA) (μεταφορική πρωτεΐνη στα LDCV) και η συναπτοφυσίνη (διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη στα SSV). Αμφότερα, τα παραγόμενα βιοδραστικά πεπτίδια και οι πρωτεΐνες των εκκριτικών

κυστιδίων αντιπροσωπεύουν σημαντικούς δείκτες ταυτοποίησης των νευροενδοκρινικών κυττάρων⁽¹¹⁾.

Η εκκριτική λειτουργία των νευροενδοκρινικών κυττάρων ρυθμίζεται μέσω υποδοχέων συζευγμένων με G-πρωτεΐνες, υποδοχέων ιοντικών διαύλων και υποδοχέων με δράση κινάσης τυροσίνης.

Το κορυφαίο τμήμα των εντεροχρωμαφινικών EC κυττάρων (χρωμόφιλον κυττάρων του εντέρου) συχνά επικοινωνεί με τον εντερικό αυλό μέσω λεπτών προσεκβολών του κυτταροπλάσματος. Αυτές υπηρετούν ρόλο μηχανικών και χημικών αισθητήρων που προβάλλουν στον αυλό των εντερικών αδενίων.

Cell name	Localization	Products	Factors regulating secretion
D	GIT	Somatostatin	Hormones/neural/acid
EC	GIT	Serotonin/substance P/guanylin/melatonin	luminal/hormones/neural
ECL	Stomach	Histamine	Hormones,gastrin/neural
G	Stomach & duodenum	Gastrin	Amino acids/neural/acid
Gr	GIT	Ghrelin	Luminal factors/hormones
I	Duodenum	CCK	Lipids/neural
K	Duodenum/jejunum	GIP	Nutrients/hormones
L	Small intestine	GLP-1, PYY, NPY	glucose/hormones
Motilin	Duodenum	Motilin	Neural/luminal
N	Small intestine	Neurotensin	Lipids
S	Duodenum	Secretin	Acid
VIP	GIT	VIP	Neural
X	Stomach	Amylin	?

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Υπάρχουν 13 είδη γαστροεντερικών νευροενδοκρινικών κυττάρων τα οποία εκκρίνουν ποικιλία βιοδραστικών παραγόντων υπο την ενδοαυλική, παρακρινική, νευρική και ορμονική επίδραση.

Το μέγεθος, το σχήμα και η ηλεκτρονιακή πυκνότητα των εκκριτικών κοκκίων ποικίλουν, αντανακλώντας σημαντικά γνωρίσματα για τον χαρακτηρισμό και τη διάκριση των διαφόρων τύπων νευροενδοκρινικών κυττάρων. Κατά κανόνα, κάθε

εκκριτικό κοκκίο αποθηκεύει ένα συγκεκριμένο είδος πεπτιδικής ορμόνης, ωστόσο σε ορισμένα νευροενδοκρινικά κύτταρα μπορούν να συνυπάρχουν διάφορα είδη πεπτιδίων ή αμινών στο ίδιο κοκκίο⁽¹²⁾.

Τα ECL κύτταρα συνιστούν ένα σημαντικό σύστημα γαστρικών νευροενδοκρινικών κυττάρων τα οποία αλληλεπιδρούν με τα G κύτταρα του πυλωρικού άντρου του στομάχου. Τα G κύτταρα εκκρίνουν γαστρίνη η οποία προκαλεί την παραγωγή ισταμίνης από τα ECL κύτταρα και αυτή με τη σειρά της την παραγωγή γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του θόλου του στομάχου. Απώλεια των οξεοπαραγωγών τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (ατροφική γαστρίτιδα) ή καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος συνεπάγεται την αυξημένη έκκριση γαστρίνης, τον πολλαπλασιασμό των ECL κυττάρων, ακόμη και την ανάπτυξη νεοπλασίας (γαστρικά καρκινοειδή)⁽¹³⁾.

Τα EC κύτταρα αποτελούν τον κύριο τύπο νευροενδοκρινικών κυττάρων στο λεπτό έντερο, εκκρίνουν σεροτονίνη (5HT), γουανυλίνη και ουσία P. Η έκκριση αυτή επέρχεται ως απάντηση σε νευρογενή και ενδοαυλικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων της μηχανικής και της χημικής διέγερσης. Σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούν την έκκριση περιλαμβάνουν την αδενυλική κυκλάση, τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και το πεπτίδιο PACAP-38 (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), ενώ η σωματοστατίνη SST (μέσω υποδοχέων SSTR2), η ακετυλοχολίνη (μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων M2) και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA, μέσω υποδοχέων GABAA) δρουν κατασταλτικά⁽¹⁴⁾.

Οι δράσεις της σεροτονίνης (5HT), όπως ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων και η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του εντέρου, διαμεσολαβούνται μέσω υποτύπων σεροτονινεργικών υποδοχέων (5HT1-7). Η ταχεία αδρανοποίηση της σεροτονίνης είναι κρίσιμη για τον περιορισμό των δράσεών της. Αυτό επιτυγχάνεται με την πρόσληψη της σεροτονίνης από γειτονικά εντεροκύτταρα και από τα ίδια τα εκκριτικά EC κύτταρα^(14,15), ακολουθούμενη από την ενδοκυτταρική μετατροπή της σε 5-υδροξυινδολοξεϊκό οξύ (5-HIAA) από το ένζυμο μονοαμινοξειδάση.

Δ. Παθολογική Ανατομική

Η παθολογική ανατομική των NETs προϋποθέτει την προτυποποίηση της διάγνωσης και την ταυτοποίηση ειδικών δεικτών με προγνωστική αξία. Διαγνωστικά κριτήρια και συστήματα σταδιοποίησης έχουν ορισθεί για νευροενδοκρινικούς όγκους του στομάχου, του παγκρέατος και πρόσφατα του δωδεκαδακτύλου⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, ενώ απουσιάζουν για τις υπερπλαστικές και δυσπλαστικές αλλοιώσεις του λεπτού και του παχέος εντέρου. Η ταξινόμηση του Π.Ο.Υ. το 2000 καθώς και οι επακόλουθες εκδόσεις ορίζουν^(17,19,20) με σαφήνεια τους φαινοτύπους και την κλινικοπαθολογοανατομική εικόνα των νευροενδοκρινών όγκων και παρέχουν ιστοπαθολογικούς προγνωστικούς δείκτες για τους εν λόγω όγκους στον στόμαχο, το δωδεκαδάκτυλο/ανώτερο τμήμα νήστιδας, το πάγκρεας, τον ειλεό, τη σκωληκοειδή απόφυση και το ορθό.

Εντούτοις, δεν υπάρχουν πρότυποι ορισμοί για τις αντίστοιχες υπερπλαστικές και δυσπλαστικές αλλοιώσεις στο λεπτό/παχύ έντερο, με συνέπεια να απουσιάζει η ομοφωνία στη διαγνωστική προσέγγιση μεταξύ των παθολογοανατόμων. Εκτιμάται ότι το παρόν πρότυπο ταξινόμησης είναι ανεπαρκές, καθότι στερείται ενός αξιόπιστου και αναπαράξιμου συστήματος σταδιοποίησης, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει πληθώρα απροσδιόριστων αλλοιώσεων στις οποίες αναφέρεται συλλήβδην ως «αβέβαιης βιολογικής συμπεριφοράς».

Αποτελούν αναγκαιότητα, η ανάπτυξη βελτιωμένων δεικτών για τη σταδιοποίηση των GEP-NETs, η ταυτοποίηση ειδικών δεικτών σε ιστούς και όργανα, καθώς και η συσχέτισή τους με συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Αυτό αναμένεται να επιτευχθεί με την εφαρμογή γονιδιωματικών και πρωτεομικών αναλύσεων, γνωρίζοντας βέβαια τους ενδεχόμενους περιορισμούς στη συλλογή και αξιολόγηση εκτενών μοριακών δεδομένων από αυτούς τους σχετικά σπάνιους όγκους.

E. Μοριακή Γενετική

Μελέτες μοριακής γενετικής έχουν αποκαλύψει ότι στην ανάπτυξη των NETs στο αρχικό, το μέσο και το τελικό εμβρυικό/αρχέγονο έντερο εμπλέκονται διαφορετικά γονίδια. Αυτά ενδέχεται να σχετίζονται με διάφορες ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων σημειακών μεταλλάξεων, απαλείψεων γονιδίων, μεθυλιώσεων του DNA, αλλαγών στον αριθμό των χρωμοσωμάτων⁽²¹⁻²³⁾. Για παράδειγμα, οι νευροενδοκρινείς όγκοι του τελικού εμβρυικού εντέρου εκφράζουν, αμφότερους, τον αυξητικό παράγοντα TGF α και τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF)⁽²⁴⁾. Στους NETs του αρχικού εμβρυικού/αρχέγονου εντέρου εμφανίζονται συχνά απαλείψεις και άλλες μεταλλάξεις του γονιδίου της μενίνης το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 610 αμινοξέων. Η μενίνη αποτελεί, κυρίως, πρωτεΐνη του πυρήνα. Ωστόσο, σε κύτταρα που διαιρούνται απαντάται και στο κυτταρόπλασμα. Εκεί αλληλεπιδρά με διάφορες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταγραφής, τη σταθερότητα του γονιδιώματος και την κυτταρική διαίρεση⁽²⁵⁾. Υπάρχει πλήθος πληροφοριών αναφορικά με τη μενίνη. Εντούτοις, τόσο τα γονίδια που εμπλέκονται στην ογκογένεση των NETs, όσο και ο ρόλος των πρωτεϊνών, που κωδικοποιούνται από αυτά, στις διεργασίες του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων, παραμένουν άγνωστα.

Δεδομένης της προόδου στη λειτουργική γονιδιωματική, την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και την πρωτεομική, κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη νέων κυτταρικών και ζωικών μοντέλων για την εξερεύνηση της μοριακής και της γενετικής βιολογίας των NETs. Στόχος αποτελεί η εξαγωγή πληροφοριών που θα βοηθήσουν στην ανάδειξη ειδικών βιολογικών δεικτών και τεχνικών μοριακής απεικόνισης. Με τον τρόπο αυτό θα καταστεί δυνατή η διάγνωση των εν λόγω νεοπλασιών σε πολύ πρώιμο στάδιο.

II. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

A. Κλινική Συμπτωματολογία

Οι γαστροεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (GEP NETs) έχουν την ικανότητα να συνθέτουν, να αποθηκεύουν και να εκκρίνουν μια ποικιλία πεπτιδίων και νευροαμινών. Με τον τρόπο αυτό, οι αποκαλούμενοι «λειτουργικοί» όγκοι, μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη διακριτών κλινικών συνδρόμων^(22,26). Ωστόσο, η πλειονότητα των GEP NETs δεν εκκρίνει βιολογικά δραστικές ουσίες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι «μη λειτουργικοί» όγκοι να εμφανίζουν σχετικά όψιμη εκδήλωση, με συμπτώματα από την επέκταση του όγκου στην πρωτοπαθή εστία ή/και από απομακρυσμένες μεταστάσεις (συνήθως στο ήπαρ)^(22,26). Μολονότι οι λειτουργικοί όγκοι μπορούν να προκαλέσουν διακριτά κλινικά σύνδρομα, τα συμπτώματα είναι συχνά γενικής φύσης, χωρίς να αναγνωρίζονται ως σύνολο που συνιστά σύνδρομο, ή ενδέχεται να μην είναι εμφανή τη στιγμή της κλινικής εκτίμησης. Η καθυστέρηση της διάγνωσης αποτελεί τον κανόνα (5-7 έτη κατά μέσο όρο). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα μεταστατικής νόσου, καθώς και τους υψηλούς δείκτες θνητότητας και θνησιμότητας.

Οι περισσότεροι GEP NETs είναι σποραδικοί. Ωστόσο, μπορούν να είναι πολλαπλοί και να αποτελούν μέρος ενός οικογενούς συνδρόμου, όπως το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου I (MEN-1), το σύνδρομο von Hippel-Lindau και η νευροϊνωμάτωση τύπου-1.

Οι καρκινοειδείς όγκοι προέρχονται από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα EC του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος και η πλειοψηφία τους είναι μη λειτουργικοί⁽²²⁾. Το λεπτό έντερο και η σκωληκοειδής απόφυση αποτελούν τις συχνότερες θέσεις αρχικής εντόπισης. Επί παρουσίας ηπατικών (ή απομακρυσμένων μεταστάσεων), σεροτονίνη (5HT), ταχυκινίνες και άλλες βιοδραστικές ουσίες που παράγονται στα νεοπλασματικά κύτταρα, μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία και

να προκαλέσουν καρκινοειδές σύνδρομο. Αυτό χαρακτηρίζεται από ερυθρίαση (flushing), διάρροια και κοιλιακό άλγος^(22,26).

Η πλειοψηφία των γαστρικών καρκινοειδών είναι πολλαπλοί, μικρού μεγέθους όγκοι που σχετίζονται με υπεργαστριναιμία. Αυτή μπορεί να είναι δευτεροπαθής, σε έδαφος χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας (τύπος 1 γαστρικού καρκινοειδούς), είτε να εκδηλώνεται στα πλαίσια του συνδρόμου Zollinger-Ellison (τύπος 2 γαστρικού καρκινοειδούς), όπου η ανεξέλεγκτη έκκριση γαστρίνης οδηγεί στην υπερέκκριση γαστρικού οξέος με επακόλουθα ελκωτικές βλάβες στο δωδεκαδάκτυλο, οισοφαγίτιδα και διάρροια. Οι όγκοι αυτοί (τύπου 1 και 2) είναι συνήθως πολλαπλοί, μικρού μεγέθους, πολυποειδείς, με καλοήγη ή χαμηλής κακοήθειας συμπεριφορά, ενώ μεθίστανται σε λιγότερο από το 2-5% των περιπτώσεων. Αντίθετα, τα ευμεγέθη, μονήρη γαστρικά καρκινοειδή (τύπος 3) δεν σχετίζονται με υπεργαστριναιμία και εμφανίζουν συχνά μεταστάσεις^(22,26).

Η πλειοψηφία των NETs στο δωδεκαδάκτυλο αποτελεί όγκους που εκκρίνουν γαστρίνη, προκαλώντας σύνδρομο Zollinger-Ellison. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται σε ασθενείς με σύνδρομο πολλαπλής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN-1)⁽²⁶⁾.

Καρκινοειδείς όγκοι (με προέλευση από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα EC), που αναπτύσσονται στο τελικό τμήμα της νήστιδας και τον ειλέο, εκδηλώνουν συχνά μεταστάσεις στο ήπαρ. Το μέγεθος του όγκου αποτελεί αναξιόπιστο δείκτη της μεταστατικής του ικανότητας. Μπορούν να εκδηλωθούν μεταστάσεις με πρωτοπαθείς όγκους διαμέτρου μικρότερης του ενός εκατοστού. Χαρακτηριστικό στοιχείο των όγκων από EC κύτταρα αποτελεί η τάση τους να επιφέρουν εκτεταμένη ίνωση του μεσεντερίου και περιστασιακά μεσεντέριο ισχαιμία. Η ίνωση μπορεί επίσης να περιλαμβάνει το ενδοκάρδιο της δεξιάς καρδιάς, την τριγλώχυνα, καθώς και την πνευμονική βαλβίδα, προκαλώντας διαταραχές στην καρδιακή λειτουργία. Χαρακτηριστικά, διαπιστώνεται καρδιοπάθεια στο 10-20% των ασθενών που εμφανίζουν καρκινοειδές σύνδρομο. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι και την αντικατάσταση των βαλβίδων που έχουν υποστεί βλάβη με βιοπροσθετικές. Με αυτές τις παρεμβάσεις είναι εφικτή η σημαντική παράταση της επιβίωσης⁽²⁷⁾.

Καρκινοειδές σύνδρομο, στην τυπική του μορφή, διαπιστώνεται περίπου στο 18% των ασθενών με EC όγκους του δωδεκαδακτύλου και του ειλεού και εκδηλώνεται μόλις υπάρξει ηπατική μέτασταση.

Τα περισσότερα καρκινοειδή της σκωληκοειδούς απόφυσης έχουν μικρό μέγεθος και περιορίζονται στο τοίχωμά της. Συνήθως, αυτά εντοπίζονται συμπτωματικά κατά τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων για άλλους λόγους, ή λιγότερο συχνά, κατά τη διερεύνηση οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Τα καρκινοειδή του παχέος εντέρου αποτελούν γενικά ευμεγέθεις όγκους. Αυτά εκδηλώνουν συνήθως ηπατικές μεταστάσεις και εμφανίζουν τη χειρότερη πρόγνωση μεταξύ όλων των GEP NETs.

Τα καρκινοειδή του ορθού διαγιγνώσκονται συνήθως τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικού ελέγχου. Οι όγκοι αυτοί, τυπικά, έχουν μικρό μέγεθος, είναι εντοπισμένοι, μη λειτουργικοί και σπάνια μεθίστανται^(22,26). Τα χαρακτηριστικά τους αυτά, ωστόσο, ενδέχεται να αντανakλούν τη διάγνωση τους σε πρώιμα στάδια της εξέλιξής τους.

Οι περισσότεροι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος έχουν μεγάλο μέγεθος, είναι μη λειτουργικοί και σχεδόν το 50% εμφανίζει ήδη μεταστάσεις στο ήπαρ, κατά τη διάγνωση. Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος μπορούν να εκκρίνουν πληθώρα πεπτιδικών ορμονών με συνέπεια να εκδηλώνονται με ποικίλη συμπτωματολογία. Τα ινσουλινώματα τυπικά αποτελούν μικρούς σε μέγεθος, λειτουργικούς όγκους, με καλοήθη συμπεριφορά, οι οποίοι προκαλούν υπογλυκαιμία λόγω της υπερέκκρισης ινσουλίνης^(26,28). Τα παγκρεατικά γαστρινώματα είναι λιγότερο συχνά σε σχέση με αυτά του δωδεκαδακτύλου, εμφανίζουν συνήθως κακοήθη συμπεριφορά, και περίπου το 25% σχετίζεται με σύνδρομο πολλαπλής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN-1)^(26,28). Τόσο τα γλυκαγονώματα, τα οποία προκαλούν σακχαρώδη διαβήτη και νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, όσο και τα VIPώματα, τα οποία σχετίζονται με διαρροϊκές κενώσεις, αποτελούν μεγάλους σε μέγεθος όγκους, με παρουσία μεταστάσεων κατά τη διάγνωση⁽²⁸⁾.

Έχουν, επίσης, περιγραφεί σπάνιοι λειτουργικοί όγκοι που εκκρίνουν ποικιλία ορμονών, όπως κορτικοτροπίνη (ACTH), σωματοεκλυτίνη (GHRH), πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη και σωματοστατίνη (SST)⁽²⁸⁾. Οι ορμόνες που εκκρίνονται από τέτοιους όγκους, εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις των επιπέδων τους στο πλάσμα και μπορούν να προκαλέσουν ασυνήθη συμπτώματα, συχνά με διαλείποντα χαρακτήρα^(26,28). Δεν είναι επομένως απίθανο να εγείρονται δυσκολίες στη διαγνωστική προσέγγιση αυτών των νεοπλασμάτων.

B. Βιοχημικοί - Ιστολογικοί δείκτες

Η διάγνωση των νευροενδοκρινικών όγκων βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις, τις ορμονολογικές αναλύσεις και τις ιστολογικές εξετάσεις. Ορισμένοι βιοχημικοί δείκτες, ανιχνεύσιμοι στα σωματικά υγρά, είναι ειδικοί για κάποιους όγκους, ενώ άλλοι είναι κοινοί για διάφορους τύπους νευροενδοκρινών όγκων^(26,29).

Συγκεκριμένα, στη διάγνωση των καρκινοειδών όγκων της γαστρεντερικής οδού, μετράται η 24ωρη αποβολή στα ούρα, του μεταβολίτη 5HIAA της σεροτονίνης (5HT) - για την προτυποποίηση της μεθόδου απαιτούνται συγκεκριμένοι διατροφικοί και φαρμακολογικοί περιορισμοί. Αναφορικά με τους παγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, ειδικοί ορολογικοί δείκτες σχετίζονται με συγκεκριμένα κλινικά σύνδρομα.

Για παράδειγμα, στα ινσουλινώματα οι δείκτες αυτοί περιλαμβάνουν την ινσουλίνη, το πεπτίδιο C και την προΐνσουλίνη του πλάσματος. Η νηστεία για 24-72 ώρες αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου αλλά ο κίνδυνος να προκληθεί σοβαρή υπογλυκαιμία είναι σημαντικός. Στις περισσότερες περιπτώσεις γαστρινωμάτων αυξάνονται τα επίπεδα της γαστρίνης στο πλάσμα. Περισσότερο ευαίσθητες μετρήσεις της γαστρίνης μπορούν να επιτευχθούν μέσω δοκιμασιών πρόκλησης με σεκρετίνη ή λιγότερο συχνά, με χορήγηση ασβεστίου⁽³⁰⁾.

Στους δείκτες, κοινούς για πολλούς τύπους GEP NETs, περιλαμβάνεται η χρωμογρανίνη A (CgA), μια υδατοδιαλυτή εκκριτική γλυκοπρωτεΐνη η οποία περιέχεται στα εκκριτικά κοκκία των νευροενδοκρινικών κυττάρων. Είναι διαθέσιμες αναλύσεις πλάσματος τόσο για τη CgA, όσο και για τα διάφορα προϊόντα πρωτεολυτικής σχάσης της που εκκρίνονται από συγκεκριμένους NETs. Τα επίπεδα της CgA στην κυκλοφορία αυξάνονται στο 60-80% των GEP NETs, και η μέτρησή τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση των «μη λειτουργικών» όγκων. Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα απαντώνται τόσο στην υπερπλασία από ECL κύτταρα, λόγω χρήσης αναστολέων αντλίας πρωτονίων και της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, όσο και στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας^(26,29,31).

Άλλοι ορολογικοί δείκτες που συχνά αυξάνονται στους NETs περιλαμβάνουν την ειδική νευρωνική ενολάση NSE (neuron-specific enolase) και την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη - η τελευταία συχνά υποδεικνύει φαινότυπους υψηλής κακοήθειας^(26,29).

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) παράγεται φυσιολογικά από κύτταρα στα νησίδια του παγκρέατος, αλλά και από παγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους NETs, καθώς και από ορισμένα γαστρεντερικά καρκινοειδή. Η συγκέντρωση του στο πλάσμα αυξάνεται στο 40-80% των παγκρεατικών όγκων.

Η αδρενομεδουλίνη, μια πολυπεπτιδική ορμόνη που εμπλέκεται στην αγγειογένεση, φαίνεται να εμφανίζει κάποια προγνωστική αξία στα νευροενδοκρινικά καρκινώματα^(32,33).

Χρήσιμοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες περιλαμβάνουν πολλά από τα πεπτίδια των νευροενδοκρινών όγκων τα οποία εμφανίζονται στον ορό, καθώς και μόρια που ανιχνεύονται αποκλειστικά μέσα στον όγκο (όπως η συναπτοφυσίνη και οι σχετιζόμενοι δείκτες SV2 και synaptobrevin, το προσκολλητικό μόριο των νευρικών κυττάρων NCAM, ο μεταγραφικός παράγοντας CDX2, ο θυρεοειδικός παράγοντας μεταγραφής TTF1 και υποδοχείς πεπτιδικών ορμονών)⁽³²⁾.

Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB1) είναι σημαντικός για τον καθορισμό της διαβάθμισης και της πρόγνωσης του όγκου. Η συναπτοφυσίνη αποτελεί μια ενσωματωμένη μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που απαντάται στα εκκριτικά κυστίδια του προσυναπτικού νευρώνα καθώς και σε μικρά κενοτόπια των φυσιολογικών αλλά και των νεοπλαστικών NE κυττάρων. Αυτή εκφράζεται ανεξάρτητα από άλλους δείκτες σε νευροενδοκρινικούς όγκους πτωχής διαφοροποίησης. Το μόριο NCAM (CD56) αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας που εξυπηρετεί την προσκόλληση των νευρικών κυττάρων. Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή εκφράζεται τόσο στους νευρώνες όσο και τους νευροενδοκρινικούς όγκους. Ο μεταγραφικός παράγοντας CDX2, ο οποίος ρυθμίζει την ανάπτυξη του εντέρου, αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για τους NE όγκους από εντεροχρωμαφινικά EC κύτταρα του γαστρεντερικού. Τέλος, ο μεταγραφικός παράγοντας TTF1, ο οποίος φυσιολογικά ενεργοποιεί την παραγωγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα στους πνεύμονες, αποτελεί δείκτη για τους επιθετικούς νευροενδοκρινικούς όγκους των πνευμόνων⁽³⁴⁾.

Υπάρχουν πολλοί βιοχημικοί και ιστολογικοί δείκτες για τους νευροενδοκρινικούς όγκους. Ωστόσο, απουσιάζουν εκείνοι που με την κατάλληλη ευαισθησία και ειδικότητα θα μπορούν να βοηθήσουν στην πρόγνωση της ανάπτυξης και της συμπεριφοράς του εκάστοτε όγκου. Οι ιδανικοί δείκτες θα πρέπει να ανιχνεύουν αλλοιώσεις με αριθμό κυττάρων < 1 εκατομμύριο, καθώς και κυκλοφορούντα νεοπλαστικά κύτταρα. Μελέτες με τη χρήση τεχνικών πρωτεομικής και

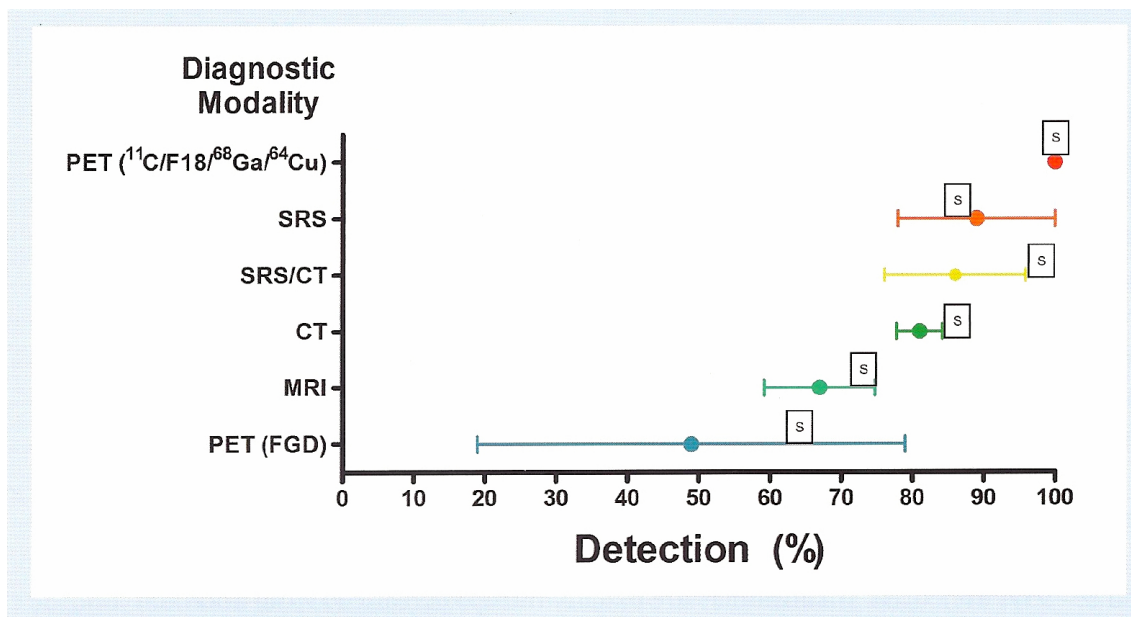
μικροσυστοιχιών ιστού είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη νέων βιοχημικών και ανοσοϊστοχημικών δεικτών υψηλής ευαισθησίας για την προώθηση της γνώσης αναφορικά με τη βιολογία και τη θεραπευτική των νευροενδοκρινών όγκων.

Γ. Απεικονιστικές μέθοδοι – Ραδιομοριακή απεικόνιση

Ο προσδιορισμός της εντόπισης και της επέκτασης των γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων είναι κρίσιμος για την περαιτέρω διαχείριση της νόσου. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συχνότερα περιλαμβάνουν συμβατικές ακτινοδιαγνωστικές τεχνικές : διακοιλιακό υπερηχογράφημα (US), υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητικό συντονισμό (MRI), εκλεκτική αγγειογραφία (DSA), σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης με εφαρμογή SPECT[SRS], σπινθηρογράφημα οστών, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και διάφορες διεγχειρητικές μεθόδους (**Σχήμα 3**). Νέες απεικονιστικές μέθοδοι βρίσκονται υπό αξιολόγηση, αποσκοπώντας στη βελτίωση της ευαισθησίας για τον εντοπισμό μικρομεταστάσεων σε συνδυασμό με υψηλό βαθμό ειδικότητας. Παράλληλα, η ανάπτυξη τεχνικών μοριακής και κυτταρικής απεικόνισης αναμένεται να παρέχει επιπλέον πληροφορίες για την πρόγνωση των GEP-NETs.

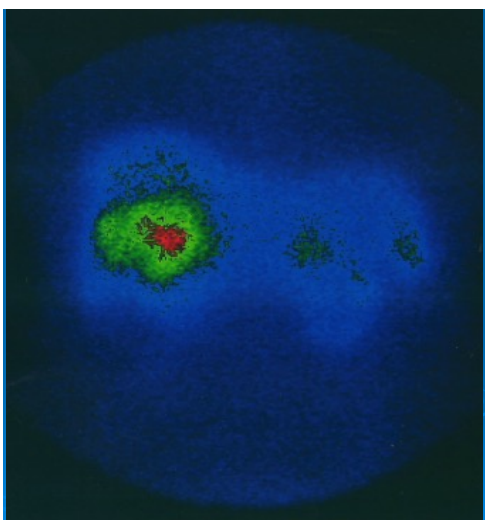
Επί του παρόντος, η πρωτοπαθής εστία δεν ανιχνεύεται στο 20-50% των GEP-NETs. Χαρακτηριστικά, τα γαστρινώματα και τα καρκινοειδή του λεπτού εντέρου εμφανίζουν ιδιαίτερες δυσκολίες στον εντοπισμό τους. Παρόμοια, οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι εντοπίζουν μόνο το 10-60% της πρωτοπαθούς εστίας των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος. Γενικά, οι τεχνικές MRI ή CT εντοπίζουν τους πρωτοπαθείς NETs σε ποσοστό περίπου 22-45%, υπερτερώντας έναντι του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος US (13-27%). Η αγγειογραφία (DSA) εντοπίζει το 40-75% των αλλοιώσεων. Το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS) εμφανίζει ευαισθησία 57-77% στην ανίχνευση νευροενδοκρινών όγκων που δεν είναι ινσουλινώματα, ενώ έχει 25% ευαισθησία για τα ινσουλινώματα.

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) μπορεί να εντοπίσει το 45-60% των αλλοιώσεων στο δωδεκαδάκτυλο και το 90-100% στο πάγκρεας. Τέλος, η μέτρηση των ορμονικών συγκεντρώσεων κατά τη διάρκεια εκλεκτικής αγγειογραφίας (DSA) εμφανίζει ευαισθησία 80-100%^(35,36).

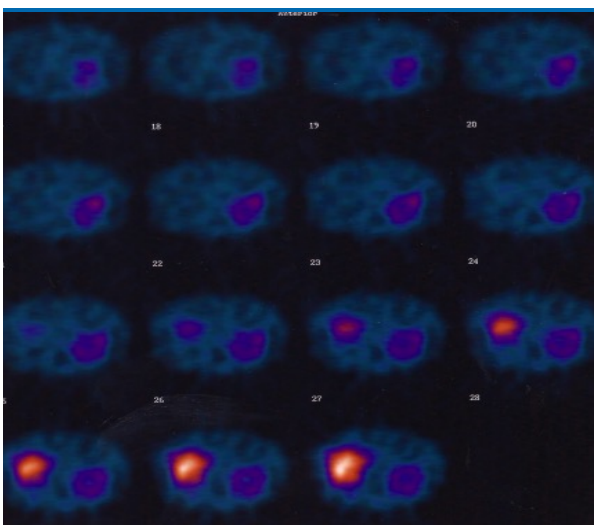


ΣΧΗΜΑ 3. Συγκριτική αξιολόγηση των μεθόδων απεικόνισης των NETs βασισμένη σε 41 διαφορετικές μελέτες. 1)SRS (με χρήση In-111 octreotide), 19 μελέτες. 2)PET (με χρήση των εξής ραδιοφαρμάκων : FDG μόριο γλυκόζης επισημασμένο με ραδιενεργό φθόριο, C-11 5HT, Ga-68 DOTATOC, Cu-64 TETA-Oct), 10 μελέτες. 3)CT/MRI (συμπεριλαμβανομένων ξεχωριστών και συνδυασμένων μεθόδων), 9 μελέτες. Συνδυασμένα πρωτόκολλα SRS/CT. Ο συντελεστής αντίχενωσης (εκφράζει την ικανότητα ταυτοποίησης όλων των αλλοιώσεων, πρωτοπαθής όγκος και μεταστάσεις) χρησιμοποιήθηκε καθότι τα δεδομένα ειδικότητας και ευαισθησίας της κάθε απεικονιστικής τεχνικής δεν είναι συγκρίσιμα μεταξύ των διαφόρων μελετών. Αναφέρονται το εύρος τιμών του συντελεστή αντίχενωσης καθώς και η μέση τιμή για κάθε μέθοδο. Το “S” αντιπροσωπεύει την υπολογισμένη ευαισθησία της κάθε απεικονιστικής μεθόδου. Συνολικά, φαίνεται ότι η SRS αποτελεί, επί του παρόντος (1995-2005), την πλέον αποτελεσματική μέθοδο απεικόνισης. Ωστόσο, η PET που χρησιμοποιεί ειδικά ραδιοϊσότοπα για τη στόχευση αλλοιώσεων από νευροενδοκρινικά κύτταρα φαίνεται ότι θα αποτελέσει την αποτελεσματικότερη τεχνική μέχρι το τέλος της επόμενης δεκαετίας. (από Modlin et al. *Advances in Digestive Disease*. 2007;203-218).

Αναφορικά με τον εντοπισμό μεταστάσεων στο ήπαρ το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS) (**Εικόνα 1,2**) αποτελεί την πλέον ευαίσθητη μέθοδο (SRS 81-96% > αγγειογραφία 50-90% > MRI ή CT 55-70% > US 14-63%)^(35,36). Οι μεταστάσεις στο ήπαρ με μέγεθος <0.5cm συχνά διαφεύγουν από όλες τις απεικονιστικές μεθόδους με συνέπεια η πραγματική έκταση της νόσου να υποεκτιμάται. Η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος που χρησιμοποιεί Μετα-Ιωδο-Βενζυλ-γουανιδίνη (MIBG) επισημασμένη με I-123 ή I-131 είναι υποδεέστερη σε σχέση με τη SRS, για την απεικόνιση των NETs. Σημαντικός περιορισμός για όλες τις μεθόδους απεικόνισης αποτελεί το ότι παρέχουν ελάχιστες ή καθόλου πληροφορίες για εκείνες τις παραμέτρους που μπορούν να συσχετισθούν με την πρόγνωση των όγκων. Γενικά, υψηλό καρκινικό φορτίο με αρνητικό SRS σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση.



ΕΙΚΟΝΑ 1.
Σπινθηρογράφημα υποδοχέων
σωματοστατίνης (Octreoscan).
Αναδεικνύεται μονήρης ηπατική
μετάσταση.



ΕΙΚΟΝΑ 2.
Ραδιοισοτοπική τομογραφία
ήπατος του ίδιου ασθενούς.

Πρόσφατα, με τη χρήση των υβριδικών συστημάτων σύντηξης εικόνων SPECT/CT και PET/CT είναι εφικτή η ακριβής συσχέτιση των ανατομικών δομών με ευρήματα που αφορούν τη λειτουργία τους. Η PET με φθόριο-επισημασμένη δεοξυ-γλυκόζη (FDG) αποτελεί μια καθιερωμένη τεχνική για την απεικόνιση όγκων. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχτεί χρήσιμη στη διερεύνηση των NETs, με εξαίρεση αυτούς που εκδηλώνουν πολύ επιθετική συμπεριφορά^(37,38). Χαρακτηριστική είναι η ιδιότητα των NETs να προσλαμβάνουν πρόδρομα μόρια αμινών. Τέτοια πρόδρομα μόρια, όπως η 5-HTP και η L-DOPA, έχουν χρησιμοποιηθεί, επισημασμένα με C-11 και F-18, για την απεικόνιση των όγκων αυτών^(39,40). Στην περίπτωση των καρκινοειδών όγκων η 18F-L-DOPA-PET πλεονεκτεί έναντι του SRS, ενώ το αντίστροφο ισχύει για τους μη καρκινοειδείς όγκους⁽⁴⁰⁾. Η 11C-5-HTP-PET θεωρείται ανώτερη της CT και του SRS, με κύρια πλεονεκτήματα την υψηλή της ειδικότητα για τους νευροενδοκρινείς όγκους, την παροχή επιπλέον πληροφοριών για τη διάγνωση όγκων με μικρό μέγεθος και την ανίχνευση πιθανών υποτροπών.

Το Ga-68 είναι ένας εκπομπός ποζιτρονίων που παράγεται από γεννήτρια και δεν χρειάζεται ενσωματωμένο κύκλοτρο για την παραγωγή του. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η Ga-68-DOXA-TOC-PET είναι αποτελεσματική στην διάγνωση των μεταστατικών NETs, ωστόσο, οι γεννήτριες παραγωγής του Ga-68 δεν βρίσκονται σε υψηλή διαθεσιμότητα⁽⁴¹⁾. Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα αποτελούν αφενός το ότι η PET μπορεί να ληφθεί 1 ώρα μετά την έγχυση του επισημασμένου με Ga-68 αναλόγου σωματοστατίνης, σε σύγκριση με τις 24-48 ώρες του SRS και αφετέρου ότι η χωρική διακριτική ικανότητα της PET είναι καλύτερη έναντι του SRS-SPECT.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις στην υπερηχοτομογραφία και η χρήση ενδοφλέβιων μέσω ενίσχυσης της σκιαγραφικής αντίθεσης (CEUS) έχουν διευκολύνει το χαρακτηρισμό και τον εντοπισμό τόσο των ηπατικών μεταστάσεων, όσο και των πρωτοπαθών παγκρεατικών NETs⁽⁴²⁾. Η δυναμική απεικόνιση επιτρέπει την αξιολόγηση της χρονικής και χωρικής σκιαγραφικής αντίθεσης της εικόνας του όγκου, κατά την αρτηριακή, τη φλεβική και την καθυστερημένη φάση της εξέτασης. Επιπλέον, με αυτή τη μέθοδο είναι δυνατός ο εντοπισμός ηπατικών μεταστάσεων μέχρι 3mm, καθώς και η ταυτοποίηση ασαφών ευρημάτων. Η δυναμική MRI (DCE-MRI) με χρήση παραγόντων ενίσχυσης της σκιαγραφικής αντίθεσης, όπως τα πολύ μικρά υπερπαραμαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO), μπορεί να αναλύσει αμφότερες την πρώιμη αιμάτωση (perfusion) και την όψιμη, εκλεκτική πρόσληψη του σκιαγραφικού παράγοντα από τα

κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος⁽⁴³⁾. Ταυτόχρονα, καθιστά δυνατή την εκτίμηση των λεμφαδένων ώστε να βελτιώνεται η δυνατότητα εντοπισμού μεταστάσεων.

Η μοριακή MRI απεικόνιση με χρήση αντισωμάτων ή Gd-επισημασμένων πεπτιδίων επιτρέπει τον εντοπισμό ειδικών υποδοχέων στους όγκους, καθώς και την ταυτοποίηση καρκινικών αντιγόνων όπως το HER2/neu. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η συλλογή πληροφοριών για την πρόγνωση διαφόρων νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των NETs⁽⁴⁴⁾. Επιπρόσθετα, η μοριακή MRI μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της λειτουργίας των όγκων, ώστε να είναι δυνατή η αποτίμηση της αποτελεσματικότητας αντινεοπλασματικών παραγόντων⁽⁴⁵⁾. Αμφότερες η υπερηχοτομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης και η δυναμική MRI δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση των NETs.

Η απεικόνιση με ενδοσκοπική κάψουλα αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για τη διερεύνηση των NETs στο λεπτό έντερο. Η ενδοσκόπηση του λεπτού εντέρου με ειδικό ενδοσκόπιο μπορεί να διαγνώσει πρωτοπαθείς NETs του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και αρνητικές την CT και την εντερόκλυση⁽⁴⁶⁾. Η εντεροσκόπηση με διπλό μπαλόνι, αν και αποτελεί περισσότερο παρεμβατική μέθοδο, εμφανίζει αξιοσημείωτες δυνατότητες⁽⁴⁷⁾.

III. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

A. Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η θεραπεία των NETs είναι απαραίτητο να χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού εξατομίκευση, προσαρμοσμένη στο ευρύ φάσμα του νεοπλασματικού φορτίου και

βασισμένη στην ποικίλη συμπτωματολογία που εκδηλώνει ο εκάστοτε ασθενής. Η αξιολόγηση των ατομικών θεραπειών για τους όγκους αυτούς υπολείπεται του ιδανικού. Αυτό συμβαίνει αφενός λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών ανά θεραπευτικό κέντρο και αφετέρου λόγω της αδυναμίας μας να ταξινομήσουμε με ακρίβεια αυτές τις ετερογενείς αλλοιώσεις. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν απόλυτα αξιόπιστες παράμετροι που να προβλέπουν την ανταπόκριση των NETs στην εφαρμοζόμενη θεραπεία ή να εκτιμούν με ακρίβεια την αποτελεσματικότητά της. Στο πλαίσιο της θεραπευτικής προσέγγισης είναι απαραίτητη η διάκριση ανάμεσα στον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου και την αναστολή της έκκρισης βιοδραστικών παραγόντων. Πρόσφατα, έχουν προταθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για διάφορους τύπους γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων, ωστόσο τα αποτελέσματά τους δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί.

Η χειρουργική θεραπεία κρίνεται θεμελιώδης σε πολλές φάσεις αντιμετώπισης των νευροενδοκρινικών όγκων, συμπεριλαμβανομένων των παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων και των καρκινοειδών της γαστρεντερικής οδού. Σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο εξακολουθεί να αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή^(22,28,48), ενώ σε προχωρημένη νόσο η χειρουργική ελάττωση του καρκινικού φορτίου, όποτε αυτή είναι εφικτή, ενδείκνυται για την ανακούφιση του ασθενούς και τη βελτίωση της επιβίωσής του^(48,49). Ακόμη και σε μεταστατική νόσο οι χειρουργικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν σημαίνοντα ρόλο. Για παράδειγμα, μπορούν να εμποδίσουν την εντερική απόφραξη από καρκινοειδή του λεπτού εντέρου ή να ανακουφίσουν τον ασθενή από τα συμπτώματά της⁽⁵⁰⁾. Είναι χαρακτηριστικό ότι ακόμη και εκτεταμένα χειρουργεία μπορούν να διεξαχθούν με αποδεκτά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας (0-5%), ώστε οι ενδεχόμενες χειρουργικές επιπλοκές να μην αποτελούν, καθαυτές, περιοριστικό παράγοντα^(51,52).

Το κυρίαρχο πρόβλημα που περιορίζει, επί του παρόντος, την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι περισσότερο από το 80% των ασθενών εμφανίζει μεταστάσεις στο ήπαρ ή/και στους λεμφαδένες. Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται, προ- ή διεγχειρητικά, για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων ή εντοπισμένων μεταστάσεων <0.5cm είναι ανεπαρκείς. Η διεγχειρητική ανίχνευση ραδιοϊσοτόπων μετά από SRS δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, ειδικά στην άνω κοιλία, λόγω του υψηλού βαθμού παρεμβολών και της έλλειψης ανιχνευτών με επαρκή διακριτική ικανότητα. Αυτές οι παράμετροι συχνά καθορίζουν την απόφαση αναφορικά με την έκταση της χειρουργικής παρέμβασης.

Περιορισμένη / εντοπισμένη νόσος: Τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς τύπους GEP NETs. Περιληπτικά παρατίθενται τα εξής:

Ινσουλινώματα (insulinomas): Εκπυρήνιση και περιστασιακά εκτομή, επιλέγεται στο 90-100% των περιπτώσεων και στο 85-95% των ασθενών επέρχεται ίαση. Τα ινσουλινώματα είναι συνήθως ενδοπαγκρεατικά (>99%) με συνέπεια να συνιστάται η σχολαστική εξέταση του παγκρέατος με διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS) ⁽⁴⁸⁾.

Γαστρινώματα (gastrinomas): Μετεγχειρητικά το 45-65% των ασθενών είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων, ενώ το ποσοστό αυτό μετά παρέλευση 5ετίας είναι 35%. Δεδομένου ότι το 60-80% των περιπτώσεων αφορά σε όγκους του δωδεκαδακτύλου, η δωδεκαδακτυλοτομή και ο ενδοσκοπικός έλεγχος του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου κρίνονται ιδιαίτερης σημασίας⁽⁵³⁾. Οι αλλοιώσεις στο δωδεκαδάκτυλο είναι χαρακτηριστικά μικρές (<0.1 cm) ώστε συχνά να μην ανιχνεύονται στον απεικονιστικό έλεγχο. Οι καθιερωμένες χειρουργικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την εκπυρήνιση ή την τοπική εκτομή^(53,54).

Πρωτοπαθή γαστρεντερικά καρκινοειδή (στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο, ορθό): πολλά έχουν μέγεθος <1cm και μπορούν να αντιμετωπισθούν ενδοσκοπικά αν δεν είναι διηθητικά. Στην περίπτωση που είναι διηθητικά απαιτείται en bloc εκτομή⁽²²⁾.

Λεπτό και παχύ έντερο: η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζει εκτεταμένη μεταστατική νόσο, θέτοντας περιορισμούς στη χειρουργική τους αντιμετώπιση⁽²⁸⁾.

Ηπατικές μεταστάσεις: Διασπορά της νόσου στο ήπαρ συμβαίνει στο 50-75% των καρκινοειδών του λεπτού εντέρου, στο 5-70% των καρκινοειδών του αρχικού τμήματος του παχέως εντέρου και στο 14% των καρκινοειδών του τελικού τμήματος του παχέως εντέρου^(8,28). Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος εκδηλώνουν ηπατικές μεταστάσεις^(28,55) σε ποσοστό 30-85%, και μόνο το 7-15% είναι δυνητικά εξαιρέσιμοι^(52,56). Εκπυρήνιση ή περισσότερο εκτεταμένες εκτομές στο ήπαρ ή/και θερμοκαυτηρίαση είναι συνήθως αναγκαίες θεραπευτικές παρεμβάσεις, και στο 15% των ασθενών επέρχεται ίαση.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως σε ηλικιακά νέους ασθενείς με μεταστατική νόσο που περιορίζεται στο ήπαρ, συστήνεται μεταμόσχευση ήπατος⁽⁵⁷⁾.

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι, ακόμη και αυτοί που εκδηλώνονται σε ένα μόνο όργανο, εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία στη συμπεριφορά τους. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα πρόσθετο ζήτημα αναφορικά με την επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε

χειρουργική θεραπεία. Εν προκειμένω, έχουν περιγραφεί πολυάριθμοι προγνωστικοί παράγοντες, ωστόσο κανείς από αυτούς δεν φαίνεται να είναι απόλυτα αξιόπιστος. Η έλλειψη, συνεπώς, προ- ή διεγχειρητικών πληροφοριών που να συνιστούν αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες περιορίζει την εφαρμογή χειρουργικών παρεμβάσεων, η έκταση των οποίων δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια.

Προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης των νευροενδοκρινών όγκων είναι απαραίτητο να επιτευχθούν δύο θεμελιώδεις στόχοι.

Πρώτον, πρέπει να αναπτυχθούν μέθοδοι που θα παρέχουν ακριβείς πληροφορίες για την έκταση της νόσου (μικρομεταστάσεις, διασπορά σε επιχώριους λεμφαδένες, απομακρυσμένες μεταστάσεις) και θα επιτρέπουν τον προσδιορισμό προγνωστικών παραγόντων, τόσο προ- όσο και διεγχειρητικά. Με αυτόν τον τρόπο θα καταστεί δυνατή η εξατομίκευση της χειρουργικής θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενή. Μια υποσχόμενη διεγχειρητική μέθοδος για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων αποτελεί η χρήση φορητών ανιχνευτών γ-ακτινοβολίας που απεικονίζουν επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα ή άλλα ειδικά μόρια για τον υπό εξέταση όγκο⁽⁵⁸⁾. Η χρήση ανιχνευτών φθορισμού που χρησιμοποιούν ειδικά χρωμοφόρα μόρια ή ραδιοευαισθητοποιητές για τη στόχευση νεοπλαστικών αλλοιώσεων, σε συνδυασμό με φορητούς γ-ανιχνευτές διεγχειρητικά, αποτελεί μια επιπλέον σημαντική εφαρμογή. Αμφότερες αυτές οι προσεγγίσεις χρειάζονται την ανάπτυξη ανιχνευτών που αλληλεπιδρούν ειδικά με αντιγόνα του NE όγκου.

Επιπλέον, είναι αναγκαία η ανάπτυξη μεθόδων που ελαττώνουν το μεταστατικό φορτίο στο ήπαρ σε ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους. Αυτό θα επιτρέψει σε αρχικά ανεγχείρητους ασθενείς να αποτελέσουν υποψήφιους για κυτταρομειωτικές χειρουργικές παρεμβάσεις.

B. Χημειοθεραπεία – Ιντερφερόνη

Οι κυτταροτοξικοί παράγοντες θεωρούνται ως πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση των χαμηλής διαφοροποίησης ή των ταχέως εξελισσόμενων GEP NET όγκων. Η ετοποσίδη σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη εμφανίζουν κάποιο βαθμό αποτελεσματικότητας έναντι όγκων χαμηλής διαφοροποίησης. Αντίστοιχα, ο συνδυασμός στρεπτοζοτοκίνης με 5-φθοριουρακίλη ή δοξορουβικίνη φαίνεται να ωφελεί τους πάσχοντες από νευροενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος^(59,60,61).

Μέχρι σήμερα υπήρξε προβληματική η ακριβής αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπειών που εφαρμόζονται. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες είναι αναδρομικές, περιλαμβάνουν ετερογενείς ομάδες όγκων και αντανακλούν δεδομένα από ένα μόνο θεραπευτικό κέντρο ώστε να έχουν περιορισμένη στατιστική ισχύ, ενώ συχνά στερούνται προτυποποιημένων κριτηρίων εισόδου (entry criteria).

Η ιντερφερόνη εμφανίζει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης αναφορικά με τον έλεγχο των συμπτωμάτων αλλά και σε σχέση με τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου (περίπου 80%), εντούτοις παρουσιάζει σημαντικές παρενέργειες. Δεν υπάρχουν, προς το παρόν, δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης και αναλόγων σωματοστατίνης αυξάνουν αντικειμενικά την ανταπόκριση του όγκου. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι το σύνθετο σχήμα εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου και επιφέρει βελτίωση στη μέση επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία αναλόγων σωματοστατίνης (51 έναντι 35 μήνες)⁽⁵⁹⁾.

Γ. Επεμβατική Ακτινολογία – Σωματιδιακός Εμβολισμός

Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ηπατικών μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους είναι υπεραγγειούμενες, ο σωματιδιακός εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας, με ή χωρίς συνοδευτική κυτταροτοξική θεραπεία, έχει υπάρξει αποτελεσματικός στο να

επιφέρει νέκρωση των όγκων. Στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (οχι απόλυτη αντένδειξη), η ηπατική ανεπάρκεια και η προηγηθείσα επέμβαση Whipple. Για την αποτροπή εκδήλωσης κρίσης καρκινοειδούς και τον περιορισμό της πιθανότητας ανάπτυξης ηπατικού αποστήματος χορηγούνται αντιβιοτικά και ανάλογα σωματοστατίνης. Ο κυτταροτοξικός παράγοντας συνδυάζεται με 10ml ιωδιούχο έλαιο (lipiodol) και εγχύεται στους ενδοηπατικούς κλάδους της ηπατικής αρτηρίας ύστερα απο υπερεκλεκτικό καθετηριασμό με μικροκαθετήρα. Ακολουθεί εμβολισμός με σωματίδια από σπόγγο ζελατίνης (gelatin sponge particles) ή με μικροσφαιρίδια (microspheres) μέχρι να παρατηρηθεί η επιθυμητή ισχαιμία.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται χημειοεμβολισμοί με δοξορουβικίνη (doxorubicin), στρεπτοζοτοκίνη (streptozotocin), μιτομυκίνη C (mitomycin C) και 5-φθοριουρακίλη (5-FU), χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει ακόμη ικανός αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος⁽⁶²⁾. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εφαρμόζεται χημειοεμβολισμός όταν η νόσος βρίσκεται ήδη σε επιδείνωση, ενώ το 1/3 των πασχόντων έχει υποβληθεί, προηγουμένως, σε κάποιο άλλο είδος θεραπείας (κυρίως συστηματική χημειοθεραπεία). Μακροχρόνια, πλήρης ή μερική, ανταπόκριση στον χημειοεμβολισμό περιγράφεται στο 80% των πασχόντων και περιλαμβάνει τη βελτίωση της γενικής τους κατάστασης καθώς και την ύφεση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έκκριση ορμονών. Το μέσο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (ελεύθερο συμπτωμάτων), μετά τη θεραπεία με χημειοεμβολισμό, είναι 15 μήνες και το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης προσεγγίζει το 50%.

Στις επιπλοκές του εμβολισμού περιλαμβάνεται το μετ-εμβολικό (μετεμφραγματικό) σύνδρομο το οποίο συμβαίνει στο 90% των περιπτώσεων και εκδηλώνεται με άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, πυρετό και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Σοβαρές επιπλοκές απαντώνται περίπου στο 10% των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν οξεία ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, κρίση καρκινοειδούς, χολοκυστίτιδα και αιμορραγία από πεπτικά έλκη^(63,64). Οι θάνατοι που σχετίζονται με την εφαρμογή της εν λόγω θεραπευτικής μεθόδου είναι πολύ σπάνιοι.

Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και εμβολισμού υπερτερεί έναντι της μονοθεραπείας με εμβολισμό. Εμβολικά σωματίδια ή μικροσφαιρίδια που περιέχουν κυτταροτοξικό παράγοντα ενδέχεται να εξυπηρετούν μια συνδυασμένη αντιμετώπιση της νόσου. Παρομοίως, η χρήση μικροσφαιριδίων

σημασμένων με ραδιονουκλίδια ή η σύζευξη του εμβολισμού με ραδιενεργά ανάλογα σωματοστατίνης ενδέχεται να επιφέρουν βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Για όγκους με μέγεθος > 3cm η θερμοκαυτηρίαση με χρήση ραδιοσυχνοτήτων (radio frequency ablation / RFA) σε συνδυασμό με χημειοεμβολισμό μπορεί να αποδειχτεί η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση. Η διαδερμική RFA εφαρμόζεται συχνά στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που προέρχονται από νευροενδοκρινικούς όγκους. Ωστόσο, τα στοιχεία για τον καθορισμό του ρόλου της στη θεραπεία των όγκων αυτών εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή. Η χρήση ηλεκτροδίων θερμοπηξίας RFA με μεγάλα άκρα, τύπου ομπρέλας, ενδέχεται να διευκολύνει τη νέκρωση όγκων με μέγεθος μέχρι 5 cm. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός RFA με την έγχυση, εντός του όγκου, κυτταροτοξικών παραγόντων, αναστολέων της αγγειογένεσης, ή αλκοόλης, μπορεί να ενισχύει τον βαθμό καταστροφής του όγκου και συνεπώς να βελτιώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Δ. Στοχευμένη Θεραπεία με Ανάλογα Σωματοστατίνης

Η νέα αυτή θεραπευτική προσέγγιση αποδεικνύεται ασφαλής και αποτελεσματική και ενδέχεται να αναδειχθεί ιδιαίτερα σημαντική στην αντιμετώπιση αλλοιώσεων οι οποίες εκφράζουν σε επαρκή βαθμό υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTRs). Στους GEP-NETs υπερεκφράζονται οι υποδοχείς σωματοστατίνης, κυρίως ο υπότυπος 2 ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλή ικανότητα εσωτερίκευσης μετά τη δέσμευση του προσδέτη. Αυτό τους καθιστά ελκυστικούς στόχους για κυτταροτοξικούς παράγοντες συζευγμένους με SST, όπως για παράδειγμα τα ραδιοεπισημασμένα ανάλογα SST. Το σπινθηρογράφημα απεικόνισης υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS) με χρήση [Indium-111-DTPA0]-octreotide (In-111-octreotide) αποτελεί σημαντική μέθοδο για την ταυτοποίηση όγκων που εκφράζουν υποδοχείς SSTR και συνεπώς είναι κατάλληλοι για θεραπεία PRRT. Αρχικά, για την εφαρμογή PRRT, χρησιμοποιήθηκαν υψηλές δόσεις In-111-octreotide. Σήμερα, έχουν αναπτυχθεί πεπτίδια SST με υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης στους υποδοχείς SSTR. Αυτά συζεύγνυνται με τον χηλικό υποκαταστάτη

DOTA (1,4,7,10-τετρααζακυκλοδωδεκαν-1,4,7,10-τετραοξικό οξύ) επιτρέποντας τη σταθερή επισήμανσή τους με τα ραδιομέταλλα Yttrium-90 (εκπέμπει υψηλής ενέργειας σωματίδια β-) και Lutetium-177 (εκπέμπει μέσης ενέργειας σωματίδια β-).

Σύζευξη του octreotide με κάποιον χηλικό υποκαταστάτη επιφέρει αλλαγή στη συγγένεια δέσμευσής του στους διάφορους υποτύπους υποδοχέων SSTR. Χαρακτηριστικά, το ανάλογο σωματοστατίνης Lu-177-DOTATATE εμφανίζει υψηλή συγγένεια δέσμευσης στους SSTR2, με τη μέγιστη ανεκτή δόση να οριοθετείται από την τοξικότητά του στους νεφρούς και τον μυελό των οστών⁽⁶⁵⁾.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα του Lu-177-DOTATATE εντυπωσιάζουν σε σύγκριση με την καταγεγραμμένη αποτελεσματικότητα άλλων θεραπευτικών μεθόδων⁽⁶⁵⁾. Επί του παρόντος μένει να αποδειχτεί το κατά πόσο η προσθήκη ραδιοευαισθητοποιητών, όπως η καπεσιταβίνη (από του στόματος χορηγούμενος αντιμεταβολίτης, ο οποίος μετατρέπεται εντός του οργανισμού σε 5-φθοριοουρακίλη) ή ο συνδυασμός ραδιονουκλιδίων με διαφορετικές φυσικές ιδιότητες, μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα των εν λόγω θεραπειών και να τις καταστήσουν ευρέως διαθέσιμες για την αντιμετώπιση SRS-θετικών γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην πλειονότητα των νευροενδοκρινών όγκων, ο πιο συχνά υπερεκφραζόμενος υπότυπος υποδοχέα σωματοστατίνης από τους πέντε που έχουν ανακαλυφθεί και κλωνοποιηθεί, είναι ο υπότυπος sst2^(66,67). Το με ίνδιο-111 (In-111) ραδιοσημασμένο σωματοστατινικό ανάλογο οκτρεοτίδιο (*octreotide*) συνδέεται με υψηλή συγγένεια προς αυτούς, τους υποτύπου sst2, υποδοχείς και μέτρια με τους υπότυπους sst3 και sst5. Το ίνδιο-111 εκπέμπει γ-φωτόνια δύο φωτοκορυφών ενεργείας (172 και 245 keV) που χρησιμοποιούνται για απεικόνιση⁽⁶⁸⁾ καθώς και ηλεκτρόνια Auger και Εσωτερικής Μετατροπής που χρησιμεύουν για θεραπευτικό σκοπό. Μετά από i.v. χορήγηση, το ραδιοφαρμάκο In-111-Octreotide διεισδύει εντός του κυττάρου (*internalization*) και στη συνέχεια αποδομείται στα λυσοσώματα στον μεταβολίτη In-111-DTPA-Phe⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾ με τον υποδοχέα, κενό πλέον, να αναδύεται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Ο μεταβολίτης όμως δεν είναι σε θέση να διαφύγει από τα λυσοσώματα και να εξέλθει από την κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να παραμένει παγιδευμένος, κοντά στον πυρήνα^(67,69). Ως εκ τούτου, η ραδιοβιολογική επιβάρυνση του κυττάρου από τα ηλεκτρόνια Auger και Εσωτερικής Μετατροπής του ινδίου-111 που εκπέμπονται από τον παγιδευμένο μεταβολίτη είναι πολύ υψηλή, αφ'ενός λόγω της ισχυρής απορροφούμενης ενέργειας, η οποία εξαρτάται από την ατομική ενέργεια σύνδεσης [atomic binding energy (EB)] και αφ'ετέρου από το γεγονός ότι το DNA του κυττάρου βρίσκεται μέσα στην ακτίνα δράσης των σωματιδίων τους^(70,71).

Το 1993, το In-111-DTPA-Phe¹-Οκτρεοτίδιο (OctreoScan, Mallinckrodt, Petten, Ολλανδία) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων^(68,72) μετά από ενδοφλέβιες εγχύσεις και αξιοποίηση της εκπομπής ηλεκτρονίων Auger και Εσωτερικής Μετατροπής του ινδίου-111^(68,73,74). Αυτή η μέθοδος θεραπείας αποσκοπούσε στην καταστροφή του καρκινικού ιστού μέσω της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET) που εξέπεμπαν αυτά τα ηλεκτρόνια^(75,76,77,78). Το μειονέκτημα της διαδικασίας αυτής ήταν η αυξημένη κατανομή του In-111-DTPA-Phe¹-Οκτρεοτιδίου στους νεφρούς οι οποίοι μαζί με τον μυελό των οστών αποτελούν τα κρίσιμα όργανα των ραδιοπεπτιδικών θεραπειών^(79,80).

Με σκοπό τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης του In-111-DTPA-Phe¹-Οκτρεοτιδίου και ουσιαστικά της καταστροφικής επίδρασής του επί των μεταστατικών βλαβών του ήπατος, με όσο το δυνατόν χαμηλότερη δόση στους νεφρούς, τροποποιήθηκε η τεχνική χορήγησης και αντί της διεθνώς εφαρμοζόμενης ενδοφλεβίου (i.v.) έγχυσης χορηγήθηκε και χορηγείται ενδοαρτηριακά (i.a.) μετά από υπερεκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας^(78,81,116) όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς την κακοήθεια.

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της διαδικασίας σε μη χειρουργήσιμες «νευροενδοκρινούς» χαρακτήρα ηπατικές μεταστάσεις, σε μακροπρόθεσμη βάση.

II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

A. Επιλογή Ασθενών

Δεκαεπτά (17) επιλεγμένοι ασθενείς (14 άνδρες, 3 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 59 έτη, και εύρος ηλικιακής ομάδας 26-70 έτη) με μη χειρουργήσιμες νευροενδοκρινικές μεταστάσεις στο ήπαρ, επιβεβαιωμένες κατόπιν βιοψίας, υποβλήθηκαν σε μηνιαίες εγχύσεις με 4070-7030 MBq In-111 ενσωματωμένο σε 40-50μg πεπτιδίου DTPA-Phe¹ Octreotide, μετά τον εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας. Όλοι οι ασθενείς ήταν προχωρημένου σταδίου, με προοδευτική νόσο, χωρίς κανείς από αυτούς να έχει κάποια άλλη συμβατική επιλογή αγωγής (π.χ. χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία). Οι ηπατικές μεταστάσεις προέρχονταν από τους πνεύμονες (καρκινοειδή, n=5), την κεφαλή του παγκρέατος (νευροενδοκρινείς όγκοι, n=8), το λεπτό έντερο (καρκινοειδές, n=3) και την ορθοκολική περιοχή (παραγαγγλίωμα, n=1). Κανένας από αυτούς δεν είχε εξωηπατικές εντοπίσεις. Πριν από την έναρξη της μελέτης, το πρωτόκολλο είχε

εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του 'Αρεταιείου' Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου στην Αθήνα (08/11/2010).

Κάθε ασθενής πριν από την διαδικασία, ενημερώθηκε προφορικά για τα οφέλη αλλά και για τις πιθανές επιπλοκές της θεραπείας και κατόπιν συμφώνησε υπογράφοντας το έντυπο συγκατάθεσης.

Διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με OctreoScan πραγματοποιήθηκε αρχικά σε όλους τους ασθενείς [κριτήριο επιλεξιμότητας: πρόσληψη πάνω από 30% από τον όγκο σε σύγκριση με το υγιές ηπατικό παρέγχυμα, δηλαδή οπτικής κλίμακας βαθμού 4 (κατευθυντήριες υποδείξεις της EANM/02.09.2003^(82,83))]. Το κριτήριο επιλεξιμότητας εκτιμήθηκε (υπολογίστηκε) από τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) τόσο στον όγκο όσο και στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, που επέτρεπε τη συνέχιση σε θεραπευτικές εφαρμογές.

Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με :

- α) μία μόνο ραδιοφαρμακευτική πρόσληψη όγκου, μικρότερη από 30% σε σχέση με το περιβάλλον φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα,
- β) δείκτη Karnofsky μικρότερου από 30 και κατά συνέπεια πτωχού προσδόκιμου επιβίωσης,
- γ) αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερου των $70 \times 10^9/L$,
- δ) κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 1.2mg%.

Επιπλέον, η επιλεξιμότητα για την συνεδρία ήταν κατά κύριο λόγο βασισμένη στην οπτική κλίμακα 4 (*visual score 4*) του διαγνωστικού σπινθηρογραφήματος με OctreoScan.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας προσιορίζονταν το αιματολογικό προφίλ, οι δοκιμασίες της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ο δείκτης ορού Χρωμογρανίνη-Α (Cg-A), τα επίπεδα ορμονών [γαστρίνης ορού, ινσουλίνης, ACTH, σεροτονίνης ορού, κατεχολαμινών και 5-υδροξυ-ινδολο-ακετοξικού οξέως (5-HIAA)], καθώς και τα ούρα 24ώρου. Οι εν λόγω εξετάσεις επαναλαμβάνονταν σε διμηνιαία βάση.

Η υφή του όγκου αξιολογούνταν σύμφωνα με τα υπερηχοτομογραφικά ευρήματα (USS) καθώς και με εκείνα της αξονικής (CT) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Η νεφρική και ηπατική λειτουργία αξιολογούνταν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Δώδεκα (12) από τους δεκαεπτά (17) ασθενείς που βρίσκονταν σε επαναλαμβανόμενη ανά 20ήμερο i.m. αγωγή με ανάλογο σωματοστατίνης μακράς δράσης (Sandostatin-

LAR) των 30 mg δεν διέκοψαν αυτό το φάρμακο. Συνέγχυση με αμινοξέα δεν εφαρμόστηκε, δεδομένου ότι καμία νεφρική τοξικότητα δεν αναμένονταν από τη δράση του In-111-DTPA-Phe¹-Οκτρεοτιδίου⁽⁸⁴⁾.

B. Μεθοδολογία

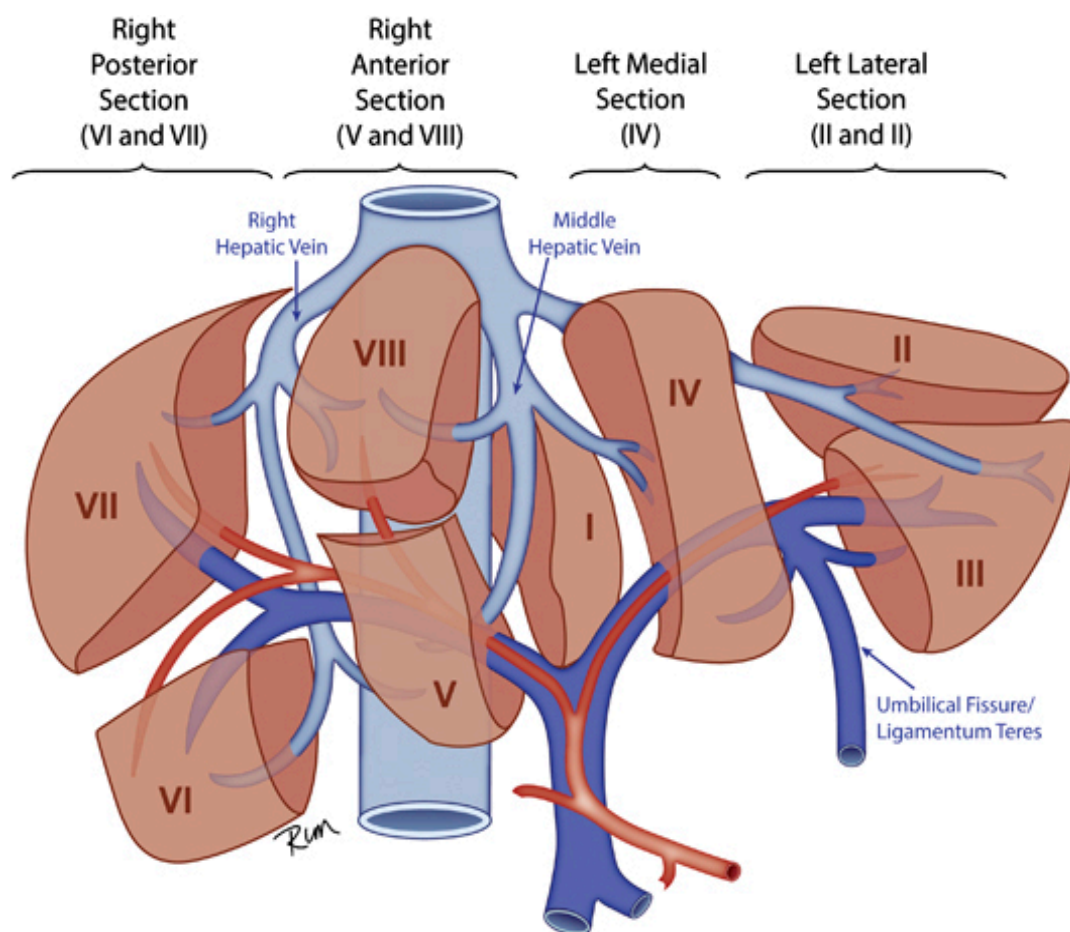
Εκλεκτικός καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας: Ο εκλεκτικός καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας πραγματοποιούνταν στο αιμοδυναμικό Τμήμα του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας (Υπεύθυνος: καθηγητής κ Α. Χατζηϊωάννου) που είναι εξοπλισμένο με ψηφιακό σύστημα αγγειογραφίας (Optimus, Phillips, Ολλανδία).

Ένα 5.0-F βαλβιδοφόρο θηκάρι (Introducer II-long sheath; Terumo; Tokyo, Ιαπωνία) εισαγόνταν στην κοινή μηριαία αρτηρία με τον ασθενή υπό τοπική αναισθησία, μετά από υποδόρια έγχυση 10ml (2%) λιδοκαΐνης (Xylocaine Astra, Sweden). Μετά την εγκατάσταση της αρτηριακής γραμμής, ακολουθούσε χαρτογράφηση της αρτηριακής παροχής (αγγείωσης) του όγκου, για την ανάδειξη τυχόν παραλλαγής της αρτηριακής ανατομίας και επιβεβαίωση της βατότητας της πυλαίας φλέβας, αν και τυχόν θρόμβωση της τελευταίας, δεν συνιστά 'κατ ανάγκη' αντένδειξη για την εκτέλεση αρτηριακής έγχυσης ραδιοπεπτιδίων.

Ο καθετηριασμός της κοιλιακής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας γινόνταν με τη χρήση καθετήρα Combra II, 5.0-F (*), ο οποίος προωθούνταν εντός της κοινής ηπατικής αρτηρίας με τη χρήση υδρόφιλου συρμάτινου οδηγού ολίσθησης 0.035 ιντσών (Guide Wire M; Terumo, Japan). Ο καθετήρας ή ο μικροκαθετήρας (Progreat Microcatheter; Terumo, Japan) στη συνέχεια εισάγονταν περιφερικότερα και επιλεκτικά είτε στην δεξιά ή την αριστερή ηπατική αρτηρία ανάλογα με την στερεοταξία των όγκων, ανάλογα δηλαδή με τη διάταξή τους στο ηπατικό παρέγχυμα.

(*) 1 French (F) ισούται με 0.013 της ίντσας, δηλ με ~0,33mm

Το μέγεθος και η θέση των νευροενδοκρινικών όγκων προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση (ορολογία) Couinaud⁽⁸⁵⁾ σύμφωνα με την οποία το ήπαρ υποδιαιρείται σε οκτώ (8) ανεξάρτητα τμήματα, καθένα από τα οποία έχει τη δική του αγγειακή άρδευση (εισροή/εκροή) και χολαγγειακή εκροή (**Εικόνα 3**).



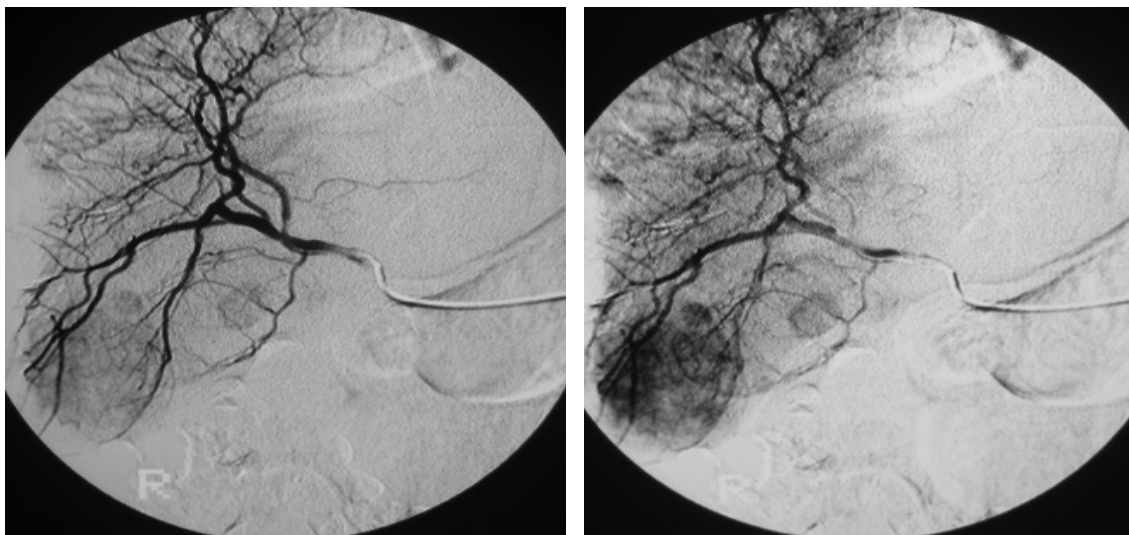
ΕΙΚΟΝΑ 3. Ταξινόμηση των τμημάτων του ηπατικού παρεγχύματος κατά Couinaud.

Το μέγεθος του όγκου και η θέση αξιολογούνταν με τη συναίνεση της γνώμης μεταξύ τριών παρατηρητών (του γράφοντος, του Επεμβατικού Ακτινολόγου και του Πυρηνικού Ιατρού) μετά από σύγκριση των λαμβανομένων εικόνων (**Εικόνα 4 και 5**). Έχοντας σταθεροποιήσει τη θέση του καθετήρα εντός της αρτηρίας πλησιέστερα προς τον όγκο, ακολουθούσε η ενδοηπατική έγχυση του ραδιοπεπτιδίου.

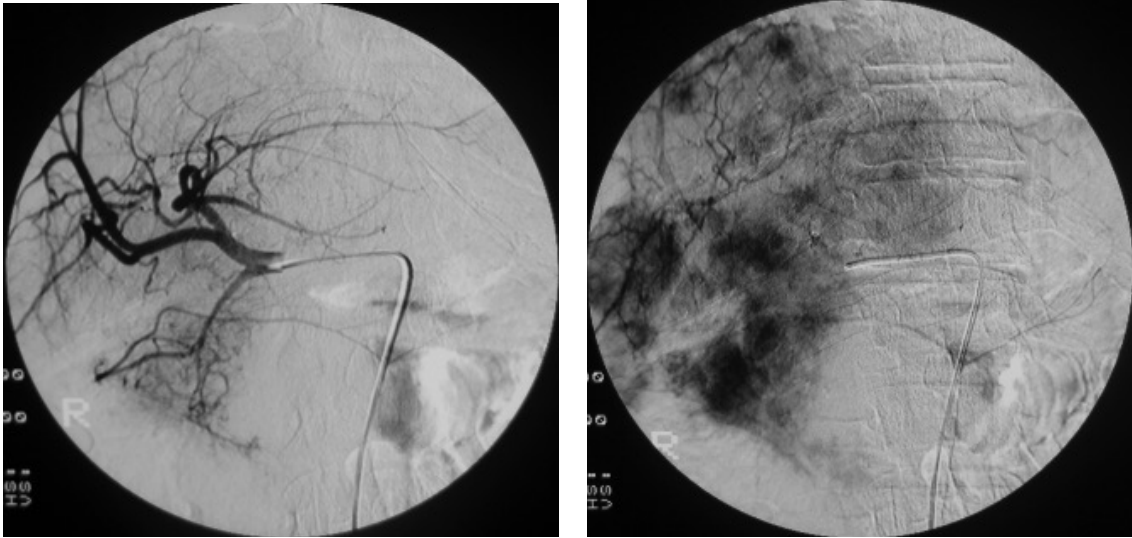
Ενδοηπατική έγχυση: Σε ασθενείς όπου δεν παρατηρούνταν αρτηριακές ανατομικές παραλλαγές, η δόση χορηγούνταν διαδοχικά όπως προηγουμένως λεπτομερώς

αναφέρθηκε. Το ραδιενεργό διάλυμα In-111-DTPA-Οκτρεοτίδιου (OctreoScan, Mallinckrodt, Petten, Ολλανδία) φερόμενο σε σύριγγα των 20ml καλυμμένης με θωράκιση μολύβδου πάχους 0.787 ιντσών, εγχύοταν από τον πυρηνικό ιατρό, εξαιρετικά αργά και προσεκτικά μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 20 λεπτών περίπου. Κατά το τέλος της διαδικασίας γινόταν έκπλυση με 10ml φυσιολογικού ορού για την απομάκρυνση τυχόν ραδιενεργών κατάλοιπων από τα τοιχώματα του καθετήρα. Μετά το τέλος της έγχυσης απο μικρό καθετήρα, τοποθετημένο στη μεσοβασιλική φλέβα, πραγματοποιούταν αιμοληψίες στα 10, 20 λεπτά, στις 2, 4, 8 και 24 ώρες για δοσιμετρικούς υπολογισμούς. Για τους ίδιους λόγους συλλέγονταν και ούρα 24ώρου.

Σύμφωνα με τον διεθνή κανονισμό ‘‘περί ακτινοπροστασίας’’ οι ασθενείς μετά τις συνεδρίες παρέμεναν για 48 ώρες σε ειδικά διαμορφωμένο και κατάλληλα θωρακισμένο για ραδιομοριακές θεραπείες, μονόκλινο δωμάτιο, με δική τους τουαλέτα για δοσιμετρικούς και ακτινοβιολογικούς λόγους. Με το εξιτήριο χορηγούνταν εγγράφως στους ασθενείς οδηγίες **(Παράρτημα Α)** για τις προφυλάξεις που έπρεπε να ακολουθήσουν προκειμένου να περιορισθεί η ακτινοβιολογική επιβάρυνση προς τα συνοδά μέλη και το περιβάλλον, βάσει του ποσοστού της δόσης ($\mu\text{Sv/hr}$) σε απόσταση ενός (1) μέτρου από το σώμα του ασθενούς.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Άνδρας 74 ετών με χειρουργηθέν καρκινοειδές παγκρέατος. Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία κατόπιν εκλεκτικού καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας. Απεικονίζεται ευμεγέθης, αγγειοβριθής μετάσταση στον δεξιό λοβό του ήπατος καθώς και άλλες εστίες μικρότερου μεγέθους.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Άνδρας 63 ετών με χειρουργηθέν καρκινοειδούς λεπτού εντέρου. Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία κατόπιν εκλεκτικού καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας. Απεικονίζονται πολλαπλές ευμεγέθεις, αγγειοβριθείς μεταστατικές εστίες σε αμφοτέρους τους λοβούς του ηπατικού παρεγχύματος.

Γ. Αξιολόγηση

Μετά την έγχυση In-111 Octreotide, λαμβάνονταν επίπεδες εικόνες με τη βοήθεια γ-κάμερας μεγάλου οπτικού πεδίου και χρήση κατευθυντήρα παραλλήλων οπών. Αμέσως μετά την καθετηριασμό, πραγματοποιούνταν σπινθηρογραφήματα ολόκληρου του σώματος σε προσθία και οπισθία λήψη, καθώς και καθυστερημένες λήψεις 24ώρου, 48ώρου 72ώρου και 96 ωρών για δοσιμετρικούς λόγους. Η βιοκατανομή της ραδιενεργείας αξιολογούνταν υπολογίζοντας τον μέσο όρο κρούσεων των προσθίων και οπισθίων λήψεων στις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) των κυρίων όργων και των όγκων^(84,86) (**Παράρτημα Δ**). Μετά από παραδοχή, μέρος των οργάνων με επιπροβολές άλλων (οργάνων) αποκλείστηκαν από την οριοθέτηση και την αξιολόγηση. Στη συνέχεια, σχεδιάζονταν καμπύλες χρόνου-ενεργότητας για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος, βασισμένες στις συλλεγείσες σε αυτές κρούσεις.

Παράλληλα, γινόταν συλλογή δειγμάτων αίματος στα 30 λεπτά, στις 2, 4, 8 και 24 ώρες προς υπολογισμό του χρόνου της ραδιενεργού παραμονής (residence time) στο αίμα και κατά επέκταση στον (ερυθρό) μυελό των οστών (MIRD, φυλλάδιο No 11). Επιπρόσθετα, συλλέγονταν ούρα επί ένα (το πρώτο) 24ωρο (MIRD, φυλλάδιο No 16). Με βάση την βιοκατανομή των δεδομένων από (α) τούς χρόνους παραμονής στον όγκο και στα κρίσιμα όργανα, καθώς και από (β) την απορροφούμενη δόση ανά μονάδα συσσωρευθείσας ενεργότητας (cumulated activity), υπολογίζοντουσαν οι τιμές S (s-factors) με τη μέθοδο Monte Carlo (έκδοση MNCP - 4D). Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκαν και κατασκευάστηκαν 3 αρσενικά και 3 θηλυκά μαθηματικά μοντέλα ενηλίκων, διαφορετικού ύψους⁽⁸⁷⁾ για τη διεξαγωγή τριών διαφορετικών σειρών MC για κάθε όργανο-στόχο.

Στην 1η σειρά προσομοιώθηκαν τα πρωτογενή φωτόνια ενώ στη 2η και 3η, τα ηλεκτρόνια Auger και Εσωτερικής Μετατροπής (IC), αντίστοιχα και σύμφωνα με το φάσμα του indium-111. Οι τιμές S των όγκων υπολογίστηκαν με την παραδοχή ότι οι σφαιρικές βλάβες (όγκοι) διαφόρων διαμέτρων είχαν πυκνότητα 1,04g/cm³, με την προϋπόθεση της ομοιόμορφης κατανομής του ραδιοφαρμάκου και ότι η πηγή ήταν το μόνο όργανο-στόχος.

Δ. Δοσιμετρία

Η εκτίμηση της μέσης απορροφούμενης δόσης ανά όργανο κατά τη χορήγηση ¹¹¹In-DTPA-Phe1-octreotide μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας έδωσε τα εξής αποτελέσματα:

- (α) όγκοι ήπατος → 10.8 mGy/MBq,
- (β) υγιές ηπατικό παρέγχυμα → 0.14 mGy/MBq,
- (γ) σπλήνας → 1.4 mGy/MBq,
- (δ) νεφροί → 0.41 mGy/MBq,
- (ε) πάγκρεας → 0.13 mGy/MBq
- (στ) μυελός των οστών → 0.0035 mGy/MBq.

Η κατά μέσο όρο απορροφούμενη δόση ανά συνεδρία σε σφαιρικό όγκο, μάζας 10 gr εκτιμήθηκε στα 10.8 mGy/MBq, ανάλογα προς τον ιστότυπο του νεοπλάσματος^(86,89).

E. Μεταθεραπευτική πορεία και διαχείριση των ασθενών

Η προαναφερθείσα ραδιοϊσοτοπική ηπατική έγχυση επαναλαμβάνονταν ανά 4 έως 5 εβδομάδες, με στόχο την χορήγηση 12 δόσεων (συνεδριών). Ο ίδιος τρόπος χορήγησης εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς, εκτός από μία περίπτωση **[Παράρτημα Β (ασθενής υπ αριθμ.4), Πίνακας 5]** όπου οι συνεδρίες έφτασαν (αυξήθηκαν) συνολικά τις 15. Αρχικά, πριν από την έναρξη της θεραπείας πραγματοποιούνταν αξονική τομογραφία (CT) ή / και μαγνητικός συντονισμός (MRI) και υπερηχοτομογραφία άνω/κάτω κοιλίας (US) που αποτύπωναν την απεικονιστική, προθεραπευτική κατάσταση της ηπατικής βλάβης προς παρακολούθηση και περαιτέρω σύγκριση. Η υπερηχοτομογραφία άνω/κάτω κοιλίας επαναλαμβάνονταν κάθε μήνα, πριν από την έναρξη κάθε συνεδρίας και αποτελούσε το κύριο απεικονιστικό εργαλείο παρακολούθησης και εκτίμησης. Μια δεύτερη αξονική ή μαγνητική τομογραφία πραγματοποιούνταν μετά το πέρας του συνόλου του θεραπευτικού σχήματος, προς τελική σύγκριση και εκτίμηση του αποτελέσματος. Η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή βασίστηκε στα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), ως ακολούθως:

- α) πλήρης ανταπόκριση [Complete Response (CR) → εξαφάνιση όλων των βλαβών],
- β) μερική ανταπόκριση [Partial Response (PR) → μείωση τουλάχιστον κατά 30% του αθροίσματος (συνόλου) της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου],
- γ) προοδευτική πορεία της νόσου [Progressive Disease (PD) → αύξηση τουλάχιστον κατά 20% του αθροίσματος (συνόλου) της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου],
- δ) σταθερή πορεία της νόσου [Stable Disease (SD) → εκφυλισμός σε μη μετρήσιμη νόσο ή διατήρηση του αθροίσματος (συνόλου) της αρχικής διαμέτρου σε μετρήσιμη νόσο]⁽⁸⁸⁾.

Γινόνταν μέτρηση (α) του πλήρους αιματολογικού προφίλ, (β) των λειτουργικών δοκιμασιών ήπατος/νεφρών, (γ) της Χρωμογρανίνης-A ορού (Cr-A) και (δ) των

επίπεδων των ορμονών πριν από κάθε συνεδρία και μεταθεραπευτικά στις επισκέψεις παρακολούθησης.

CT εικόνες: Οι χωρίς και οι με σκιαγραφικό ενισχυμένες εικόνες αξονικής τομογραφίας (CT) (πάχος τομής 5mm, κατεύθυνση 7 mm, 1,50 pitch, 120 kVp, 220-250mAs) ελήφθησαν με το ελικοειδούς σάρωσης μοντέλο PQ 6000 (PICKER International, Highland Heights, Οχάιο) καθώς και με το μοντέλο Hi-Speed Advantage (GE Medical Systems, Milwaukee Wis).

MRI εικόνες: Οι μαγνητικές τομογραφίες (MRI) πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση συστήματος Magnetom 1.5-T Vision (Siemens) με δύο ακολουθίες παλμών: T2 Turbo spin echo (4.200 / 83 ή 165 [επανάληψη φορά msec / χρόνος ηχούς msec], 7 mm πάχος τομής, 128x256 μήτρα, 3 λεπτά χρόνος απεικόνισης) και T1 χωρίς και με χρήση γαδολίνιου, με μια γρήγορη τεχνική στόχευσης υπό γωνία (174,9 / 4.1, 80 ° γωνία αναστροφής, πάχος τομής 7 mm, 128 x 256 μήτρα, 22 δευτερόλεπτα χρόνος απεικόνισης).

U/S εικόνες: Οι σαρώσεις αφορούσαν στον οβελιαίο, εγκάρσιο και μεσοπλεύριο άξονα και γινόνταν με το υπερηχοτομογραφικό σύστημα ATL HDI-3000 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Wash) και AU 590 (Esaote Biomedica, Γένοβα, Ιταλία) χρησιμοποιώντας κυρτό 4-2 MHz ανιχνευτή.

ΣΤ. Στατιστική ανάλυση

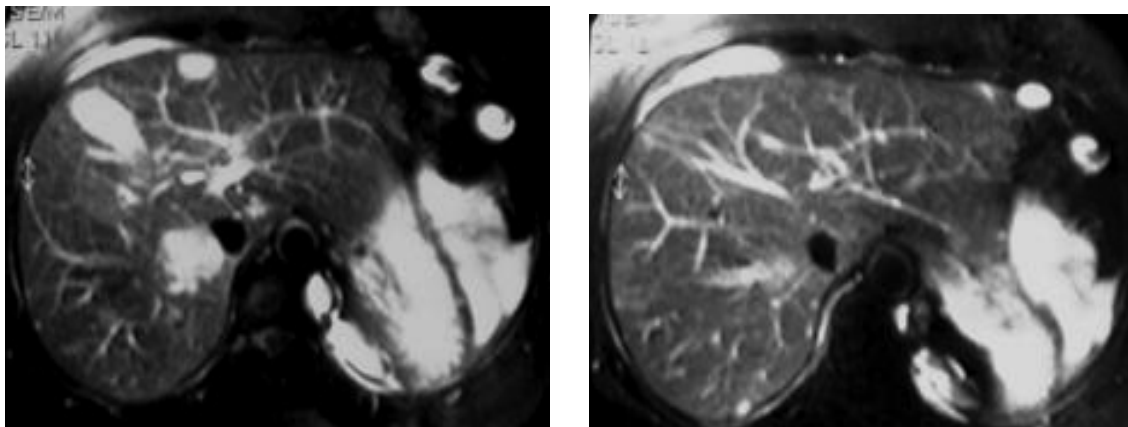
Για την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης συγκρίθηκε το μέγεθος και ο αριθμός των βλαβών πριν και μετά το τέλος του θεραπευτικού σχήματος, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST όπως προηγουμένως περιγράφηκαν⁽⁸⁸⁾. Τα στατιστικά στοιχεία υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο Med Calc 9.1, σε λογισμικό των Windows. Για τη στατιστική σύγκριση του αριθμού των οζιδίων και της διαμέτρου των χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Mann-Whitney. Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας εφαρμόστηκε η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier.

ΙΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

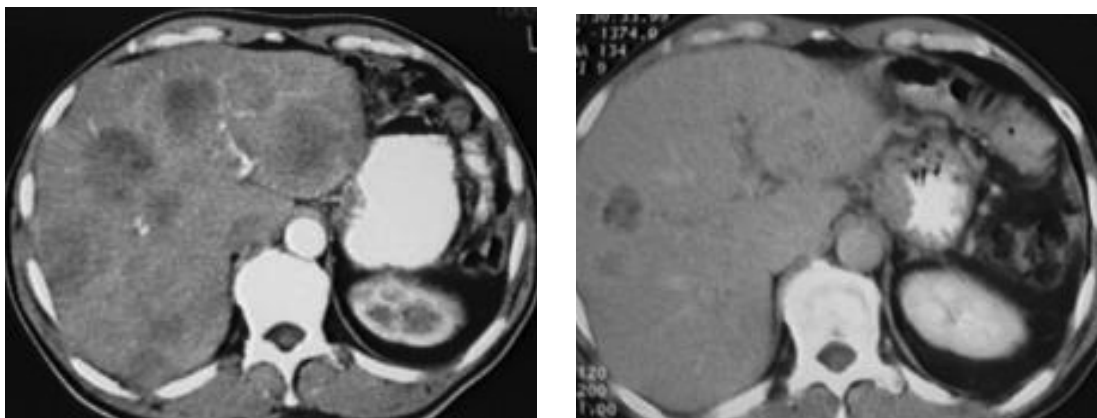
Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 179 εγχύσεις του ραδιοπεπτιδίου In-111-DTPA-octreotide μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας (**Παράρτημα Β, Πίνακας 5**).

Ο μέσος αριθμός των θεραπειών ανά ασθενή ήταν 11 (εύρος 3-15) με μέση δόση ενεργότητας ανά συνεδρία 5.8 GBq (εύρος: 1.3-7.7 GBq). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης (μικρή δυσφορία στην κοιλιακή χώρα, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς) ήταν παροδικές χωρίς ιδιαίτερη παρέμβαση. Ο ασθενής υπ' αριθμό 11, ο οποίος απεβίωσε αιφνιδίως και από λόγους που δεν σχετίζονταν με την πρωτοπαθή νόσο, έλαβε τη χαμηλότερη συνολική ενεργότητα (1.3 GBq). Ο ασθενής υπ' αριθμό 6 που έπασχε από καρκινοειδές παγκρέατος έλαβε την υψηλότερη δόση, με αποτέλεσμα να σημειωθεί έκδηλη μείωση τόσο του μεγέθους όσο και του αριθμού των όγκων. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 31 μήνες. Σε οχτώ (8) ασθενείς (No 1,2,3,6,7,8,9 και 14) που έπασχαν από καρκινοειδή διαφορετικής προέλευσης υπήρξε μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με σημαντική μείωση της διαμέτρου του όγκου (**Εικόνα 6 και 7**). Σε τρεις (3) ασθενείς (No 10,12 και 13), επιτεύχθηκε σταθεροποίηση της νόσου 15.3 μήνες μετά την τελευταία αγωγή (**Εικόνα 8**). Επιπλέον, πέντε (5) ασθενείς (No

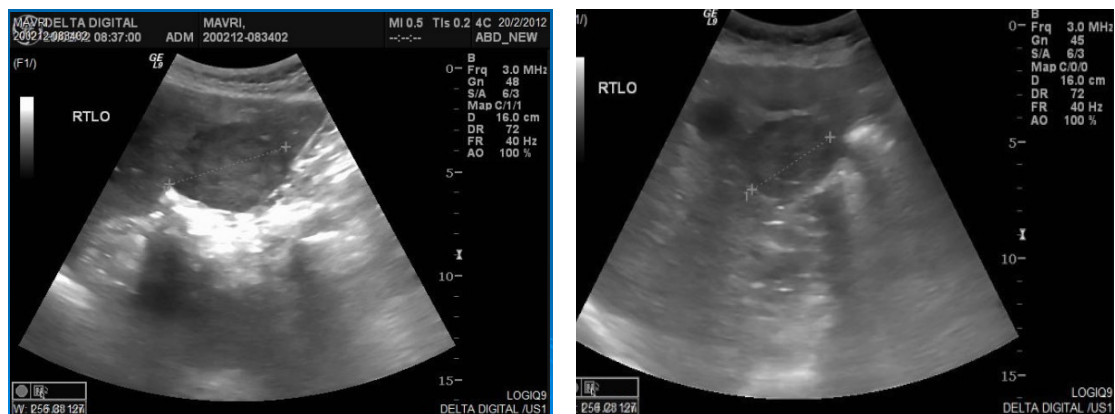
4,11,15,16 και 17), απεβίωσαν 4.4 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Σε δέκα (10) ασθενείς από τους συνολικά 17, εμφανίσθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την αγωγή και συγκεκριμένα κατά τη διαδικασία της ενδοαρτηριακής έγχυσης.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις επί καρκινοειδούς λεπτού εντέρου, σε άνδρα ηλικίας 68 ετών: (α) MRI (T2-ακολουθία παλμών) πριν από την έναρξη των επιλεκτικών καθετηριασμών της ηπατικής αρτηρίας και (β) 10 μήνες μετά την αγωγή, όπου απεικονίζεται μερική ανταπόκριση στη θεραπεία [(PR)-RECIST criteria].



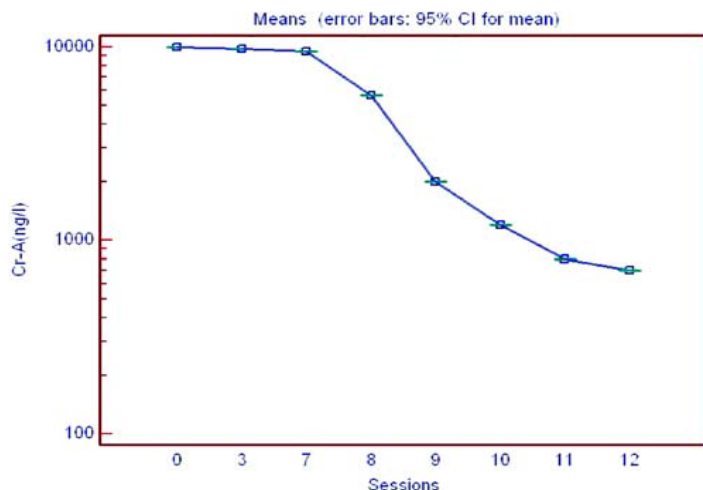
ΕΙΚΟΝΑ 7. Πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις επί καρκινοειδούς παγκρέατος, σε άνδρα ηλικίας 26 ετών: (α) CTscan με έγχυση σκιαγραφικού πριν την έναρξη της θεραπείας και (β) 12 μήνες μετά την αγωγή, όπου απεικονίζεται μερική ανταπόκριση [(PR)-RECIST criteria].



ΕΙΚΟΝΑ 8. Υπερηχογραφικός έλεγχος σε άνδρα ηλικίας 70 ετών με ηπατικές μεταστάσεις επί καρκινοειδούς λεπτού εντέρου. Απεικονίζεται (α) προθεραπευτικά ευμεγέθους ηπατική μετάσταση (5.9cm) στον αριστερό λοβό του ηπατικού παρεγχύματος, (β) μείωση του μεγέθους της (4.2cm) μετά την 8η συνεδρία. Σταθερή πορεία νόσου [(SD)-RECIST criteria].

Πέντε (5) άτομα παρουσίασαν αμέσως μετά την έγχυση παροδικό άλγος στο στήθος και ερυθρότητα προσώπου που διήρκησε περίπου 20 λεπτά. Σε τρεις (3) ασθενείς παρουσιάστηκε ναυτία και έμετος μέσα στο πρώτο 24ώρο, ενώ έξι (6) παραπονέθηκαν για προσωρινή ελαφρά κοιλιακή δυσφορία. Πρώτου βαθμού αναιμία κατά WHO εμφανίστηκε σε πέντε (5) ασθενείς και πρώτου βαθμού λευκοπενία και θρομβοπενία σε τρεις (3).

Η κρεατινίνη ουρού, οι τρανσαμινάσες και η αλκαλική φωσφατάση δεν παρουσίασαν κάποια αλλαγή καθόλη τη διάρκεια της αγωγής. Στους ασθενείς με μερική και πλήρη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σαφής μείωση της Χρωμογρανίνης-A ουρού (**Σχήμα 4**) ενώ σε προοδευτικά επιδεινούμενες περιπτώσεις σημειώθηκε σημαντική άνοδος.



ΣΧΗΜΑ 4.

Τιμές χρωμογρανίνης-Α στον ορό του αίματος κατά την πορεία θεραπευτικών συνεδριών σε ανταποκρινόμενο στην θεραπεία ασθενή. Κατά την πρόοδο της θεραπείας σημειώνεται προοδευτική πτώση των τιμών της χρωμογρανίνης-Α.

Τέσσερις (4) από τους έξι (6) καταγεγραμμένους θανάτους σχετίζονται με την κύρια νόσο, ένας (1) ως αποτέλεσμα δεύτερης νεοπλασίας από πρωτογενές καρκίνο του στομάχου και ένας (1) λόγω καρδιακής προσβολής. Οι εναπομείναντες όζοι μετά το πέρας της παρακολούθησης (follow up) ήταν λιγότεροι σε σύγκριση με εκείνους που καταμετρήθηκαν κατά την έναρξη της αγωγής (90 πρὸς 143, SD = 78.26 πρὸς 70.68 αντίστοιχα).

Δεν σημειώθηκε αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο ομάδων (αρχικών και υπολειπόμενων όγκων) όπως μπορεί να παρατηρηθεί στον **Πίνακα 2**, γεγονός που υποδηλώνει την αδιαμφισβήτητη αποτελεσματικότητα του πρωτοποριακού αυτού θεραπευτικού σχήματος.

	N	Μέση Τιμή	SD	95% CI	SDE
Έναρξη	17	143 (αρχικοί όζοι)	70.68	98.68-188.498	20.40
Λήξη	17	90 (τελικοί όζοι)	78.26	40.36-139.81	22.59
<i>p</i> τιμή	0.112				

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μέσος όρος του αριθμού των αρχικών και παραμενόντων οζιδίων στο τέλος του θεραπευτικού σχήματος.

N = αριθμός των ασθενών, *SD* = σταθερά απόκλιση 95%, *CI* (Confidence Interval)= 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την αριθμητική μέση τιμή, δηλ. το εύρος των τιμών που περιέχει η πραγματική μέση τιμή του πληθυσμού με πιθανότητα 95%, *SDE* (σταθερό σφάλμα) = η σταθερά απόκλιση της κατανομής του στατιστικού δείγματος

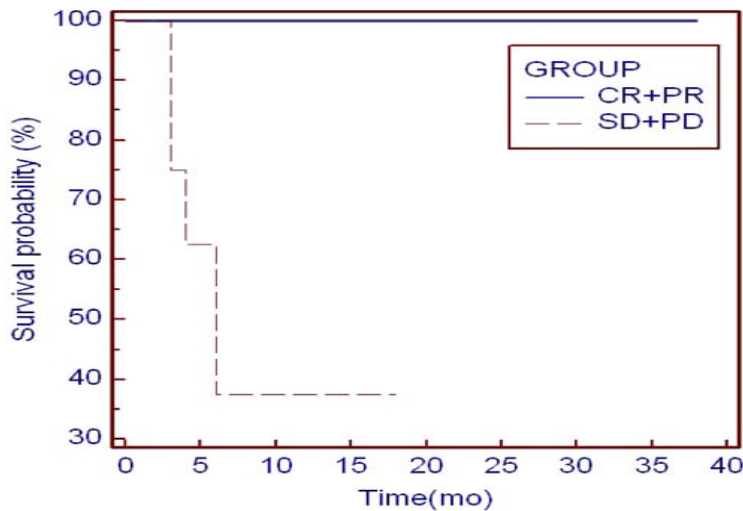
Η συνολική διάμετρος των υπόλοιπων όζων στο τέλος της παρακολούθησης (**Πίνακας 3**) ήταν μικρότερη από ό,τι εκείνη κατά την έναρξη της θεραπείας (1.83 πρὸς 3.75, *SD* = 1.11 πρὸς 1.36 αντίστοιχα).

	N	Μέση Τιμή (mm)	SD	95% CI	SDE
Έναρξη	17	3.75 (αρχική διάμετρος)	1.36	2.89-4.61	0.36
Λήξη	17	1.83 (τελική διάμετρος)	1.11	1.12-2.54	0.60
<i>p</i> τιμή	0.0032				

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μέσος όρος της διαμέτρου των αρχικών και τελικών οζιδίων στο τέλος του θεραπευτικού σχήματος.

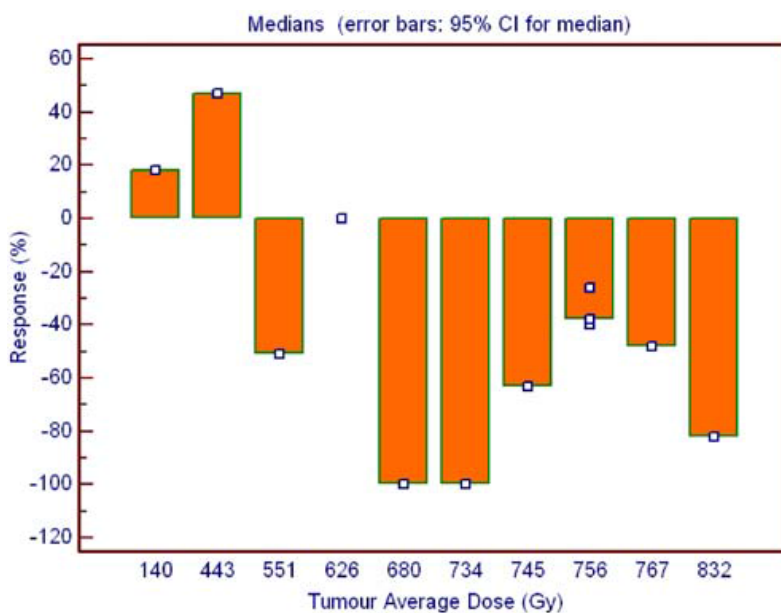
N = αριθμός των ασθενών, *SD* = σταθερά απόκλιση 95%, *CI* (Confidence Interval)= 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την αριθμητική μέση τιμή, δηλ. το εύρος των τιμών που περιέχει η πραγματική μέση τιμή του πληθυσμού με πιθανότητα 95%, *SDE* (σταθερό σφάλμα) = η σταθερά απόκλιση της κατανομής του στατιστικού δείγματος

Στο **Σχήμα 5** απεικονίζεται η επί τοις % πιθανότητα επιβίωσης κατά Kaplan-Meier της ομάδας CR + PR σε σύγκριση με τις SD και PD περιπτώσεις. Το γράφημα δείχνει μια στατιστικά σημαντική μακροχρόνια παρακολούθηση με διάμεσο χρόνο επιβίωσης 32 μηνών ($p = 0.73$), χωρίς κάποια επιδείνωση του όγκου μέχρι σήμερα.



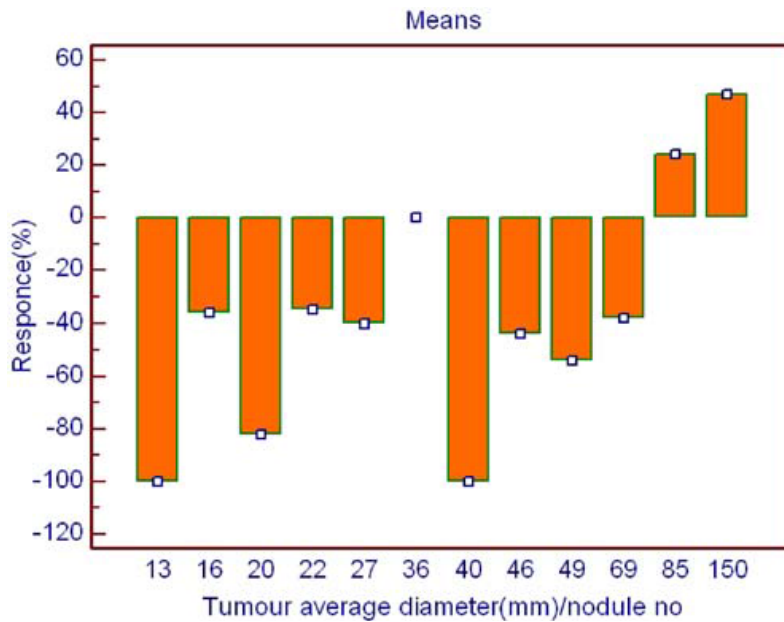
ΣΧΗΜΑ 5.
Kaplan-Meier πιθανότητα επιβίωσης (%) των περιπτώσεων CR + PR σε σύγκριση με τις SD και PD περιπτώσεις (διάμεση επιβίωση 32 μήνες, $p=0.73$)

Το **Σχήμα 6** αναπαριστά την επί τοις % ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία σε σχέση με τη μέση δόση (Gy) προς τον όγκο, όπου η υψηλότερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε επίπεδο απορροφούμενης δόσης περί τα 700 Gy (περίπου από την έβδομη συνεδρία και μετά).



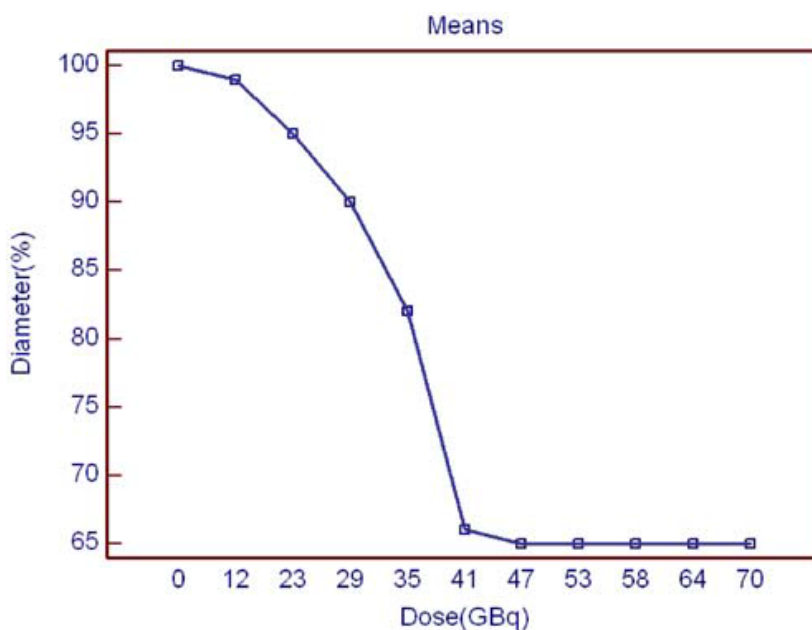
ΣΧΗΜΑ 6.
Δοσιμετρικά στοιχεία της μέσης απορροφούμενης δόσης (Gy) από τον όγκο σε σχέση με την απόκριση στη θεραπεία (%). Το γράφημα υποδηλώνει ότι το κρίσιμο σημείο του καταρράκτη καταστροφής βρίσκεται περίπου στα 700 Gy.

Το **Σχήμα 7** απεικονίζει τις θεραπευτικές επιδράσεις (επί τοις % ανταπόκριση) όσον αφορά στο μέγεθος του όγκου (μέση διάμετρος σε χιλιοστά/ανά αριθμό όζων), ενώ το **Σχήμα 8** απεικονίζει την επί τοις % συρρίκνωση της διαμέτρου σε σχέση με την παρεχόμενη, στον όγκο, δόση (GBq) που υποδηλώνεται με ορατό κατώφλι τιμής περί τα 41 GBq.



ΣΧΗΜΑ 7.

Η επί τοις % θεραπευτική επίδραση στο μέγεθος του όγκου (μέση διάμετρος /αριθμό όζων). Στην σχήμα φαίνεται ότι η μέγιστη συρρίκνωση του όγκου επιτυγχάνεται όταν η μέση τιμή της διαμέτρου είναι 38mm, ενώ σε μεγαλύτερες τιμές δεν παρατηρείται κάποια συρρίκνωση.



ΣΧΗΜΑ 8.

Η επί τοις % συρρίκνωση της διαμέτρου σε σχέση με τη χορηγούμενη δόση (GBq) στον όγκο. Το γράφημα υποδηλώνει αδιαμφισβήτητα ότι η τιμή του κατωφλιού ανταπόκρισης του όγκου είναι ≈ 41 GBq.

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι τρόποι θεραπευτικής αντιμετώπισης των νευροενδοκρινούς χαρακτήρα ηπατικών μεταστάσεων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως επεμβατικοί (χειρουργική εκτομή^(90,91)), ελάχιστα επεμβατικοί (υπερεκλεκτικός αρτηριακός χημειοεμβολισμός /TACE⁽⁹²⁾, καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες /RFA⁽⁹³⁾) και συστηματικοί^(80,94-98). Όλες αυτές οι τεχνικές, ενώ είναι πολλά υποσχόμενες, εξακολουθούν να έχουν ορισμένους περιορισμούς και πρέπει να ελεγχθούν προοπτικά σε μεγάλες σειρές. Τα τελευταία χρόνια το ραδιενεργό ίνδιο-111⁽⁸²⁾, το ύτριο-90⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ και το λουτήτιο-177⁽¹⁰²⁾, ενσωματωμένα σε πεπτίδια, χρησιμοποιούνται σαν μια νέα εναλλακτική θεραπευτική τεχνική στην αντιμετώπιση αυτού του είδους νεοπλασιών.

Ήταν το 1994, όταν ο Krenning et al., αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην ενδοφλέβια θεραπευτική χρήση του In-111-Pentetreotide για την αντιμετώπιση νευροενδοκρινών μεταστάσεων σε ανθρώπους. Η πρώτη αυτή αγωγή πραγματοποιήθηκε σε 7 συνεδρίες, με δόσεις κυμαινόμενες από 1590 έως 4810 MBq και διήρκησε για ένα χρονικό διάστημα 10 μηνών (με συσσωρευτική δόση 20.276 MBq)⁽⁸³⁾. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε όλο τον κόσμο, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός συγγραφέων αναφέρεται στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών, σε πάσχοντες από GEP-NET, με χρήση υψηλών δόσεων 111-In-DTPA οκτρεοτιδίου, διότι από την κατασκευάστρια εταιρεία οι προδιαγραφές ήταν το 111-In-DTPA οκτρεοτιδίο να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά και όχι θεραπευτικά.

Συστηματική χρήση In-111 pentetreotide ως θεραπευτικό σχήμα, άρχισε να διεξάγεται στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας από το 1997⁽⁸¹⁾ ενώ διεθνώς ενδοφλέβιες εγχύσεις είχαν ήδη αναφερθεί και από άλλους ερευνητές (**Παράρτημα Γ (82,103,104)**, **Πίνακας 6**).

Στη σειρά μας (**Παράρτημα Β, Πίνακας 5**), ένας (1) μόνο απο τους δεκαεπτά (17) ασθενείς (5.88 %) είχε πλήρη ανταπόκριση (CR) στην θεραπευτική αγωγή, οκτώ (8) (47.06%) έδειξαν μερική ανταπόκριση, τρεις (3) (17.65%) είχαν σταθερή νόσο, ενώ σε πέντε (5) (29.41%), η ασθένεια επιδεινώθηκε, η θεραπεία διακόπηκε και όλοι απεβίωσαν σύντομα.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, το 70.59% των ασθενών παρουσίασε κάποιο, ακτινολογικά επιβεβαιωμένο, θεραπευτικό όφελος (CR+PR+SD) από την ραδιοπεπτιδική αγωγή. Διεθνώς, σε σύγκριση με άλλους συγγραφείς που εργάστηκαν χρησιμοποιώντας In-111- Οκτρεοτίδη (**Παράρτημα Γ**^(82,103,104), **Πίνακας 6**) παρατηρούμε ότι έχουμε το μεγαλύτερο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (52.9%) συγκριτικά με το 43% του Valkema et al. (εννέα από 21 ασθενείς), το 35% του Anthony et al. (εννέα από 27 ασθενείς), το 31% του Buscombe et al. (πέντε από τους 16 ασθενείς), και το 31% του Delpassand et al. (δέκα από 32 ασθενείς). Επίσης έχουμε το χαμηλότερο ποσοστό σταθεροποίησης της νόσου (17.7%) έναντι του 54% του Anthony et al. (15 από 27 ασθενείς), του 44% του Buscombe et al. (επτά από 16 ασθενείς), του 41% του Delpassand et al. (13 από 32 ασθενείς) και του 24% του Valkema et al. (πέντε από 21 ασθενείς).

Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω του διαφορετικού τρόπου εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής (ενδαρτηριακή προς ενδοφλέβια), όπου η μέση απορροφούμενη δόση ανά συνεδρία από τον όγκο εκτιμάται ότι είναι σημαντικά υψηλότερη (**Πίνακας 4**) σε σύγκριση με τις εφαρμογές που αναφέρονται π.χ. από τον Förster et al. και από τον Helisch et al.^(105,106)

Κάποιες διαφορές παρατηρούνται όσον αφορά στα μη ανταποκριθέντα περιστατικά, δηλαδή στο 29% (οι 5 απεβίωσαντες ασθενείς) συγκριτικά με το 33% (7 ασθενείς) του Valkema et al., το 25% (4 ασθενείς) του Buscombe et al. και το 11.3% (3 ασθενείς) του Anthony et al.

Όργανο	i.v. χορήγηση Förster et al. [105]	i.v. χορήγηση Helisch et al. [106]	i.a. χορήγηση Limouris et al. [123]
Δόση ήπατος (mGy/MBq)	0.59	0.50	0.14
Δόση ήπατος / όγκο (mGy/MBq)	6.27	21.10	77.14

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύγκριση της απορροφούμενης δόσης κατά την i.a. και i.v. χορήγηση του In-111- Octreotide.

Στη μελέτη μας, η συνολική μέση επιβίωση των 32 μηνών ήταν η μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνης των 18 μηνών του Anthony et al., και των 9 μηνών του Buscombe et al. Αυτές οι διαφορές μπορεί να αποδοθούν α) στο διαφορετικό προφίλ των ασθενών, β) στο διαφορετικό μέγεθος αλλά και αριθμό των όγκων, γ) στην συνύπαρξη ή μη της πρωτογενούς βλάβης και δ) στην πυκνότητα των σωματοστατινικών υποδοχέων, παράγοντες που κάνουν τη σύγκριση δύσκολη.

Η μέση διάρκεια του χρονικού διαστήματος των 4.3 μηνών από την επιδείνωση μέχρι τον θάνατο είναι παρόμοια με τους 5 μήνες που αναφέρεται από τον Buscombe et al.

Η χρήση του μορίου-φορέα Pentetreotide, ενός σωματοστατινικού αναλόγου, που δεσμεύεται με ισχυρή συνάφεια από τους υποδοχείς επιφανείας υποτύπου 2, υποτύπου 3 και υποτύπου 5, προϋποθέτει ότι το θεραπευτικό ραδιοϊσότοπο που επιλέγεται πρέπει να έχει ένα κατάλληλο μήκος διαδρομής (εμβέλεια) ώστε να πλήξει το DNA του πυρήνα και να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο. Το μήκος, όσο και η ενέργεια των ηλεκτρονίων Auger και Εσωτερικής Μετατροπής που εκπέμπει το ^{111}In δεν είναι ιδανικά. Έχουν μήκος εξαιρετικά βραχύ που δεν υπερβαίνει τις διαμέτρους 2-3 κυττάρων, ενώ επιπλέον δεν μπορούν να επιδράσουν σε παρακείμενα κύτταρα γιατί δεν έχουν τη δυνατότητα δημιουργίας του φαινομένου cross fire. Επιπρόσθετα η 0.5 έως 25 keV ενέργεια για τα ηλεκτρόνια Auger και η 145 έως 245 keV για τα ηλεκτρόνια Εσωτερική Μετατροπής είναι πτωχή σε σύγκριση με εκείνη που εκπέμπει η ακτινοβολία β του ^{90}Y ή του ^{177}Lu .

Ωστόσο, αυτά τα φαινομενικώς περιοριστικά χαρακτηριστικά της εκπομπής του ^{111}In , έχουν τα οφέλη τους. Συγκρίνοντας τις τιμές S των ηλεκτρονίων Auger και Εσωτερικής Μετατροπής, το ^{111}In εναποθέτει μια εντυπωσιακά υψηλή δόση⁽¹⁰⁷⁾ στον στόχο, η οποία δικαιολογεί την κυτταρική καταστροφή που επιφέρει. Όσον αφορά σε μια πιθανή νεφρο-, ηπατο-, ή μυελο-τοξικότητα που ισχυρά προβληματίζει σχεδόν όλους τους συγγραφείς που ασχολούνται με το ^{111}In (**Παράρτημα Γ**^(72,82-84,103,104,106,121-123), **Πίνακας 6**) στην πράξη δεν υφίσταται. Στην πραγματικότητα, η σχετική βιολογική δραση (RBE) των ηλεκτρονίων Auger είναι το κυρίαρχο στοιχείο που ευθύνεται για την καταστροφή του DNA, ενώ η συμμετοχή των ηλεκτρονίων Εσωτερικής Μετατροπής είναι ουσιαστικά ήσσονος σημασίας.

Επιπλέον, τα ηλεκτρόνια Coster-Kroning και super-Coster-Kroning έχουν κάποια συμμετοχή, αλλά είναι αμελητέα. Όλες οι προαναφερθείσες εκπομπές, βιβλιογραφικά

αναφέρονται ως εκπομπή ηλεκτρονίων Auger, υπό την ευρεία «ομπρέλα» της θεραπευτικής τους αποτελεσματικότητας, χωρίς να ορίζονται ξεχωριστά⁽¹⁰⁸⁾.

Επιπλέον, από την ενδεδειγμένη παρατήρηση του τρόπου διάσπασης του Ινδίου-111⁽¹⁰⁹⁾ οι δύο 171- και 245-keV γ -εκπομπής φωτοκορυφές του, καλύπτουν μια αφθονία (abundance) 0.902 και 0.940 αντιστοίχως, που δεν πρέπει να αγνοηθεί. Κατά συνέπεια, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι κατά ένα μεγάλο βαθμό η σχετική βιολογική δράση του Ινδίου-111 σχετίζεται άμεσα με την επιβάρυνση που επιφέρει η γ -ακτινοβολία στους ιστούς, πέραν εκείνης που προέρχεται από τα ηλεκτρόνια Auger.

Η καταστροφή της αλυσίδας του DNA οφείλεται και στα δύο προαναφερθέντα είδη ακτινοβολίας.

Όσον αφορά την διαφαινόμενη ηπατοξικότητα, σύμφωνα με τους δοσιμετρικούς μας υπολογισμούς⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾ το υγιές ηπατικό παρέγχυμα παραδόξως δεν επιβαρύνεται, παρότι κάτι τέτοιο αναμένονταν. Αυτό άμεσα σχετίζεται με την οδό χορήγησης, όπου κατά την πρώτη δίοδο (first pass) διαμέσου του τροφοδότη αρτηριακού δικτύου του όγκου, το πλείστον του ραδιοφαρμάκου έλκεται και ενώνεται με τους υπερεκφρασμένους υποδοχείς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πτωχότερη κατανομή στο πέριξ υγιές ηπατικό παρέγχυμα το οποίο είναι συγκριτικά πτωχό σε σωματοστατινικούς υποδοχείς, καταλήγοντας έτσι σε ένα χαμηλότερο συντελεστή απορροφούμενης ακτινοβολίας σε σύγκριση με εκείνη υπολογίζεται μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου.

Όσον αφορά σε μια πιθανή νεφροτοξικότητα, πρόσφατες έρευνες της de Jong et al.⁽¹¹⁵⁾ απέδειξαν ότι η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου κατανέμεται στην έσω ζώνη του φλοιού του νεφρού, ενώ τα ευαίσθητα στην ακτινοβολία σπειράματα βρίσκονται στην έξω ζώνη του φλοιού. Ως εκ τούτου, η εμβέλεια των ηλεκτρονίων του ¹¹¹In δεν μπορεί στην πράξη να τα προσβάλλει. Μέχρι σήμερα και σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία παρακολούθησης, σε κανένα ασθενή δεν αναπτύχθηκε οποιοσδήποτε βαθμός νεφρικής τοξικότητας.

Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα για τον τοπο-περιοχικό έλεγχο ενός τέτοιου ιστοτύπου κακοηθειών. Επιπλέον, το σχετικά μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών αυτών (38 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία) είναι ικανοποιητικό και αφήνει χώρο για μια αξιόπιστη εκτίμηση του ποσοστού επιτυχίας ανάλογα με την ανταπόκριση. Η τεχνική (καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας) βελτιστοποιεί ιδιαίτερα τη απορροφούμενη δόση στον όγκο, μειώνοντας κατά συνέπεια

την ακτινοβιολογική επιβάρυνση των κρίσιμων οργάνων (νεφροί, μυελός οστών). Απομένει να αξιολογηθούν, μετά από μία δεκαετία, τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, να διερευνηθεί περαιτέρω μία πιθανή συνδυασμένη χρήση (cocktail) ραδιοϊσοτόπων με διαφορετικές εμβέλεις και ενέργειες, έτσι ώστε να καταστεί εφικτή η καταστροφή οποιουδήποτε μεγέθους νευροενδοκρινούς χαρακτήρα νεοπλασιών.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τρία είναι τα κύρια στοιχεία που χαρακτηρίζουν αυτή τη μη τυχαιοποιημένη, κλινικά διενεργηθείσα ερευνητική μελέτη :

(α) η αποτελεσματικότητα των υψηλών δόσεων της $^{111}\text{In-DTPA-Phe-Οκτρεοτίδης}$, χορηγούμενης επαναληπτικά, μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας,

(β) το γεγονός ότι τα ηλεκτρόνια Auger και Εσωτερικής Μετατροπής δεν προκαλούν κάποιου είδους επιβάρυνση στους νεφρούς, εξαιτίας της βραχείας εμβέλειάς τους, εκτός από κάποιες πρόσκαιρες ανεπιθύμητες ενέργειες (δυσφορία ασθενούς, ερυθρότητα προσώπου, τάση προς έμετο και σπανίως διάρροια)

(γ) και το ότι το προαναφερθέν θεραπευτικό μοντέλο αφορά κυρίως μικρού μεγέθους (<3εκ.) και λιγότερο μετρίου μέγεθος μεταστατικούς όγκους του ηπατικού παρεγχύματος, χωρίς ο αριθμός τους να αποτελεί κριτήριο για την εφαρμογή αυτού του είδους της θεραπείας.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR (2004). Neuroendocrine tumors. *Endocrine Related Cancer* 11: 1-18.
2. Leotlela PD, Jauch A, Holtgrave-Grez H, Thakker RV (2003). Genetics of Neuroendocrine tumors and carcinoid tumors. *Endocrine Related Cancer* 10: 437-450.
3. Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia. *Syndromes of the Twentieth Century. J Clin Endo Metab.* 1998.
4. Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In *Endocrinology 5th edition* (Ed: LJ De Groot and JL Jameson). 2006:3509-3531. (Publishers Elsevier Saunders Company, Philadelphia, USA).
5. Gagel RF. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In *Endocrinology, 5th edition.* Ed. LJ De Groot and JL Jameson. 2006:3533-3550. (Publishers Elsevier Saunders Company, Philadelphia, USA).
6. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907;1:426-432.
7. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-13.
8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
9. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139- 61.

10. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998;78:1087-108.
11. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998;76:637-47.
12. Blomm SR, Gut Hormones. Churchill Livingstone, 1978.
13. Kidd M, Modlin IM, Tang LH. Gastrin and the enterochromaffin-like cell: an acid update. *Dig Surg* 1998;15:209-17.
14. Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2340-8.
15. Takayanagi S, Hanai H, Kumagai J, Kaneko E. Serotonin uptake and its modulation in rat jejunal enterocyte preparation. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:1151-9.
16. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, Weihe E, Komminoth P, Heitz PU, Kloppner G. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128:1187-98.
17. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
18. Solcia E, Capella C, Kloppner G. Tumours of Pancreas. Armed Force Institute of Pathology, 1997.
19. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.

20. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Springer-Verlag, 2000.
21. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:437-50.
22. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-51.
23. Tonnies H, Toliat MR, Ramel C, Pape UF, Neitzel H, Berger W, Wiedenmann B. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut* 2001;48:536-41.
24. Lollgen RM, Hessman O, Szabo E, Westin G, Akerstrom G. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumours. *Int J cancer* 2001;92:812-5.
25. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot LJ, Jamesson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:3509-3521.
26. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
27. Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112:3320-7.
28. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-81.
29. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:33-8.

30. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger- Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 Patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature, evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:331-64.
31. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Eriksson B, Lundquist G, Skogseid B. Measurement 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. *Journal of Endocrinology* 1995;144:49-59.
32. Kloppner G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13-27.
33. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003;14:293-301.
34. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123:394-404.
35. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2004;36 Suppl 1:S106-20.
36. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
37. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.

38. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, Ferlin G, Pedrazzoli S. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg* 1998;22:588-92.
39. Kooopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ van der Horst-Schrivers AN, Jager PL. Staging of carcinoid tumors with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728-34.
40. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzniewski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grange JD, Lotz JP, Talbot JN. Can fluorodihydrophenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-62.
41. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Schuhmacher J, Haberkorn U, Karkavitsas N, Dimitrakopoulou-Strauss A. Evaluation of pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:460-6.
42. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2006.
43. Hyslop WB, Balci NC, Semelka RC. Future horizons in MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005;13:211-24.
44. Funovics MA, Kapeller B, Hoeller C, Su HS, Kunstfeld R, Puig S, Macfelda K. MR Imaging of the her2/neu and 9.2.27 tumor antigens using immunospecific contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004;22:843-50.
45. Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsoukras A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.

46. Van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:66-72.
47. Yamaguchi T, Manabe N, Tanaka S, Fukumoto A, Shimamoto M, Nakao M, Kamino D, Chayama K. Multiple carcinoid of the ileum preoperatively diagnosed by enteroscopy with the double-balloon technique. *Gastrointest Endosc* 2005;62:315-8.
48. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10:327-31.
49. Norton JA. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:577-83.
50. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumours of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 2:S198-201.
51. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, Baumgardner JA, Cummings OW, Jacobson LE, Broadie TA, Canal DF, Goulet RJ, Jr., Curie EA, Cardenas H, Watkins JM, Loehrer PJ, Lillemoe KD, Madura JA. Pancreatico-duodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004;139:718-25;discussion 725-7.
52. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreatico-duodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World J Surg* 2002;26:1267-71.
53. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-73.
54. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-44.

55. Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombel JF, eds. Recent advances in pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors. Paris, France: John Libbey Eurotext Publishing Co., 1999:192-219.
56. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Does the use of routine duodenotomy affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004;239:617-25; discussion 626.
57. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, Hoday TJ. Liver transplantation of gastroentero-pancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12:448-56.
58. Benjegard SA, Forssell-Aronsson E, Wangberg B, Skanberg J, Nilsson O, Ahlman H. Intraoperative tumour detection using ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide and a scintillation detector. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1456-62.
59. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-93.
60. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-71.
61. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-904.

62. O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolisation and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:585-94.
63. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, Boige V, Schlumberger M, Ruffle P, Baudin E. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2004;51:1751-6.
64. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
65. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Peptide radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111-29.
66. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*.1999;20:157–98.
67. Janson ET, Westlin J-E, Öhrvall U, Öberg K, Lukinius A. Nuclear localization of ¹¹¹In after intravenous injections of [¹¹¹In-DTPA-DPhe¹]-octreotide in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2000;41:1514–8.
68. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-d-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:716–31.
69. De Jong M, Bernard BF, De Bruin E, Van Gameren A, Bakker WH, Visser TJ, et al. Internalization of radiolabelled [DTPA^o]octreotide and [DOTA^o, Tyr³]octreotide: peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Nucl Med Commun*. 1998;19:283–8.

70. Anderson P, Forssell-Aronsson E, Johanson V, Wängberg B, Nilsson O, Fjälling M, et al. Internalization of indium-111 into human neuroendocrine tumor cell after incubation with indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide. *J Nucl Med.* 1996;37:2002–6.
71. Bass LA, Lanahan MV, Duncan JR, Erion JL, Srinivasan A, Schmidt MA, et al. Identification of the soluble in vivo metabolites of indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-DPhe1-octreotide. *Bioconjug Chem.* 1998;9:192–200.
72. Krenning EP, Kooij PPM, Bakker WH, Breeman WA, Postema PT, Kwekkeboom DJ, et al. Radiotherapy with a radiolabelled somatostatin analogue, [¹¹¹In-DTPA-D.Phe1]-octreotide; a case history. *Ann NY Acad Sci* 1994;733:496–506.
73. Kaltsas GA, Stefanidou Z, Papadogias D, Grossmann A. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogue octreotide. *Hormones.* 2002;1(3):149–56.
74. Adelstein SJ. The Auger process: a therapeutic promise? *AJR.* 1993;160:707–13.
75. Breeman WA, De Jong M, Kwekkeboom DK, Valkema R, Bakker WH, Kooij PPM, et al. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1421–9.
76. McLean JR, Wilkinson D. The radiation dose to cells in vitro from intracellular indium-111. *Biochem Cell Biol.* 1989;67:661–5.
77. Mariani G, Bodei L, Adelstein SJ, Kassis AI, et al. Emerging roles for radiometabolic therapy of tumours based on auger electron emission. *J Nucl Med.* 2000;41:1519–21.
78. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2005;46:4S–12S.

79. Wiseman GA, Kvols LK. The radiolabelled MIBG and Somatostatin analogues. *Semin Nucl Med* 1995;XXV(3):272–8.
80. De Jong M, Bakker WH, Krenning EP, Breeman WAP, Van der Pluijm ME, Bernard BF, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA, DPhe1, Tyr3]-octreotide; a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:368–71.
81. Limouris GS, Lyra M, Skarlos D, Hatzioannou A, Gouliamos A, Mouloupoulou A, et al. Auger and conversion electron therapy with In-111 pentetreotide in hepatocellular carcinoma. In: Bergmann H, Koehn H, Sinzinger H, editors. *Radioactive isotopes in clinical medicine and research*. Boston: Birkhäuser; 1999. p. 551–4.
82. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [111In-DTPA^o]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):110–22.
83. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, De Herder WW, et al. Treatment of patients with gastroentero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA^o, Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med*. 2003;30:417–22.
84. Caplin ME, Mielcarek W, Buscombe JR, Jones AL, Croasdale PL, Cooper MS, et al. Toxicity of high-activity in-111 octreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*. 2000;21:97–102.
85. Lafortune M, Madore F, Patriquin H, Breton G. Segmental anatomy of the liver; a US approach to the Couinaud nomenclature. *Radiology*. 1991;181:443–8.
86. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 1999;40:37–61.

87. Kontogeorgakos D, Dimitriou P, Limouris GS, Vlachos LJ. Patient specific dosimetry calculations during therapy with In-111-DTPA-D-Phe1-octreotide infusions after catheterization of the hepatic artery using mathematical models of different anatomical sizes. *J Nucl Med.* 2006;47(9):1476–82.
88. Therasse P, Arbuck SG, Eienhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(30):205–16.
89. Stabin M. MIRDOSE: the personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 1996;37:538–46.
90. Hellman P, Lundström T, Öhrvall V, Eriksson B, Skogseid B, Öberg K, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World JSurg.* 2002;26:991–97.
91. Öberg K. Therapeutic alternative in metastasizing neuroendocrine tumours; in carefully selected cases liver transplantation is possible? *Laekartidningen.* 1999;96:3745–7.
92. Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumours; a retrospective single-center analysis. *Digestion.* 2003;68:94–101.
93. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumours; at the threshold of major breakthrough. *Radiographics.* 2000;20:9–27.
94. Öberg K. Carcinoid tumours: molecular genetics, tumour biology and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:38–45.
95. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEPtumours: a re-view. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):92–7.

96. Kaltsas GA, Besser MG, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25(3):458–511.
97. Kaltsas GA, Mucherjee JJ, Plowman PN, Grassman AB. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol.* 2001;55:575–87.
98. Wang DG. Apoptosis in neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol.* 1999;51:1–9.
99. Virgolini I, Britton K, Buscome JR, Moncay R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA lanreotide: results and implications of the Mauritius trial. *Semin Nucl Med.* 2000;32:148–55.
100. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, et al. Receptor-mediated radiotherapy with Y-90-D-Phe1-Tyr3- octreotide. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:426–34.
101. Handkiewicz Junak D, Baum R, Jarzab B. Leukocyte and white blood cell toxicity during long-term peptide receptor radiotherapy using Y-90 and Lu-177 labelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med* 2005;32(9):S100.
102. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. Lu-177-DOTA Tyr octreotate: comparison with In-111-DTPA-octreotide in patients. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1319–25.
103. Anthony LB, Woltering EA, Espanan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE, et al. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):123–32.
104. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson JW. Long-term efficacy of high-activity 111In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2003;44:1–6.

105. Förster GJ, Engelbach M, Brockmann J, Reber H, Buchholz H-G, Mäcke HR, et al. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of ⁸⁶Y-DOTATOC and ¹¹¹In-DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1743–50.
106. Helisch A, Förster GJ, Reber H, Buchholz H-G, Arnold R, Göke B, et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ⁸⁶YDOTA- Phe1-Tyr3-octreotide versus ¹¹¹In-pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(10):1386–92.
107. Goddu SM, Budinger TF. *MIRD: cellular S values*. Reston, VA: SNM; 1997.
108. Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, Bischof Delaloye A. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11):1352–63.
109. Health Physics J. RADAR; 2008. <http://www.doseinfo-radar.com/RADARSoft.html>
110. Limouris GS, Dimitropoulos N, Kontogeorgakos D, Papanikolos G, Koutoulidis V, Hatzioannou A, et al. Evaluation of the therapeutic response to In-111-DTPA octreotide-based targeted therapy in liver metastatic neuroendocrine tumours according to CT/MRI/US findings. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(2):215–7.
111. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nuclear Med*. 2005;46(Suppl 1):62–6.
112. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰YDOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med*. 2003;30:207–16.

113. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med.* 2002;43(5):610–6.
114. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med.* 2006;47(9):1467–75.
115. De Jong M, Valkema R, Van Gameren A, Van Boven H, Bex A, Van de Weyer EP, et al. Inhomogenous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [111In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1168–71.
116. Limouris GS, Poulantzas V, Troumpoukis N, Karfis I, Chondrogiannis S, Triantafyllou N, Gennimata V, Moulopoulou LE, Patsouris E, Nikou G, Michalaki V. Comparison of 111In-[DTPA0] Octreotide Versus Non Carrier Added 177Lu-[DOTA0, Tyr3]-Octreotate Efficacy in Patients With GEP-NET Treated Intrarterially for Liver Metastases. *Clinical Nuclear Medicine.* 2015 Dec.
117. GP. Fragulidis, MK. Derpapas, A. Vezakis, A. Melemeni, K. Theodoraki, G. Limouris, and A. Polydorou. "Non-functioning pancreatic endocrine tumors: eleven-year experience in a single institute. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology* 19, no. 2 (2013): 449-452.
118. Limouris, G.S. "Neuroendocrine tumors: a focus on liver metastatic lesions." *Frontiers in oncology* 2(2012): 20.
119. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, Paphiti MI, Lyra M, Gennatas K, Nikou G, Voros D, Pragulidis GP, Polydorou AA, Gouliamos A. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION'Protocol) of [177Lu] DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology.* 2012 Dec;56(6):551.

- 120.** Tiensuu Janson E, Eriksson B, Oberg K, Skogseid B, Ohrvall U, Nilsson S, Westlin JE: Treatment with high dose [(111)In-DTPA-D-PHE1]-octreotide in patients with neuroendocrine tumors--evaluation of therapeutic and toxic effects. *Acta Oncol.* 1999;38(3):373-7.
- 121.** Nguyen C, Faraggi M, Giraudet A-L, de Labriolle-Vaylet C, Aparicio T, Rouzet F, Mignon M, Askienazy S, Sobhani I: Long-Term Efficacy of Radionuclide Therapy in Patients with Disseminated Neuroendocrine Tumors Uncontrolled by Conventional Therapy. *J Nucl Med* 2004; 45:1660–1668.
- 122.** Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S, Wolin EM, Hamiditabar MD, Espenan GD, Erion JL, O' Dorisio TM, Kvols LK, Simon J, Wolfangel R, Camp ABS, Krenning EP, Mojtahedi A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for Patients With Somatostatin Receptor–Expressing Neuroendocrine Tumors: The First US Phase 2 Experience Pancreas. Issue: Volume 43(4), May 2014, p518–525 Copyright: © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins. Publication.
- 123.** Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D, Mourikis D, Lyra M, Dimitriou P, Stavrika A, Gouliamos A, Vlahos L. Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1827.

VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ In-111-Octreotide

Όνομα Ασθενούς:

Θεράπων Ιατρός:

Τηλ επικοινωνίας:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αριθμός συνεδρίας: _____

Ημερομηνία χορήγησης: _____ Ώρα: _____

Χορηγηθείσα ραδιενέργεια: _____ mCi _____ MBq

Μέθοδος χορήγησης: **Με καθετηριασμό** **Ενδοφλεβίως**

ΕΞΙΤΗΡΙΟ

Ημερομηνία έκδοσης εξιτηρίου: _____

Ρυθμός έκθεσης στο 1m από τον ασθενή (εξιτήριο) _____ $\mu\text{Sv/hr}$ Ώρα: _____

ΟΙ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΥΟΥΝ ΝΑ ΙΣΧΥΟΥΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ

.../.../.....

ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

1. Για τις επαφές, διάρκειας μεγαλύτερης της 1 ώρας, με άτομα του στενού οικογενειακού ή φιλικού περιβάλλοντος να διατηρείτε απόσταση μεγαλύτερη από 1 μέτρο έως τις/..... /.....

2. Να αποφύγετε τις επαφές (σε αποστάσεις μικρότερες από 1 μέτρο) με παιδιά και έγκυες γυναίκες έως τις/..... /.....

3. Να αποφύγετε τις στενές επαφές με το σύντροφο διάρκειας άνω της 1 ώρας ημερησίως έως τις...../..... /.....

4. Να αποφύγετε τις κοινωνικές επαφές διάρκειας άνω της 1 ώρας και απόστασης μικρότερης του 1 μέτρου έως τις/..... /.....

5. Μπορείτε να επιστρέψετε στη δουλειά στις/..... /.....

6. Θα πρέπει να κοιμάστε σε ξεχωριστό κρεβάτι σε απόσταση άνω του 1 μέτρου από άλλο άτομο έως τις/..... /.....

7. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη έως τις.....

8. Για επαφές με άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών οι παραπάνω ημερομηνίες μειώνονται κατά ημέρες.

9. Να αποφύγετε τη χρήση των μέσω μαζικής μεταφοράς διάρκειας μεγαλύτερης από30..... λεπτά μέχρι τις

✓ **Σημείωση:** Για τις παραπάνω χρονικές περιόδους στενότερες επαφές (χειραψία ή ασπασμός του ασθενούς) με τον ασθενή είναι ΕΠΙΤΡΕΠΤΕΣ.

**ΑΝ ΕΧΕΤΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΜΦΙΒΟΛΙΑ ΝΑ ΖΗΤΑΤΕ ΤΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΤΟΥ
ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ**

Υπογραφή θεράποντος Ιατρού

Υπογραφή ασθενούς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.

A/A	Ασθενής/ φύλο	Ηλικία (έτη)	Ιστότυπος όγκου/αρχική προέλευση	Αριθμός συνεδριών	Συνολική δόση (GBq)	Αρχικός αριθμός όζων/ άθροισμα διαμέτρου (mm)	Τελικός αριθμός όζων/άθροισμα διαμέτρου (mm)	Ανταπόκριση
1	ΠΑ / α	63	καρκ/δέξ λ. εντέρου	12	70	5 / 110	3 / 72	μερική
2	ΒΑ / θ	53	καρκ/δέξ πνεύμονος	12	69	5 / 80	2 / 30	μερική
3	ΠΔ / α	62	καρκ/δέξ παγκρ/τος	12	51	4 / 195	2 / 90	μερική
4	ΣΑ / α	69	καρκ/δέξ πνεύμονος	15	65	μη μετρήσιμη νόσος	μικρή εκφύλιση	επιδείνωση/ θάνατος
5	ΣΒ / θ	55	καρκ/δέξ παγκρ/τος	12	68	5 / 200	0 / 0	πλήρης
6	ΑΚ / α	48	καρκ/δέξ παγκρ/τος	12	77	3 / 60	1 / 11	μερική
7	ΠΚ / α	26	καρκ/δέξ παγκρ/τος	12	63	5 / 65	0 / 0	μερική
8	ΣΠ / α	68	καρκ/δέξ λ. εντέρου	12	71	5 / 230	3 / 120	μερική
9	ΔΑ / α	67	καρκ/δέξ πνεύμονος	12	70	4 / 275	3 / 172	μερική
10	ΑΤ / α	70	καρκ/δέξ λ. εντέρου	12	68	μη μετρήσιμη νόσος	μικρή εκφύλιση	σταθερή νόσος
11	ΒΧ / α	65	καρκ/δέξ παγκρ/τος	3	13	2 / 170	2 / 210	επιδείνωση/ θάνατος
12	ΚΣ / α	69	καρκ/δέξ παγκρ/τος	12	60	μη μετρήσιμη νόσος	εκφύλιση	σταθερή νόσος
13	ΔΙ / α	46	παραγ/μα	12	58	3 / 108	2 / 108	σταθερή νόσος

			ορθού					
14	ΠΙ / α	56	καρκ/δέξ πνεύμονος	12	70	3 / 80	3 / 48	μερική
15	ΚΕ / α	74	καρκ/δέξ παγκρ/τος	6	41	1 / 150	1 / 220	επιδείνωση / θάνατος
16	ΚΑ / θ	70	καρκ/δέξ πνεύμονος	5	28	μη μετρήσιμη νόσος	μικρή εκφύλιση	επιδείνωση / θάνατος
17	ΓΓ / α	28	καρκ/δέξ παγκρ/τος	6	35	μη μετρήσιμη νόσος	μικρή εκφύλιση	επιδείνωση / θάνατος

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών και τελικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

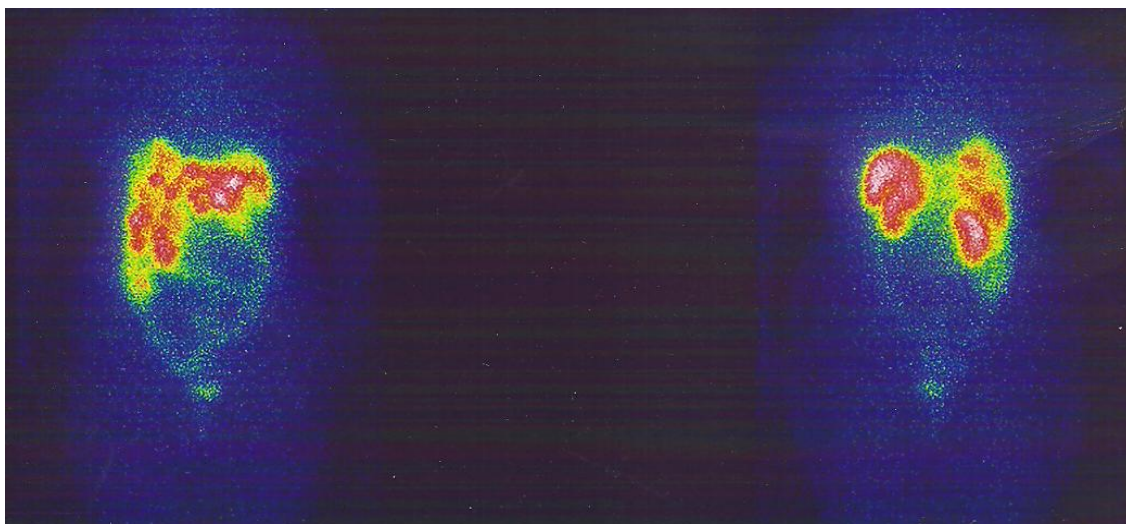
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ.

Συγγραφείς	αριθμός ασθενών	(GBq)	CR	PR	SD	PD
Krenning et al (1994) ⁽⁷²⁾	1	20.3	-	1(100%)	-	-
Tiensuu et al (1999) ⁽¹²⁰⁾	5	18.00	-	2(40%)	3(60%)	-
Caplin et al (2000) ⁽⁸⁴⁾	8	3.10-15.20	-	-	7(87.5%)	1(12.5%)* **
Nguyen et al (2004) ⁽¹²¹⁾	15	21.00	-	-	13 (87%)	2(13%)
Valkema <i>et al.</i> (2002) ⁽⁸²⁾	21	4.7–160.0	-	9 (43%)	5 (24%)	7 (33%)
Anthony <i>et al.</i> (2002) ⁽¹⁰³⁾	27	6.7–46.6	7 (27%)	2 (8%)	15 (54%)	3 (11%)
Buscombe <i>et al.</i> (2003) ⁽¹⁰⁴⁾	16	3.1–36.6	2 (12.5%)	3 (18.7%)	7 (44%)	4 (25%)
Delpassand <i>et al.</i> (2008) ⁽¹²²⁾	32	35.3–37.3	-	10 (31%)	13 (41%)	9 (28%)* **
Limouris et al (2008) ⁽¹²³⁾ *	17	13.0-77.0	1(6%)	8(47%)	3(18%)	5(29%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συγγραφείς με συστηματική χρήση In-111 DTPA Octreotide σε ραδιοπεπτιδικές θεραπείες.

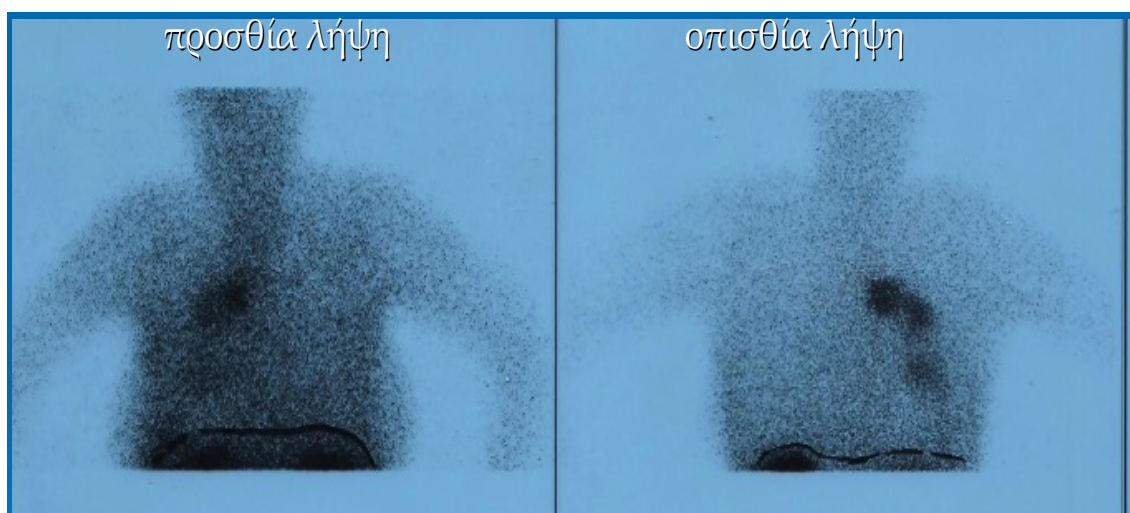
* αποκλειστικά ενδοαρτηριακή έγχυση, ** μη ξεκάθαρη αναφορά, *** άλλης αιτιολογίας, μη σχετιζόμενης με την καρκινική νόσο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με Opreoscan, οπτικής κλίμακας 4.

Στις πρόσθιες και οπίσθιες λήψεις, απεικονίζονται πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις.



ΕΙΚΟΝΑ 10. Διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με Opreoscan, οπτικής κλίμακας 4.

Απεικονίζεται καρκινοειδές στον βρογχοπνευμονικό δένδρο.

VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

Η θεραπεία με επισημασμένα με ^{111}In ανάλογα σωματοστατίνης, είναι αποδεδειγμένα μια αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας των νευροενδοκρινών όγκων και κατά συνέπεια των μεταστάσεών τους, με την προϋπόθεση ότι οι όγκοι αυτοί διαθέτουν στην κυτταρική τους μεμβράνη υψηλή πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης.

Ο σκοπός της διατριβής αυτής είναι η εκτίμηση τόσο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, όσο και της ασφάλειας της θεραπευτικής χορήγησης του $^{111}\text{In-DTPA-Phe}^1\text{-Octreotide}$ κατόπιν εκλεκτικού ή υπερεκλεκτικού καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας, σε περιπτώσεις ανεγχείρητων ηπατικών μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους.

Υλικό - Μέθοδος

Μέχρι σήμερα στην εργασία αυτή έχουν συμμετάσχει 17 ασθενείς με νευροενδοκρινούς χαρακτήρα ηπατικές μεταστάσεις (14 άνδρες και 3 γυναίκες, με ηλικιακό φάσμα 26-70 έτη). Ο μέγιστος αριθμός συνεδριών ήταν δώδεκα (12), με εξαίρεση μια περίπτωση (15 συνεδρίες), με μεσοδιάστημα 5-6 εβδομάδων για να αποφευχθεί το φαινόμενο καταπληξίας σύμφωνα με πρόσφατες παρατηρήσεις μας.

Η χορηγούμενη δόση ανά συνεδρία είναι σταθερή κυμαινόμενη στα 4-7 GBq.

Οι αναγκαίες προϋποθέσεις για να υποβληθούν οι ασθενείς στο ως άνω θεραπευτικό σχήμα ήταν οι εξής : 1) το ανοσοϊστολογικό πόρισμα του βιοπτικού υλικού να ήταν θετικό σε χρωμογρανίνη-A, 2) το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με $^{111}\text{Indium - Octreotide}$ που είχε προηγηθεί, να ήταν θετικό (παθολογικό) για υπερέκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης στον όγκο. Κριτήριο ήταν η πρόσληψη από τον όγκο να ήταν μεγαλύτερη από 30%, σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα,

χαρακτηριστικό που τον τοποθετεί στο στάδιο IV της οπτικής κλίμακας (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής), 3) οι εργαστηριακές εξετάσεις (αιματολογικές, κρεατινίνη, ηπατικές δοκιμασίες κτλ.) να ήταν αποδεκτές για τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και 4) ο δείκτης Karnofsky να ήταν ≥ 60 και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών > των 6 μηνών.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο, CT ή / και MRI τομογραφία (εξετάσεις αναφοράς). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποτέλεσε την βασική εξέταση παρακολούθησης στην θεραπευτική ανταπόκριση και επαναλαμβάνονταν πριν και μετά από κάθε συνεδρία. Κατά το τέλος της θεραπείας πραγματοποιήθηκε επαναληπτική CT ή/και MRI τομογραφία.

Η εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης των ασθενών στο παραπάνω θεραπευτικό σχήμα έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Response Evaluating Criteria In Solid Tumours).

Πριν από την έναρξη κάθε συνεδρίας και κατά τις τακτικές επανεξετάσεις των ασθενών, κρίθηκε απαραίτητος ο αιματολογικός έλεγχος, ο έλεγχος της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας (e-GFR) και ο προσδιορισμός της χρωμογρανίνης-A στο αίμα, με ραδιο-ανοσοβιολογική μέθοδο (RIA).

Μετά την θεραπευτική χορήγηση του οκτρεοτιδίου ακολουθούσε δοσιμετρικός έλεγχος με αιμοληψία 2ώρου, 4ώρου, 8ώρου και 24ώρου και μέτρηση δειγμάτων των αποβαλλομένων επί 24ωρο ούρων σε μετρητή well type για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης στις ηπατικές βλάβες και στα κρίσιμα όργανα (νεφροί και μυελός των οστών).

Οι ασθενείς μετέπειτα νοσηλεύονταν σε ειδικά θωρακισμένο δωμάτιο για ραδιοϊσοτοπικές θεραπείες, τουλάχιστον για τις επόμενες 24 ώρες.

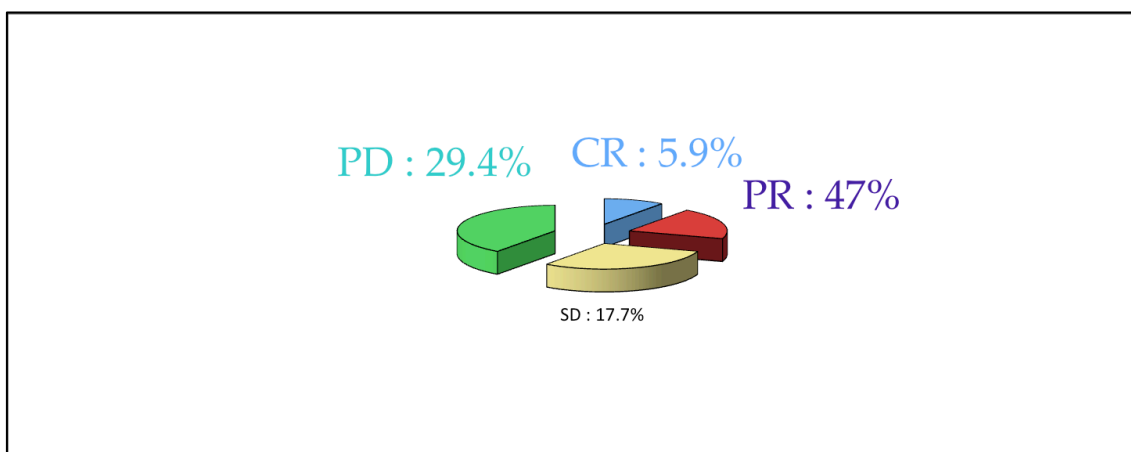
Αποτελέσματα - Συμπεράσματα

Τα κύρια στοιχεία που χαρακτηρίζουν αυτή τη μη τυχαιοποιημένη, κλινικά διενεργηθείσα ερευνητική μελέτη είναι τα ακόλουθα :

(α) η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της επαναληπτικής χορήγησης υψηλών δόσεων της $^{111}\text{In-DTPA-Phe}^1\text{-Octreotide}$, μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας,

(β) η διαπίστωση της μη επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας από τα ηλεκτρονία Auger και Εσωτερικής Μετατροπής, λόγω της βραχείας εμβέλειας τους

(γ) και το ότι η εν λόγω θεραπεία αφορά κυρίως σε μικρού (<3εκ.) και λιγότερο σε μετρίου μέγεθος μεταστατικούς όγκους του ήπατος, χωρίς ο αριθμός τους να αποτελεί κριτήριο για την εφαρμογή της.



ΣΧΗΜΑ 9. Τα αποτελέσματα των εγχύσεων $^{111}\text{In-DTPA-Phe}^1\text{-Octreotide}$ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST.

IX. ABSTRACT

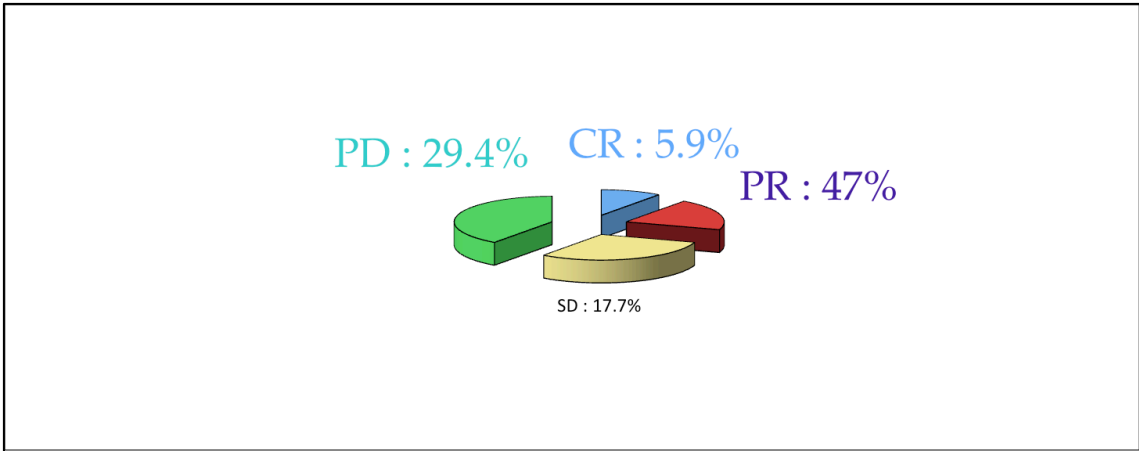
Purpose: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of ^{111}In -DTPA- Phe¹-Octreotide infusions after selective catheterization of the hepatic artery in inoperable liver metastases by sst2 receptor-positive neuroendocrine tumours, due to the effect of ^{111}In Auger electron emission, minimising in parallel the toxicity of non-target tissue.

Methods: The average dose per session, administered monthly to each patient, was 4-7 GBq (17 cases in total). Repetitions did not exceed 12-fold, except in one case (15 sessions). Response assessment was classified according to the Response Evaluating Criteria in Solid Tumours (RECIST). CT/ MRI scans were performed as baseline before and after the end of treatment, and monthly ultrasound images for follow-up measurements. Toxicity (World Health Organization criteria) was measured using blood and urine tests of renal, hepatic and bone marrow function.

Results: Complete response was achieved in one (5.9%) patient, partial response in eight (47.0%), and disease stabilization in three (17.7%) patients; five (29.4%) did not respond. A 32-month median survival time was estimated in 12 (70.5%) (Scheme10). Nine (9) of these twelve (12) patients had mean target diameter shrinkage from 144 ± 81 to 60 ± 59 mm. Grade 1 erythro-, leuko- and thrombo-cytopenia occurred in three (17.6%) cases.

Conclusion: In unresectable metastatic liver lesions positive for somatostatin receptors, repeated transhepatic high doses of ^{111}In -DTPA-Phe¹-Octreotide show an effective therapeutic outcome. Given the locoregional modality character of the administration technique plus the extremely short range of ^{111}In Auger and internal conversion electrons emission, no nephro-, liver- or myelo-toxicity has so far been observed.

Keywords: ^{111}In -DTPA-Phe¹-Octreotide, Therapeutic infusions, Hepatic artery catheterization



SCHEME 10. The results of the ^{111}In -DTPA-Phe¹-Octreotide infusions, based on the RECIST criteria.

ΤΕΛΟΣ

