



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»**

Νευροενδοκρινικοί Όγκοι Γαστρεντερικού και Παγκρέατος.  
Η Εμπειρία ενός Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου.

Πτυχιακή εργασία  
του χειρουργού **Σπυρίδωνος Αλκ. Σμπαρούνη**

Επιβλέπων: **Αν. Καθ. Κ. Γ. Τούτουζας**

Αθήνα, Νοέμβριος 2018

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Πίνακας Περιεχομένων</b>	<b>2</b>
<b>Εισαγωγή – Γενικές Γνώσεις</b>	<b>3</b>
<b>Ταξινόμηση – Ιστολογία</b>	<b>5</b>
<b>Επιδημιολογία – Σταδιοποίηση</b>	<b>9</b>
Πάγκρεας (νησιδιώματα)	10
Στόμαχος	11
Σκωληκοειδής απόφυση	11
Λεπτό έντερο	12
Παχύ έντερο – Ορθό	12
<b>Κλινική Εμφάνιση – Διάγνωση – Απεικόνιση</b>	<b>14</b>
<b>Θεραπευτική των Νευροενδοκρινών Όγκων</b>	<b>21</b>
Όγκοι χαμηλής προς μέσης ιστολογικής κακοήθειας	25
Ανάλογα της σωματοστατίνης	26
Θεραπεία με ραδιοϊσότοπα	26
Ιντερφερόνη α	27
Εβερόλιμος	27
Sunitinib – Bevacizumab	28
Κυτταροτοξική αγωγή	29
Εξωπνευμονικοί νευροενδοκρινείς όγκοι υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας	31
<b>Παρουσίαση Σειράς Ασθενών – Αποτελέσματα</b>	<b>33</b>
<b>Επίλογος</b>	<b>36</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>38</b>

## Εισαγωγή – Γενικές Γνώσεις

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασιών με ποικίλα ιστολογικά – εμβρυολογικά χαρακτηριστικά και βιολογική συμπεριφορά. Ο όρος «νευροενδοκρινής» αφορά σε κύτταρα που ανευρίσκονται σε όλο το ανθρώπινο σώμα και το ιδιαίτερο γνώρισμα των οποίων είναι η παρουσία εκκριτικών κοκκίων, παρεμφερών με αυτά που υπάρχουν στους σεροτονινεργικούς νευρώνες, και τα οποία περιέχουν μονοαμίνες [1, 2, 3]. Τα κύτταρα αυτά έχουν ως κοινή τους προέλευση την νευρική ακρολοφία κατά το στάδιο της εμβρυογενετικής ανάπτυξης, από την οποία μεταναστεύουν και διαφοροποιούνται εν τέλει στους τελικούς προορισμούς τους. Το νευροενδοκρινικό σύστημα περιλαμβάνει τους ενδοκρινείς αδένες όπως η υπόφυση, οι παραθυρεοειδείς και τα επινεφρίδια, καθώς και νησίδια ιστών που περιέχονται σε άλλα αδενικά όργανα (όπως λ.χ. ο θυρεοειδής και το πάγκρεας), αλλά και διάσπαρτα κύτταρα στο παρέγχυμα άλλων οργάνων, όπως το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα [3]. Ιστορικά, οι καλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκοι περιγράφονται ως «καρκινοειδείς», κάτι που έχει προκαλέσει μεγάλη διχογνωμία και σύγχυση, όπως θα συζητηθεί περαιτέρω.

Με δεδομένη την ευρεία κατανομή των νευροενδοκρινικών κυττάρων, οι νευροενδοκρινείς όγκοι έχουν περιγραφεί στην αναπνευστική οδό, στο πεπτικό σύστημα, στο ΚΝΣ, στο μαστό, στο ουρογεννητικό σύστημα, τον λάρυγγα, τον θυρεοειδή, και το δέρμα, με τα πρώτα δύο να αποτελούν τα συχνότερα σημεία εντόπισης [4].

Στη σύγχρονη κλινική πράξη διακρίνουμε γενικώς τους όγκους αυτούς με τρόπο παρεμφερή με τα λεμφώματα, είτε ως χαμηλόβαθμης δυσπλασίας αργά αναπτυσσόμενους όγκους είτε ως υψηλόβαθμης δυσπλασίας επιθετικά καρκινώματα, με βάση την κλινική τους συμπεριφορά, την ιστολογία τους και το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού τους [5]. Αυτή η διάκριση έχει μεγάλη σχέση με την πρόγνωση και την ενδεδαιγμένη κατά περίπτωση θεραπεία [6]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι χαμηλού κακοήθους δυναμικού αναπτύσσονται

αργά, με παρατεταμένη φυσική ιστορία και μικρό κίνδυνο απομεμακρυσμένων μεταστάσεων ακόμη και χωρίς θεραπεία, ενώ τα επιθετικά καρκινώματα χαρακτηρίζονται από ταχεία πρόοδο και πτωχά προσδόκιμα, με τρόπο που παρομοιάζει με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων [7]. Παρ' όλ' αυτά, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις όγκων χαμηλής ιστολογικής κακοηθείας με συμπεριφορά προχωρημένων καρκινωμάτων [8] που να χρειάζονται αντιμετώπιση με συστηματική χημειοθεραπεία. Παραδόξως, τα κύτταρα των επιθετικών καρκινωμάτων, με τον ταχύ ρυθμό μίτωσης τους παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στα χημειοθεραπευτικά σχήματα με πολλούς παράγοντες, ενώ οι όγκοι που παρουσιάζουν ιστολογικά λιγότερο επιθετικό προφίλ είναι γενικώς πιο χημειοάντοχοι [9].

Σε γενικές γραμμές, η ενδεδειγμένη γραμμή θεραπείας ορίζει πως οι χαμηλόβαθμης κακοηθείας όγκοι θεραπεύονται με χειρουργική εκτομή [10], ενώ η ανεγχείρητη και συμπτωματική νόσος αντιμετωπίζεται με ανάλογα της σωματοστατίνης ή/και με ιντερφερόνη-α, αν και οι όγκοι αυτοί σπανίως υποστρέφουν με αυτή την αγωγή [11]. Αντιθέτως, η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και την ετοπιοσίδη είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για μεταστατικά ή υψηλής κακοηθείας νευροενδοκρινή καρκινώματα [12]. Υπάρχουν και επιπρόσθετες θεραπείες που χρησιμοποιούνται και τελούν ακόμη υπό ερευνητική αξιολόγηση, τόσο συστηματικές (λ.χ. η χρήση ανταγωνιστών του VEGFR και του mTOR, η χορήγηση στοχευμένων θεραπειών με ραδιοσημασμένα ανάλογα αγωνιστών) όσο και επεμβατικές (χημειο/ακτινοεμβολισμός).

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο την ανασκόπηση στην παρουσία, παθοφυσιολογία, ανάπτυξη, σταδιοποίηση και θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων του πεπτικού συστήματος, καθώς και την περιγραφική ανάλυση της σειράς ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στη Μονάδα Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

## Ταξινόμηση – Ιστολογία

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αρχικά ονομάστηκαν «καρκινοειδή» από τον παθολογανατόμο Siegrfried Oberndorfer στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αι., ο οποίος χρησιμοποίησε τον όρο για να περιγράψει όγκους που «προσομοίαζαν καρκινώματα» [13], και αναφερόταν στη σχετικά καλοήγη συμπεριφορά των μορφολογικά άτυπων όγκων του λεπτού εντέρου [14] που αποτελούνταν από κύτταρα θετικά στη χρώση για άλατα αργύρου. Από την έναρξη χρήσης του ο όρος έχει σχολιαστεί [15] ως ασαφής, γενικόλογος, ως και παραπλανητικός [16, 17]: οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι εξαιρετικά ετερογενής οντότητα με μεικτή αιτιολογία, πρόγνωση και διαχείριση, και παρά τα σχετικά «ευγενή» μορφολογικά χαρακτηριστικά τους στην ιστολογική ανάλυση, μπορούν να παρουσιάσουν κακοήγη κλινική συμπεριφορά με μεταστάσεις, τοπική επινέμηση και διήθηση, και υποτροπή μετά από χειρουργική εξαίρεση.

Ανά τα έτη η κατηγοριοποίηση και ταξινόμηση των νευροενδοκρινών έχει περάσει από διάφορα στάδια μέχρι να φτάσει στη σημερινή αποδεκτή μορφή της [16, 18-29]. Η τρέχουσα αποδεκτή κατάταξη έχει προταθεί από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας το 2010 και ορίζει το σύνολο των όγκων ως νευροενδοκρινείς, ασχέτως προελεύσεως [5, 30]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του θύμου και των πνευμόνων ταξινομούνται με βάση τον αριθμό των μιτώσεων και την παρουσία και έκταση νεκρώσεων, ενώ οι όγκοι του πεπτικού συστήματος ταξινομούνται με βάση τις μιτώσεις του όγκου και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67%. Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα (βαθμού ιστολογικής κακοηθείας 3) προοιωνίζουν την ανάπτυξη απομεμακρυσμένων μεταστάσεων ακόμη και σε όγκους που αρχικά έχουν μόνο τοπικοπεριοχική ανάπτυξη [28]. Το γαστρεντερικό σύστημα είναι η συχνότερη τοποθεσία εμφάνισης αυτών των όγκων (35%-55%) εκτός των πνευμόνων. Το 2015, το NCCN πρότεινε την συμπερίληψη της διαφοροποίησης των όγκων, τον αριθμό μιτώσεων και το Ki-67% στις παθολογοανατομικές εκθέσεις, προκειμένου να αποφευχθεί πιθανή σύγχυση κατά την ερμηνεία τους [29].

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας, όπως και σε άλλους τύπους νεοπλασιών, δεν έχει απόλυτη συσχέτιση με την κλινική συμπεριφορά του όγκου: ενδέχεται νευροενδοκρινείς όγκοι με χαμηλό ιστολογικό grade να συμπεριφέρονται επιθετικά με ταχεία ανάπτυξη και μεταστατική συμπεριφορά [31]. Η σύσταση του NCCN είναι σε τέτοιες περιπτώσεις η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση του όγκου να είναι βασισμένη όχι στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του αλλά στην κλινική κρίση του θεράποντος και στην πορεία της εκάστοτε νόσου [32].

Η πλειοψηφία των νευροενδοκρινών όγκων είναι σποραδικοί, αλλά υπάρχουν γενετικά σύνδρομα που προδιαθέτουν σε ανάπτυξή τους: τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 και 2, το σύνδρομο von Hippel-Lindau, και η νευροϊνωμάτωση είναι τέτοιες οντότητες, μεταξύ άλλων [33, 34]. Μεταλλάξεις στο πρωτοογκογονίδιο RET ευθύνονται για το σύνδρομο MEN-2A [35]. Γενετικές μελέτες σε παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους αποκαλύπτουν μεταλλάξεις στο μοριακό μονοπάτι των γονιδίων του mTOR σε ένα ποσοστό 15% των ασθενών [36], που αποτελεί τη λογική βάση για τη χρήση αναστολέων mTOR σε αυτόν τον τύπο νεοπλασιών [37]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι επίσης έχουν μεγάλη αγγείωση, κάτι που καθιστά την αναστολή του VEGF δελεαστικό θεραπευτικό στόχο. Το γονίδιο VHL σχετίζεται με τη ρύθμιση του παράγοντα HIF, και η απώλειά του οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των γονιδίων-στόχων του HIF, όπως είναι το VEGF, και έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη παγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων [38].

Η ιστολογική επιβεβαίωση είναι απαραίτητο βήμα στην επιβεβαίωση της φύσεως του οποιουδήποτε όγκου και οι νευροενδοκρινείς όγκοι δε θα μπορούσαν να αποτελούν εξαίρεση. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για χαμηλού μοριακού βάρους κερατίνες και χρωμογρανίνη επαληθεύει τη νευροενδοκρινική φύση του νεοπλάσματος, ενώ και η χρώση συναπτοφυσίνης συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης. Επιβάλλεται η εκτίμηση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67% και μάλιστα στις περιοχές του όγκου με την υψηλότερη μιτωτική δραστηριότητα, με δεδομένο πως αυτού του είδους τα νεοπλάσματα παρουσιάζουν συχνά ετερογένεια στη σύστασή τους [39]. Στις περιπτώσεις όπου η πρωτοπαθής εστία είναι άγνωστη ή ο όγκος

δεν έχει χρώση θετική για κερατίνη, χρειάζεται περαιτέρω ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για κοινούς μεταγραφικούς παράγοντες (TTF-1, CDX-2, PDX-1, ISL-1) και PSAP, που μπορεί να αποκαλύψει την προέλευση του [40-44]. Χρώση θετική για TTF-1, καλσιτονίνη και καρκινοεμβρυικό αντιγόνο διαφοροδιακρίνει το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς από τους πνευμονικούς νευροενδοκρινείς όγκους. Χρώση θετική για CDX-2 και σεροτονίνη υποδεικνύει όγκο εκ των κυττάρων εντεροχρωμαφίνης (EC) του εντέρου, που επίσης ενδέχεται να εκφράζει VMAT-1 και -2. Χρώση θετική για γαστρίνη (G κύτταρα), VMAT-2 (ισταμινοπαραγωγά ECL κύτταρα) και άλλες γαστρικές ορμόνες μπορεί να συνδέσει ένα νεόπλασμα με γαστροδωδεκαδακτυλική προέλευση. Η θετική χρώση για παγκρεατικές ορμόνες και ISL-1/PDX-1 σημαίνει πως ο όγκος έχει παγκρεατική καταγωγή. Θετική χρώση για PSAP καταδεικνύει ορθική προέλευση, και ο έλεγχος για GLP-1/PP/PYY διαφοροδιακρίνει τα ορθικά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα αναλόγως της παρουσίας ή όχι L κυττάρων [45]. Στις περιπτώσεις όγκων αρνητικών σε χρώση για μεταγραφικούς παράγοντες και κερατίνη, η παρουσία υδροξυλάσης της τυροσίνης σηματοδοτεί την παρουσία παραγαγγλιώματος [46].

Σε καλώς διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους, τα κύτταρα διατάσσονται σε οργανοειδή ή δοκιδώδη αρχιτεκτονική, με μικρά κύτταρα, μικρούς και γενικώς ομοιόμορφους στρογγυλούς ή ωοειδούς σχήματος πυρήνες [47], και μια χαρακτηριστική μορφολογία που περιγράφεται ως «κόκκοι αλατοπίπερου» λόγω των αδρών κοκκιδών σχηματισμών χρωματίνης [30]. Σε αντιδιαστολή, τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα παρουσιάζουν μονόστιβη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, με ακανόνιστους πυρήνες, έντονη μιτωτική δραστηριότητα και λιγότερα εκκριτικά κοκκία στο κυτταρόπλασμα [47]. Σε αυτή την κατηγορία όγκων είναι ασθενέστερη και η ανοσοϊστοχημική χρώση για βιοδείκτες που σχετίζονται με τα νευροενδοκρινή κύτταρα: μειώνεται η έκφραση τόσο της συναπτοφυσίνης όσο και της χρωμογρανίνης A [30]. Ως και 40% των νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων περιέχουν κύτταρα μη νευροενδοκρινούς ιστολογίας: το νευροενδοκρινές στοιχείο πρέπει να αποτελεί άνω του 30% του όγκου

προκειμένου αυτός να χαρακτηριστεί νευροενδοκρινής, αλλιώς ο όρος που χρησιμοποιείται είναι μεικτό αδενονευροενδοκρινές καρκίνωμα (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma – MANEC) [48].



## Επιδημιολογία – Σταδιοποίηση

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αποτελούν συνολικά περί το 5% όλων των νεοδιαγιγνωσκόμενων κακοηθειών [49]. Η επίπτωση τους ανέρχεται σε περί τα 5,86 στις 100.000 ανά έτος με υπεροχή στο θήλυ φύλο σε αναλογία περίπου 5 προς 2 [49, 50]. Ο επιπολασμός τους είναι κατ' εκτίμηση 103.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [4, 51-53], ενδεικτικό στοιχείο για τη σπανιότητα της νόσου. Οι συχνότερες εντοπίσεις είναι το γαστρεντερικό σύστημα (62%-67%) και ο πνεύμονας (22%-27%), ενώ περίπου ένας με δύο στους δέκα ασθενείς έχουν μεταστάσεις κατά την πρώτη διάγνωση (11%-22%). Η πλειοψηφία των νευροενδοκρινών όγκων είναι σποραδικής εμφάνισης, αλλά υπάρχει σημαντική συσχέτιση με το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου I και διάφορες άλλες οικογενείς μορφές [49]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πεπτικού συστήματος εμφανίζονται συχνότερα στη μαύρη φυλή παρά στους λευκούς, ενώ τα καρκινοειδή των βρόγχων επικρατούν στατιστικά στην Καυκάσια φυλή [54, 55]. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης νευροενδοκρινών όγκων και του καπνίσματος ή της κατανάλωσης οινοπνεύματος [49].

Η σταδιοποίηση των νευροενδοκρινών όγκων γίνεται με βάση το σύστημα TNM που ακολουθεί σε μεγάλο βαθμό το προτεινόμενο από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών Όγκων (ENETS) σύστημα του 2006. Το στάδιο διαφέρει αναλόγως της τοπικής εκτάσεως, του βάθους διηθήσεως και του μεγέθους, και αλλάζει με βάση το όργανο εντόπισης [56].

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πεπτικού συστήματος τυπικά εμφανίζονται περί την πέμπτη προς έκτη δεκαετία της ζωής [57], και συνήθως παρουσιάζουν μια διαγνωστική πρόκληση, ειδικά αν είναι ασυμπτωματικοί. Αναφέρεται η τυχαία ανεύρεση τέτοιων όγκων κατά τη διάρκεια μιας επεμβάσεως για άλλο λόγο (λ.χ. σκωληκοειδεκτομή) [58]. Αν υπάρχουν συμπτώματα όπως κοιλιακά ενοχλήματα αυτά είναι συνήθως άτυπα και ασαφή, κάτι που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία και καθυστέρηση στη διάγνωση. Οι όγκοι αυτοί διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος και καρκινοειδή του πεπτικού σωλήνα.

### *Πάγκρεας (νησιδιώματα)*

Αυτοί οι όγκοι αφορούν σε κύτταρα από τα νησίδια του παγκρέατος που μπορεί να παράγουν ή να μην παράγουν διάφορες ορμόνες. Αναλόγως της παραγόμενης ορμόνης καθορίζεται και διαφορετικός τύπος όγκου:

Τα ινσουλινώματα είναι όγκοι ορμώμενοι από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και ο συχνότερος νευροενδοκρινικός όγκος του πεπτικού συστήματος, που μπορεί να παρουσιαστεί ως μονήρης οντότητα ή ως κομμάτι του MEN1 συνδρόμου. Ευθύνονται για την υπερβολική παραγωγή ινσουλίνης, που οδηγεί σε εμμένουσα υπογλυκαιμία και υποκαλιαιμία, αφού η ινσουλίνη προκαλεί μετατόπιση του εξωκυτταρίου καλίου προς τον ενδοκυττάριο χώρο [59]. Τα ινσουλινώματα χαρακτηρίζονται από την τριάδα του Whipple.

Τα γαστρινώματα είναι οι δεύτεροι συχνότεροι όγκοι αυτής της κατηγορίας και συνήθως εντοπίζονται στο πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο. Παρουσιάζονται κυρίως σε μεγαλύτερους σε ηλικία άρρενες και ευθύνονται για την ανάπτυξη του συνδρόμου Zollinger-Ellison και για ανάπτυξη βαρέων ελκών ανωτέρου πεπτικού, συχνά χωρίς τη συνύπαρξη συνήθων παραγόντων κινδύνου (λ.χ. χρήση ΜΣΑΦ), λόγω της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος ως αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής γαστρίνης. Το 25% των γαστρινωμάτων σχετίζονται με το σύνδρομο MEN1 [60, 61].

Οι όγκοι που εκκρίνουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PPomas) είναι τρίτοι σε συχνότητα σε αυτή την κατηγορία. Σε αντίθεση με τους υπολοίπους νευροενδοκρινείς παγκρεατικούς όγκους, δε σχετίζονται με κάποιο κλινικό σύνδρομο. Οι ασθενείς αυτοί προσέρχονται με απώλεια βάρους, ίκτερο και κοιλιακό άλγος. Τα αυξημένα επίπεδα παγκρεατικού πολυπεπτιδίου ορού επαληθεύουν τη διάγνωση [62].

Τα VIPώματα, που εμφανίζονται στο 90% των ενηλίκων περιπτώσεων στον παγκρεατικό ιστό, παρουσιάζουν αυτόνομη παραγωγή VIP και οδηγούν στην εμφάνιση του αντίστοιχου συνδρόμου που περιέγραψαν οι Verner και Morrison το 1958 και που χαρακτηρίζεται από υδαρείς διάρροιες, υποκαλιαιμία και αχλωρυδρία. Όπως και τα γαστρινώματα, τα γλυκαγονώματα, τα

ινσουλινώματα και τα σωματοστατινώματα, έτσι και τα VIPόματα σχετίζονται με το σύνδρομο MEN1 [63-66].

Τα γλυκαγονώματα είναι εξαιρετικά σπάνιοι παγκρεατικοί όγκοι που παράγουν αυτόνομα γλυκαγόνο. Το σύνδρομο του γλυκαγονώματος είναι ένα παρανεοπλασματικό φαινόμενο με επίπτωση 1 στις 20.000 και χαρακτηρίζεται από σακχαρώδη διαβήτη, δερματίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και κατάθλιψη [67].

Τα σωματοστατινώματα είναι τα λιγότερο συχνά νευροενδοκρινή νεοπλάσματα και παρατηρούνται κυρίως στο πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο. Η σωματοστατίνη ως ανασταλτική ορμόνη καταστέλλει τις παγκρεατικές, χολικές, γαστρικές και εντερικές εκκρίσεις, καθώς και τη συσπαστικότητα της χοληδόχου κύστεως. Η τριάδα της χολολιθίασης, της υπεργλυκαιμίας και της στεατόρροιας απαρτίζουν το σύνδρομο του σωματοστατινώματος. Αυξημένες τιμές σωματοστατίνης (> 10 ng/ml) επαληθεύουν τη διάγνωση [68].

### *Στόμαχος*

Αυτοί οι σπάνιοι όγκοι ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: ο τύπος I σχετίζεται με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, με ή χωρίς κακοήγη αναιμία. Ο τύπος II σχετίζεται με το σύνδρομο MEN1 και το σύνδρομο Zollinger-Ellison (ίδε κατωτέρω, για τους παγκρεατικούς όγκους). Οι όγκοι τύπου III είναι σποραδικοί, μονήρεις, μεγάλοι σε μέγεθος και με διηθητικό χαρακτήρα και συνήθως προκαλούν ένα άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο που διαμεσολαβείται από ισταμίνη και σεροτονίνη. Σε αντίθεση με το διάχυτο εξάνθημα του κλασικού καρκινοειδούς συνδρόμου, το εξάνθημα που προκαλούν τα γαστρικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα τύπου III είναι έντονα ερυθρό, κηλιδώδες, ακανόνιστο και έντονα κνησμώδες [69, 70].

### *Σκωληκοειδής απόφυση*

Η πλειοψηφία αυτών των νεοπλασμάτων είναι καλοήγη, και το καρκινοειδές σύνδρομο είναι σπάνιο, σε ποσοστό < 1%. Αναφέρεται υψηλότερη επίπτωση στις γυναίκες, το πιθανότερο λόγω σφάλματος προκατάληψης κατά την

επιλογή: επεμβάσεις διαγνωστικής λαπαροσκοπήσεως πραγματοποιούνται συχνότερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προσέρχονται με κατώτερο κοιλιακό άλγος στα πλαίσια της διαφοροδιάγνωσης για μια πληθώρα γυναικολογικών και μη γυναικολογικών παθήσεων. Η διάγνωση αυτών των όγκων συνήθως πραγματοποιείται μετεγχειρητικά κατά τη παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος μιας σκωληκοειδεκτομής, κατά τη διάρκεια της οποίας η νόσος αποτελεί τυχαίο εύρημα [71].

### *Λεπτό έντερο*

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του λεπτού εντέρου αποτελούν μια διαγνωστική δυσκολία. Συνήθως είναι μονήρεις, μικροί σε μέγεθος, λευκόφαιοι στην υφή και δύσκολα αναγνωρίζονται. Επίσης, δε δίνουν εύκολα συμπτώματα νωρίς, επομένως η μεγάλη πλειοψηφία τους διαλανθάνει τελείως της διαγνώσεως. Όσοι από αυτούς παρουσιάσουν τάσεις αυξήσεως ή έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά μπορούν να δώσουν τοπικά συμπτώματα όπως απόφραξη και εγκολεασμό, οπότε και δύνανται να διαγνωσθούν. Σε πιο επιθετικές βιολογικά περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι δίνουν μεταστάσεις που προκαλούν το πρόσθετο πρόβλημα της ανάγκης για εντοπισμό της πρωτοπαθούς εστίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα καρκινοειδή του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσουν καρκινοειδές σύνδρομο, οπότε και η έγκαιρη διάγνωση καθίσταται μια πιθανότητα. Όταν αναγνωρίζεται ένας τέτοιος όγκος λεπτού εντέρου ενδείκνυται τόσο ο έλεγχος του υπολοίπου λεπτού για συνυπάρχουσες άλλες πρωτοπαθείς εστίες, καθώς και η ογκολογική εκτομή του τμήματος του λεπτού που τον περιέχει [72, 73].

### *Παχύ έντερο – Ορθό*

Αυτοί οι σπάνιοι όγκοι σχετίζονται με πιο επιθετική κλινική πορεία και πτωχότερη πρόγνωση από ότι τα αδενοκαρκινώματα. Ταξινομούνται σε δυο υποκατηγορίες: καρκινώματα από μικρά κύτταρα και νευροενδοκρινή καρκινώματα μέσης διαφοροποίησης. Τα πρώτα έχουν παρεμφερή μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ τα δεύτερα έχουν μορφολογία ανάλογη με το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του πνεύμονα από μεγάλα κύτταρα. Τα πρώτα

αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία, τα δεύτερα με χειρουργική εκτομή [74, 75].

## Κλινική Εμφάνιση – Διάγνωση – Απεικόνιση

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των νευροενδοκρινών όγκων, αν και δεν αποτελεί σταθερό σημείο εμφάνισης, είναι το λεγόμενο καρκινοειδές σύνδρομο. Προκύπτει από την υπερέκκριση αμινών και πεπτιδίων και συχνά διευκολύνει τη διάγνωση ενός νευροενδοκρινούς όγκου. Τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα ή αλλιώς κύτταρα Kulchitsky [76] που είναι μέρος των διάχυτων νευροενδοκρινικών κυττάρων του εντέρου, συνθέτουν σεροτονίνη χρησιμοποιώντας την τρυπτοφάνη που προσλαμβάνεται από τη δίαιτα, η υπερέκκριση της οποίας προκαλεί έναν αστερισμό συμπτωμάτων. Το κλασικό καρκινοειδές σύνδρομο σχετίζεται με υδαρείς διάρροιες, εξάψεις, βρογχόσπασμο, κοιλιαλγία, δακρύρροια, υπόταση, εκσεσημασμένη εξίδρωση, τηλαγγειεκτασίες, καρδιακή ίνωση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, και σχετίζεται με την υπερέκκριση σεροτονίνης, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή, βρογχόσπασμο και συστολή των λείων μυικών ινών [77]. Υποδοχείς της σεροτονίνης [78] υπάρχουν επίσης στα υπενδοκαρδιακά κύτταρα των βαλβίδων της καρδιάς και αυξημένα επίπεδα ορού είναι υποδηλωτικά βαλβιδικής βλάβης [79]. Η αριστερή καρδιά συνήθως δεν επηρεάζεται λόγω του μεταβολισμού της σεροτονίνης στο πνευμονικό παρέγχυμα κατά τη διέλευση του αίματος δια μέσου αυτού [80]. Συχνά εμφανίζεται υποπρωτεϊναιμία λόγω της εξάντλησης των αποθεμάτων τρυπτοφάνης, που αποτελεί απαραίτητο αμινοξύ, καθώς και συμπτώματα τύπου πελλάγρας (διάρροια, δερματίτις, διαταραχές θυμικού), αφού η παραγωγή της νιασίνης επίσης εξαρτάται από την τρυπτοφάνη [81, 82].

Η σεροτονίνη που παράγεται από καρκινοειδείς όγκους του λεπτού εντέρου καταλήγει στην πυλαία φλέβα και από εκεί στο ήπαρ όπου και αδρανοποιείται από την ηπατική μονοαμινοξειδάση προτού φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία, επομένως το καρκινοειδές σύνδρομο συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις ή απομεμακρυσμένες εντοπίσεις όπου η παραγόμενη ορμόνη μπορεί να παρακάμψει τον ηπατικό μεταβολισμό [80, 83, 84]. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με μέτρηση του 5-υδροξυινδολοακετικού οξέος (5-HIAA) ούρων, που αποτελεί μεταβολίτη της σεροτονίνης, αλλά και

της χρωμογρανίνης A (CgA) του ορού, μιας γλυκοπρωτεΐνης που συνεκκρίνεται με τη σεροτονίνη [85, 86].

Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο παρατηρείται σε ποσοστό άνω του 50% η εναπόθεση πλακών ινώδους ιστού στην δεξιά καρδιά και τις βαλβίδες της, μια πάθηση που αποκαλείται καρκινοειδής καρδιοπάθεια. Ως και 20% των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο έχουν προσβληθεί από αυτή κατά την πρώτη προσέλευση [87]. Ένας από τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η χρόνια κυκλοφορία σεροτονίνης. Τα κλινικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αυξημένη φλεβική πίεση στις σφαγίτιδες, ψηλαφητή ώση της δεξιάς κοιλίας και φύσημα στην περιοχή της δεξιάς καρδιάς (παλινδρόμηση δια της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδας). Είναι επιβεβλημένη η εξέταση με υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία καρδιακής νόσου, αυξημένες τιμές pro-b-BNP ή πριν από μείζονα επέμβαση [88]. Η θεραπεία γι' αυτή την πάθηση είναι η χειρουργική αντικατάσταση των προσβεβλημένων βαλβίδων, και η νόσος δεν υποστρέφει με την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς νευροενδοκρινικού όγκου [89].

Η καρκινοειδής κρίση είναι μια απειλητική για τη ζωή παρόξυνση των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου και μπορεί να εμφανιστεί αιφνίδια αυτομάτως, ή σε αντίδραση στρες, αναισθησίας, χειρισμών στα πλαίσια βιοψίας ή επεμβάσεως [4]. Εμφανίζεται ως ακραία εκδήλωση των κλασικών συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου με ή χωρίς βρογχόσπασμο. Μπορεί να οδηγήσει σε ταχυκαρδία και υπόταση λόγω της έκθεσης της καρδιάς σε υψηλά επίπεδα αγγειοδραστικών ουσιών που απελευθερώνονται από τον όγκο [4]. Η επείγουσα αυτή κατάσταση απαιτεί μεγάλες δόσεις αγωνιστών σωματοστατίνης για την αντιμετώπισή της, καθώς και αντιισταμινικά για την πρόληψη του βρογχοσπασμού. Ενδείκνυται η προφυλακτική χορήγηση αγωνιστών σωματοστατίνης πριν από μείζονες παρεμβάσεις για την πρόληψη εμφάνισης αυτού του επείγοντος φαινομένου [89].

Υπάρχουν πολλές απεικονιστικές μέθοδοι διαθέσιμες για τη διερεύνηση των νευροενδοκρινών όγκων, συμπεριλαμβανομένων της αξονικής τομογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας, του κλασικού αλλά και του ενδοσκοπικού υπερήχου, του σπινθηρογραφήματος και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Ο εντοπισμός των εστιών είναι κορυφαίας σημασίας, αφού η χειρουργική εκτομή παραμένει η βέλτιστη και μόνη οριστική θεραπεία στη μη μεταστατική νόσο [90].

Η αξονική τομογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό παραμένει η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση των νευροενδοκρινών όγκων. Οι όγκοι αυτοί παραδοσιακά παρουσιάζουν ενίσχυση στην αρτηριακή φάση, με τις ηπατικές μεταστάσεις να ενισχύονται στην πυλαία φάση [90]. Είναι σημαντική τόσο η σάρωση με λεπτές τομές όσο και ο σωστός χρονισμός του ενδοφλεβίου σκιαγραφικού προκειμένου να απεικονιστούν σωστά οι ηπατικές και παγκρεατικές εντοπίσεις [91]. Ορισμένες περιπτώσεις όγκων μπορούν να αποτελέσουν διαγνωστικό πρόβλημα: η παρουσία λεμφαδενικών εντοπίσεων στο μεσεντέριο με έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση και τη χαρακτηριστική εικόνα δίκην τροχού με ακτίνες είναι κλασική εικόνα σε ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού σωλήνα [92-94]. Σε τέτοιες περιπτώσεις, στην αναζήτηση του πρωτοπαθούς όγκου αξία έχουν οι ραδιοαπεικονιστικές τεχνικές που αναφέρονται κατωτέρω. Η μαγνητική τομογραφία, ιδίως με χρήση των σύγχρονων τεχνικών καταστολής λίπους και αντιστάθμισης κίνησης μπορεί να δώσει καλά αποτελέσματα στην απεικόνιση του παγκρέατος και του ήπατος [92].

Η απεικόνιση με σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης έχει εδραιωθεί τόσο για τον εντοπισμό των νευροενδοκρινών όγκων, όσο και για την αναγνώριση της παρουσίας υποδοχέων σωματοστατίνης σε ήδη εντοπισμένους όγκους, στα πλαίσια σχεδιασμού στοχευμένων θεραπειών [95-97]. Ιστοί όπως είναι το ήπαρ ή περιοχές με φλεγμονώδη διεργασία μπορούν να ελεγχθούν ως ψευδώς θετικοί [98], ενώ αντιθέτως όγκοι όπως λ.χ. το ινσουλίνωμα ή χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα μπορεί να αποβούν ψευδώς αρνητικοί [99]. Η χρήση ραδιενεργού γαλλίου σε συνδυασμό με οκτρεοτίδη ή οκτρετοτάτη επιτρέπει τη διενέργεια τομογραφίας



εκπομπής ποζιτρονίων για τον εντοπισμό υποδοχέων σωματοστατίνης, που έχει το πλεονέκτημα της γρηγορότερης και σαφέστερης εντόπισης πιθανών βλαβών με μικρότερη έκθεση του εξεταζομένου στην ακτινοβολία, καθώς και το μεγάλο πλεονέκτημα της ποσοτικοποίησης της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου με προσδιορισμό του SUV [100-102]. Η κλασική PET/CT με ραδιενεργό γλυκόζη αποκαλύπτει μόνο ιστούς με υψηλή κατανάλωση γλυκόζης και επομένως έχει μικρή ευαισθησία, ειδικά σε καλά διαφοροποιημένους όγκους [97, 103]. Αρνητικές PET/CT με γλυκόζη σε γνωστούς νευροενδοκρινείς όγκους είναι προγνωστικές για υψηλά ποσοστά επιβίωσης και χαμηλή επιθετικότητα [104, 105]. Η χρήση ραδιενεργής διυδροξυφαινυλαλανίνης (18F-DOPA) σε PET/CT θεωρείται αποτελεσματικότερη από το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης, αλλά υποδεέστερη από την PET/CT για τους υποδοχείς αυτούς, αλλά θα μπορούσε να έχει μια χρησιμότητα στην υποκατηγορία νευροενδοκρινών όγκων που εκκρίνουν σεροτονίνη αλλά είναι αρνητικοί για υποδοχείς σωματοστατίνης [106-108].

Υπάρχουν και νεότερες τεχνικές απεικόνισης που έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα και υπόσχονται βελτιωμένες επιδόσεις στον εντοπισμό και την απεικόνιση των νευροενδοκρινικών νεοπλασιών. Η διενέργεια σπινθηρογραφήματος ή/και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με ανάλογα του GLP-1 επιτρέπουν την απεικόνιση όγκων που εκφράζουν τον υποδοχέα GLP-1R, ο οποίος έχει εξαιρετική υψηλή πυκνότητα ανά όγκο ιστού σε πρακτικά όλα τα καλοήγη ινσουλινώματα [109, 110]. Σε αντίθεση με την κλασική σπινθηρογραφία με οκτρεοτίδη που είναι ευαίσθητη σε ποσοστό 50%-60%, αυτές οι νέες τεχνικές υπόσχονται βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα και μεγαλύτερη ευκρίνεια στην εντόπιση, ειδικά στην περίπτωση της GLP1R PET/CT [95, 99, 111]. Μια άλλη καινοτομία στο χώρο είναι η χρήση ανταγωνιστών της σωματοστατίνης στη ραδιοαπεικόνιση των νευροενδοκρινών όγκων, αντί για τους κλασικούς αγωνιστές τύπου οκτρεοτίδης. Έχει δειχθεί από *in vitro* μελέτες πως οι ανταγωνιστές της σωματοστατίνης προσλαμβάνονται από τους νευροενδοκρινικούς ιστούς σε μεγαλύτερο βαθμό και για μακρότερο χρονικό διάστημα, σε σχέση με τους

αγωνιστές της. Οι πρώτες μελέτες δείχνουν ότι τόσο το σπινθηρογράφημα όσο και η PET/CT με ραδιοσημασμένους ανταγωνιστές υπερτερούν σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με την κλασική ραδιοαπεικόνιση που χρησιμοποιείται σήμερα στην κλινική πράξη [112-117].

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει στην ακτινολογική παρακολούθηση ως προς την ανταπόκριση των νευροενδοκρινών όγκων στη συστηματική θεραπεία. Τα RECIST κριτήρια που έχουν καθιερωθεί στη γενική ογκολογία δεν επαρκούν για την εκτίμηση των όγκων αυτών: όγκοι που εξελίσσονται με αργούς ρυθμούς μπορεί να θεωρηθούν σταθεροί λόγω της αργής μεταβολής του μεγέθους τους. Επίσης, οι στοχευμένες θεραπείες προκαλούν ενδοεστιακή νέκρωση [118, 119] και μείωση της αγγείωσης, παρά μείωση του μεγέθους των εστιών, και εστίες που δεν απεικονίζονταν σε προηγούμενη εξέταση μπορεί λόγω της ενδοεστιακής νέκρωσης να αποκαλυφθούν και να ερμηνευθούν λανθασμένα ως πρόοδος της νόσου. Για τους ανωτέρω λόγους έχουν προταθεί εναλλακτικά κριτήρια εκτίμησης της ανταπόκρισης των νευροενδοκρινών όγκων στη θεραπεία, όπως είναι τα τροποποιημένα RECIST και τα κριτήρια Choi [118, 120, 121].

Η ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων του ορθού, του δωδεκαδακτύλου, του παχέος εντέρου και του στομάχου [122]. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος έχει αξία στη διαγνωστική των παγκρεατικών νεοπλασιών, χάρη τόσο στη δυνατότητα για απεικόνιση ακριβείας που προσφέρει στο όργανο, όσο και στη δυνατότητα για λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση με χρήση λεπτής βελόνης, με ελάχιστες επιπλοκές και καλά αποτελέσματα. Στα πρώιμα στάδια, ιδίως οι όγκοι του λεπτού εντέρου είναι δύσκολοι στον εντοπισμό αφού τυπικά έχουν μικρό μέγεθος και περιορίζονται στο τοίχωμα του εντέρου. Σε τέτοιες περιπτώσεις και όταν η αξονική τομογραφία και οι μελέτες με βάριο αποτυγχάνουν, θέση έχει η διενέργεια αγγειογραφίας, αφού αυτοί οι όγκοι όπως προαναφέρθηκε είναι τυπικά υπεραγγειούμενοι [123]. Η απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και υπερηχογράφημα έχει υψηλή ευαισθησία για τον εντοπισμό ηπατικών εστιών αλλά χαμηλότερη όσον αφορά στις εξωηπατικές εντοπίσεις [124].

Τυπικοί βιοδείκτες στη διάγνωση και την παρακολούθηση των νευροενδοκρινών όγκων είναι η χρωμογρανίνη Α ορού και η 5-HIAA ούρων 24ώρου ως τελικό προϊόν απέκκρισης της σεροτονίνης [125]. Η χρωμογρανίνη είναι πιο ευαίσθητη και έχει πιο ευρεία εφαρμογή ως δείκτης, και προτιμάται με δεδομένο ότι επιτρέπει την αναγνώριση νευροενδοκρινών νεοπλασιών του ορθού που γενικώς δεν εκκρίνουν σεροτονίνη [126]. Πλέον αυτού, τα επίπεδα χρωμογρανίνης Α ορού εμφανίζουν συσχέτιση με την εκκριτική δραστηριότητα των όγκων, αλλά και τη διαφοροποίησή τους, καθώς και το νεοπλασματικό φορτίο του ασθενούς, και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για την παρακολούθησή τους, αλλά και στην πρόγνωση τόσο της ανταπόκρισης στη θεραπεία αλλά και της ολικής επιβίωσης: ασθενείς με ταχέως αυξανόμενα επίπεδα χρωμογρανίνης Α ορού φαίνεται πως έχουν χειρότερο προσδόκιμο [127-129].

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι δυνητικά μπορούν να παραγάγουν μια πληθώρα από πεπτίδια και αμίνες με βιολογική δράση, όπως 5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-υδροξυτρυπτοφάνη, σεροτονίνη, ινσουλίνη, γλυκαγόνο, σωματοστατίνη, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), αυξητική ορμόνη, αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH), παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, καλσιτονίνη, ουσία Ρ, παγκρεαστατίνη κ.α., με αποτέλεσμα την εμφάνιση σχετικά σπανίων αλλά ιδιαίτερων κλινικών συνδρόμων. Αυτές οι ουσίες και τα παράγωγά τους μπορούν να μετρηθούν επίσης τόσο στον ορό όσο και στα ούρα των ασθενών, προσφέροντας ορισμένες φορές το μέσο για οριστική διάγνωση [130].

Η κλινική συμπεριφορά των νευροενδοκρινών όγκων, όπως προαναφέρθηκε, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την προέλευσή τους και τον ιστολογικό τους τύπο. Η αναγνώριση αυτών των στοιχείων μπορεί να είναι κατά περίπτωση δύσκολη, ειδικά σε όγκους που δεν είναι καλά διαφοροποιημένοι: η ανοσοϊστοχημική ανάλυση απαιτεί χρόνο και δεν είναι μια κανονικοποιημένη διαδικασία, και όσο τα καρκινικά κύτταρα αποδιαφοροποιούνται οι χρώσεις γίνονται ασθενέστερες. Νέες τεχνικές όπως η ανάλυση των μικρο-RNA υπόσχονται αντικειμενική και αποτελεσματική κατηγοριοποίηση των νευροενδοκρινών όγκων. Πρόσφατη μεγάλη μελέτη έδειξε πως είναι εφικτή η

υλοποίηση ενός μοντέλου κατάταξης των νευροενδοκρινών όγκων τόσο ως προς την ευρύτερη εμβρυογενετική προέλευση (midgut, non-midgut), όσο και ως προς τη συγκεκριμένη οργανική καταγωγή (ειλεός, σκωληκοειδής, ορθό, πάγκρεας) [131]. Συγκεκριμένες ακολουθίες εκφράζονται αναλόγως του γενετικού προφίλ του εκάστοτε όγκου, και υπάρχουν ενδείξεις πως ορισμένα miRNAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την πρόγνωση του grade αυτών των όγκων [132].

## Θεραπευτική των Νευροενδοκρινών Όγκων

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι ετερογενής και περίπλοκος τύπος νεοπλασιών, και επομένως η σωστή διαχείρισή τους απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων χειρουργών, ογκολόγων, επεμβατικών ακτινολόγων, ακτινοθεραπευτών, παθολογοανατόμων, ενδοκρινολόγων, γαστρεντερολόγων και πνευμονολόγων μεταξύ άλλων. Σε γενικές γραμμές ο ιστολογικός τύπος και η βιολογική συμπεριφορά του όγκου υπαγορεύουν την ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση, αν και όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν περιπτώσεις όπου η ιστολογία της νόσου δε συνάδει με την κλινική της έκφραση, κάτι που οδηγεί στην εμφάνιση μιας γκρίζας ζώνης όπου δεν έχουν σαφή εφαρμογή ορισμοί ή κατευθυντήριες οδηγίες.

Είναι κοινή πρακτική να προτείνεται η εκτομή του πρωτοπαθούς νευροενδοκρινούς όγκου όταν αυτό είναι εφικτό και όταν η νόσος είναι εντοπισμένη στην αρχική της εστία ή όταν απειλεί με απόφραξη. Το είδος, η έκταση και η μέθοδος της χειρουργικής αντιμετώπισης που ενδείκνυται κατά περίπτωση καθορίζεται από διάφορες παραμέτρους, με κύριους την εντόπιση και την ιστολογική φύση της νόσου. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου η ελάχιστη επεμβατική εξαίρεση ενός καρκινοειδούς όγκου είναι ατελής, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν το ενδεχόμενο χειρουργικής συμπληρωματικής εκτομής για ογκολογική επάρκεια.

Σε όγκους εξορμώμενους από το στόμαχο [73], τα καρκινοειδή τύπου 1 και 2 που είναι μικρότερα από 2 εκατοστά μπορούν να εξαιρεθούν ενδοσκοπικά, και κάτω από 1 εκατοστό μπορούν να τεθούν υπό τακτική παρακολούθηση, με το ερωτηματικό της μελλοντικής εκτομής βάσει ενδείξεων. Καρκινοειδή τύπων 1 και 2 με διάμετρο άνω των 2 εκατοστών πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά με το κατά δύναμιν διατήρηση της λειτουργικότητας και του όγκου του στομάχου [133, 134], και καρκινοειδή τύπου 3 ενδείκνυται να αντιμετωπίζονται με ριζική εκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό [135].

Στους σποραδικούς νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος αρκεί η εκπυρήνιση με λεμφαδενικό καθαρισμό, ενώ η διαχείριση αλλάζει αν πρόκειται για ασθενείς με γενετικά σύνδρομα: στο MEN1 ο ασθενής τίθεται υπό παρακολούθηση για όγκους κάτω των δύο εκατοστών, ενώ για όγκους άνω των 2 εκατοστών, καθώς και σε ασθενείς με όγκους άνω των 3 εκατοστών και σύνδρομο von Hippel-Lindau προτείνεται εκτομή [74].

Σε όγκους λεπτού εντέρου προτείνεται τμηματική εκτομή en bloc με το συνοδό τμήμα του μεσεντερίου, καθώς και σχολαστικός έλεγχος του λοιπού λεπτού εντέρου για άλλες τυχόν δεύτερες πρωτοπαθείς εντοπίσεις. Αν χρειαστεί να γίνει εντερεκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, αυτή πρέπει να γίνεται ογκολογικά, με συνεξαίρεση του αντίστοιχου μεσεντερίου και τους λεμφαδένες του [72, 73, 136]. Σε όγκους του δωδεκαδακτύλου και του φύματος του Vater, λόγω της τοποθεσίας και της προδιάθεσης που έχουν αυτοί οι όγκοι για λεμφαδενικές και απομεμακρυσμένες μεταστάσεις [137], συνιστάται η ενδοσκοπική βιοψία προκειμένου να προσδιοριστούν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τους. Για όγκους grade 1 ή 2 που δεν εμφανίζουν αυξημένο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, έχουν μέγεθος κάτω του ενός εκατοστού και δεν προκαλούν συμπτώματα προτείνεται η ενδοσκοπική εκτομή αν είναι εφικτό. Για όγκους άνω των δύο εκατοστών ή όγκους με ανησυχητικά στην ιστολογική εξέταση χαρακτηριστικά η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή είναι η ενδεδειγμένη επέμβαση [137, 138].

Σε όγκους παχέος εντέρου η πρόγνωση είναι χειρότερη σε σχέση με τους όγκους ορθού λόγω της όψιμης σχετικά εντόπισης, ενώ παρατηρούνται συχνότερα στο ανιόν κόλο [139]. Για όγκους κάτω των δύο εκατοστών προτείνεται ενδοσκοπική εκτομή [73], ενώ για όγκους άνω των δύο εκατοστών καθώς και για όγκους που έχουν εξαιρεθεί ενδοσκοπικά με θετικά όρια εκτομής στην παθολογοανατομική εξέταση έχει ένδειξη η ογκολογική δεξιά ημικολεκτομή [140]. Για όγκους της σκωληκοειδούς απόφυσης, προτείνεται δεξιά ημικολεκτομή για όγκους διαμέτρου άνω των δύο εκατοστών και σε περιπτώσεις μικρότερων όγκων με κακούς προγνωστικούς παράγοντες όπως νόσο στη βάση της σκωληκοειδούς, θετικά όρια στην ενδοσκοπική

εκτομή, θετικό λεμφαδένα στο μεσεντέριο της σκωληκοειδούς, λεμφαγγειακή διήθηση ή βαθμό ιστολογικής κακοηθείας 2 προς 3 και άνω [70, 73].

Ειδικά στους όγκους ορθού είναι σημαντική η προεπεμβατική εκτίμηση τόσο του μεγέθους όσο και του βάθους διήθησεως. Είναι οι τρίτοι σε συχνότητα τέτοιοι όγκοι του πεπτικού συστήματος [141], με ετήσια επίπτωση περί το 1 στις 100.000 πληθυσμού [142], με επιπολασμό που αυξάνεται σταθερά λόγω της αυξημένης τάσεως για διάγνωση λόγω την τακτικότερης προληπτικής ενδοσκοπησης του κατώτερου πεπτικού, καθώς και λόγω της σχετικά αργής και όχι ιδιαίτερα επιθετικής φύσεώς τους. Ασθενείς με όγκους μεγέθους άνω των δυο εκατοστών, λεμφαγγειακή διήθηση, υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και διήθηση σε βάθος από τον υποβλεννογόνο μυικό χιτώνα ή περισσότερο, περινευρικές και λεμφαγγειακές/μικροαγγειακές διηθήσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο για μεταστατική δραστηριότητα, μεταξύ 60% και 80% [143, 144]. Προτείνεται αυτοί οι όγκοι να αντιμετωπίζονται με ογκολογική ολική μεσοορθική εκτομή. Οι όγκοι με διάμετρο κάτω του ενός εκατοστού, καλή διαφοροποίηση, χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67% και χωρίς λεμφαδενικές εντοπίσεις μπορούν να εξαιρεθούν ενδοσκοπικά ή διαπρωκτικά, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η ολική μεσοορθική εκτομή είναι η ενδεδειγμένη προσέγγιση [140]. Η ενδιάμεση κατηγορία των όγκων μεγέθους μεταξύ ενός και δύο εκατοστών μπορούν να αφαιρεθούν με προηγμένες διαπρωκτικές τεχνικές όπως TEM και TAMIS [145, 146]. Οι ασθενείς που εμφανίζονται με μεταστατική νόσο αντιστοιχούν σε λιγότερο από 20%, με ένα 8% να έχουν δώσει τοπικές λεμφαδενικές εντοπίσεις και μόνο ένα 4% να έχουν απομεμακρυσμένες μεταστάσεις κατά την πρώτη προσέλευση [147, 148]. Ο συνδυασμός της βιολογικής επιθετικότητας των νευροενδοκρινικών νεοπλασιών του ορθού σε συνδυασμό με την παθολογοανατομία τους δίνει μια καλή πρόγνωση της έκβασής τους: για όγκους G1 ή G2 η πενταετής ολική επιβίωση ήταν 94% ως 100%, 54% ως 74% και 15% ως 37% για το στάδιο I ως IIIa, IIIb και IV αντίστοιχα [149-151]. Από την άλλη μεριά, για όγκους G3 τα ανάλογα ποσοστά ήταν αισθητά μικρότερα, της τάξεως του 54%, 22% και 3% επίσης αντιστοίχως [152].

Ως προς τις ηπατικές μεταστάσεις, η κυτταρομειωτική χειρουργική βελτιώνει τόσο τη συμπτωματολογία από την υπερέκκριση ορμονών, όσο και την επιβίωση των ασθενών [153-155] (διάμεση επιβίωση 125 μήνες, συνολική πεντα- και δεκαετής επιβίωση 74% και 51% αντιστοίχως) [156], ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών με ολιγομεταστατική νόσο [157]. Εφ' όσον είναι εφικτή και η εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας, καλό είναι να επιχειρείται R0 εκτομή, με το σκεπτικό ότι ακόμη και σε περίπτωση συστηματικής υποτροπής της νόσου, αποφεύγονται μελλοντικές επιπλοκές του τύπου της εντερικής απόφραξης που αναπόφευκτα θα προκύψουν, ειδικά ως προς τη νόσο του πεπτικού σωλήνα. Στις ειδικές περιπτώσεις ασθενών που έχουν υποβληθεί σε εκτομή της πρωτοπαθούς νόσου και παρουσιάζουν μόνο ηπατικές μεταστάσεις με σταθερή απεικόνιση επί 12 μήνες, η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή, χωρίς παρ' όλ' αυτά να αποτελεί κατευθυντήρια οδηγία [96].

Προαναφέρθηκε πως σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο σταδίου IV, η αντιμετώπιση των μεταστάσεων έχει αποδεδειγμένο νόημα ως προς τον περιορισμό της ορμονικής παραγωγής και τον έλεγχο των συμπτωμάτων και του καρκινοειδούς συνδρόμου, ενώ η κυτταρομείωση δύναται να προσφέρει και κάποιο όφελος ως προς την επιβίωση. Η εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας σε αυτές τις περιπτώσεις δεν προτείνεται ως κατευθυντήρια οδηγία. Παρ' όλ' αυτά, πρόσφατη μεγάλη μελέτη ανασκόπησης σε δείγμα περίπου 15.000 ασθενών αποδεικνύει πως η χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης προσφέρει σημαντικά οφέλη στη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικούς νευροενδοκρινείς όγκους ανεξαρτήτως ιστολογικής προελεύσεως [158]. Η διάμεση επιβίωση στους όγκους παγκρέατος αυξήθηκε από 14,2 σε 63,6 μήνες, στους όγκους λεπτού εντέρου από 44,2 σε 91,3 μήνες, στους όγκους παχέος εντέρου από 4,8 σε 12,9 μήνες, στους όγκους ορθού από τους 8,2 στους 20,7 μήνες, και στους όγκους στομάχου από τους 7 στους 21,2 μήνες. Όλες οι συσχετίσεις ήταν στατιστικά πολύ σημαντικές, και από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε πως ασθενείς με βαθμό ιστολογικής κακοηθείας 1 ή 2 και – ειδικά ως προς τους όγκους παχέος εντέρου και ορθού – μέγεθος όγκου ως 4 εκατοστά είχαν τη βέλτιστη



απόκριση στην εκτομή. Ειδικά για τους όγκους λεπτού εντέρου και με δεδομένο πως η εντερεκτομή λεπτού εντέρου είναι μια σχετικά απλή επέμβαση, και επιπλέον πως αυτοί οι ασθενείς αναπόφευκτα κάποια στιγμή θα παρουσιάσουν αιμορραγία ή ειλεό ως αποτέλεσμα της προόδου της νόσου, οι συγγραφείς προτείνουν εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας σε όλους τους ασθενείς.

Όπως έχει τονιστεί και προηγουμένως, οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι σπάνια οντότητα, και συνήθως διαλανθάνει της προσοχής. Όταν όμως αυτοί οι όγκοι δώσουν συμπτώματα που οδηγούν στη διάγνωση, συνήθως είναι επειδή η νόσος έχει μεταπέσει σε συστηματική και έχει δώσει απομεμακρυσμένες μεταστάσεις, που μπορεί να είναι χειρουργήσιμες ή και όχι. Επομένως, σε αυτή την κατηγορία νεοπλασμάτων έχει μελετηθεί ιδιαίτερος και έχει μεγάλη αξία η συστηματική θεραπεία. Η επιμέρους επιλογή του θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από την ιστολογική κακοήθεια και τη συμπεριφορά του όγκου.

### *Όγκοι χαμηλής προς μέσης ιστολογικής κακοήθειας*

Η αιχμή του δόρατος στη θεραπεία αυτών των όγκων παραμένει η χειρουργική εκτομή με θεραπευτική πρόθεση: σε περίπτωση πλήρους εξαιρέσεως, η ανάγκη για επικουρική θεραπεία αμφισβητείται [159]. Παρ' όλ' αυτά, αν η χειρουργική αφαίρεση δεν είναι εφικτή λόγω της εντόπισης ή της έκτασης της νόσου, κάτι το σύνηθες με δεδομένη την συχνά όψιμη διάγνωση των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων, έχει ένδειξη η χορήγηση συστηματικής αγωγής με στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τον περιορισμό της περαιτέρω ανάπτυξης του όγκου [160]. Ακόμη και τότε, η χειρουργική παρέμβαση έχει ενδείξεις στα πλαίσια παρηγορικής κυτταρομείωσης, με στόχο τον έλεγχο της ορμονικής παραγωγής από τον όγκο αλλά και την αύξηση της επιβίωσης. Αν είναι εφικτή η πλήρης εξαίρεση της νόσου, τόσο στην πρωτοπαθή όσο και σε όλες τις μεταστατικές εστίες, αυτή καλό είναι να ακολουθείται [161].

Μια άλλη επιλογή, ειδικά όσον αφορά στις ηπατικές εστίες από νευροενδοκρινείς όγκους, αφορά στην υπεραγγειούμενη φύση τους: είναι

εφικτή η χρήση ενδαρτηριακού εμβολισμού ή χημειοεμβολισμού, ο καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες ή άλλα μέσα, καθώς και η εκλεκτική ενδαρτηριακή ακτινοθεραπεία με μικροσφαιρίδια 90Y [162].

Οι συστηματικές θεραπευτικές επιλογές που χρησιμοποιούνται αφορούν στη χρήση αναλόγων σωματοστατίνης, χαμηλών δόσεων ιντερφερόνης α, εβερολίμου, sunitinib, bevacizumab, θεραπείας με σημασμένα με ραδιοϊσότοπα ανάλογα της σωματοστατίνης, καθώς και κλασικής χημειοθεραπείας [163, 164].

### *Ανάλογα της σωματοστατίνης*

Η ίδια η σωματοστατίνη ως ορμόνη έχει εξαιρετικά βραχεία ημιζωή, της τάξεως των 2 με 3 λεπτών, επομένως ποτέ δε χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη [165]. Παρά ταύτα, τα ανάλογά της οκτρεοτίδη και λανρεοτίδη έχουν αισθητά μεγαλύτερη ημισεία ζωή και έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νευροενδοκρινών όγκων. Αρχικά χορηγήθηκαν σε χαμηλές δόσεις με στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων από το ορμονικό πλεόνασμα στο καρκινοειδές σύνδρομο, όπως δυο μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές διεθνείς ελεγχόμενες μελέτες (PROMID και CLARINET) απέδειξαν σαφή βελτίωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση σε ασθενείς με ανεγχείρητη νευροενδοκρινική νόσο λεπτού εντέρου, και επομένως αυτά τα δύο φάρμακα έχουν εγκριθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους χαμηλής ιστολογικής κακοηθείας μη εξαιρεσίμους όγκους [166]. Παρ' όλ' αυτά, δεν είναι σαφής η βέλτιστη στρατηγική αντιμετώπισης σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ανάλογα της σωματοστατίνης ως αρχική θεραπεία και εμφανίζουν πρόοδο νόσου σε δεύτερο χρόνο.

### *Θεραπεία με ραδιοϊσότοπα*

Η πλειοψηφία των νευροενδοκρινών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης, κάτι που μπορεί να επιβεβαιωθεί με χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με χορήγηση αναλόγων ραδιοσημασμένων με γάλλιο ή ίνδιο. Το λογικό επόμενο βήμα ήταν η εκμετάλλευση των υποδοχέων αυτών για θεραπευτικούς σκοπούς, χορηγώντας ανάλογα της σωματοστατίνης σημασμένα με ραδιενεργά ισότοπα

όπως το ύτριο-90 ή το λουτέτιο-177 [167]. Αυτού του είδους οι θεραπείες έχουν εγκριθεί κατά περιπτώσεων στην Ασία και την Ευρώπη, αλλά όχι στην Αμερική [168]. Προσφάτως ολοκληρώθηκε η μελέτη φάσης 3 NETTER-1 [169] που συνέκρινε τη χορήγηση μόνο οκτρεοτίδης σε σχέση με τη χορήγηση οκτρεοτίδης σε συνδυασμό με λουτέτιο ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, εμπορικό όνομα Lutathera) σε ασθενείς με ανεγχείρητους νευροενδοκρινικούς όγκους του πεπτικού συστήματος (νήσιδα, ειλεός, σκωληκοειδής απόφυση, εγγύς παχύ έντερο) θετικούς για υποδοχείς σωματοστατίνης, και ανέδειξε αισθητή και στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο στην ελεύθερη νόσου και ολική επιβίωση, όσο και στην ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία.

### *Ιντερφερόνη α*

Οι πρώτες μελέτες της ιντερφερόνης α στα ορμονοπαραγωγά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα έλαβαν χώρα πριν την εισαγωγή των αναλόγων της σωματοστατίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής: άνω του 50% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων (εξάψεις, διάρροιες), καθώς και βελτίωση των βιοδεικτών [170, 171]. Η ανταπόκριση της νόσου κυμαινόταν στο 4% ως 10%, με τάσεις σταθεροποίησης. Κάποιες μικρές μελέτες φάσης 1 έδωσαν ενδείξεις για πιθανή συνέργεια μεταξύ των δυο κατηγοριών θεραπείας, με τελικό αποτέλεσμα τη διενέργεια τριών τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των αναλόγων σωματοστατίνης με τη συγχορήγησή τους με ιντερφερόνη α: σε δύο από αυτές βελτιώθηκε η πενταετής επιβίωση αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό [172, 173]. Με δεδομένες τις παρενέργειες της ιντερφερόνης όπως μυαλγίες, κατάθλιψη, μυελοκαταστολή, πυρέτια, φρίκια κ.α. δε μπορούν να εξαχθούν σαφείς συστάσεις για τη χρήση της στην κλινική πράξη [174].

### *Εβερόλιμος*

Από πολλαπλές μελέτες έχει ανακαλυφθεί πως στην ανάπτυξη των νευροενδοκρινών όγκων ενοχοποιούνται διαταραχές κατά τη μετάδοση του σήματος μέσω του μονοπατιού της ραπαμυκίνης (mTOR) [175], υπάρχουν δε αρκετές ενδείξεις πως μεταλλάξεις στην έκφραση των συστατικών του μονοπατιού του mTOR σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση σε αυτή την

κατηγορία όγκων. Ως λογικό επακόλουθο, η οικογένεια αυτών των πρωτεϊνών αποτελεί ελκυστικό στόχο για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II και III RADIANT έχουν μελετήσει τη χρήση του εβερολίμου που είναι αναστολέας του mTOR ως συστηματική θεραπεία για τους νευροενδοκρινείς όγκους.

Η RADIANT-2 συνέκρινε τη χρήση μόνο οκτρεοτίδης με τη χρήση οκτρεοτίδης μαζί με εβερόλιμο σε 429 ασθενείς με προχωρημένους νευροενδοκρινούς όγκους με καρκινοειδές σύνδρομο, η προσθήκη του εβερολίμου αύξησε τη διάμεση ελεύθερη νόσου επιβίωση από 11,3 σε 16,4 μήνες. Αν και η βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υπέδειξε την πιθανή αξία του φαρμάκου [176]. Η RADIANT-3 συνέκρινε τη χρήση εβερολίμου με placebo σε ασθενείς με προχωρημένους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους, με στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση από 4,6 σε 11 μήνες, κάτι που οδήγησε στην έγκριση του σκευάσματος για τη θεραπεία των νεοπλασμάτων αυτής της κατηγορίας [177, 178]. Η RADIANT-4 τυχαιοποίησε 302 ασθενείς με προχωρημένα μη λειτουργικά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα τόσο πνευμόνων όσο και πεπτικού συστήματος σε εβερόλιμο και placebo, και απείδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της διάρκειας ελεύθερης νόσου επιβίωσης κατά 7,1 μήνες και μείωση της πρόοδου της νόσου σε 52% των ασθενών που έλαβαν εβερόλιμο [179].

### *Sunitinib – Bevacizumab*

Η έντονη έκφραση του VEGF και των VEGFR1/2/3 στους νευροενδοκρινείς όγκους επιτρέπει τη χρήση του αναστολέα sunitinib σε αυτή την κατηγορία όγκων. Μια αρχική μελέτη φάσης II ανέδειξε συνολικό ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία 16,7% σε ασθενείς με παγκρεατικούς όγκους και 2,4% σε ασθενείς με καρκινοειδή, επομένως σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε και μία μελέτη φάσης III που συνέκρινε τη χρήση sunitinib σε παγκρεατικούς όγκους με τη χρήση placebo [180]. Η διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ήταν 11,4 έναντι 5,5 μηνών σε βαθμό στατιστικά πολύ σημαντικό με HR 0,42 και βαθμό απόκρισης στη θεραπεία 9,3%, κάτι που οδήγησε στην αδειοδότηση του φαρμάκου στη θεραπεία των μεταστατικών νευροενδοκρινικών όγκων με παγκρεατική προέλευση [181].

Η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab σε αυτούς τους όγκους τελεί επίσης υπό μελέτη, με τις πρώτες ενδείξεις να συνηγορούν υπέρ πλεονεκτήματος στην ανταπόκριση και την ελεύθερη νόσου επιβίωση [182]. Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II και III είναι ακόμη σε εξέλιξη [183].

### *Κυτταροτοξική αγωγή*

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στα προχωρημένου σταδίου καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα είναι αντικείμενο συνεχιζόμενων διαβουλεύσεων, χωρίς να υπάρχει ευρέως αποδεκτό θεραπευτικό σχήμα. Σε γενικές γραμμές ο βαθμός ιστολογικής κακοηθείας καθορίζει την αντίσταση του όγκου στη χημειοθεραπεία: κύτταρα με αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού είναι πιο ευαίσθητα, χωρίς αυτή η συσχέτιση όμως να είναι απόλυτη: η απόφαση για χορήγηση ή όχι συστηματικής χημειοθεραπείας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό και από τη βιολογική συμπεριφορά του εκάστοτε όγκου και τη φυσική ιστορία της νόσου για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα. Είθισται οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στα κυτταροτοξικά σχήματα σε σχέση με τους μη παγκρεατικούς [184].

### Παγκρεατικοί όγκοι

Η νιτροζουρία στρεπτοζοτοσίνη ήταν η πρώτη ουσία που δείχθηκε να έχει κλινική αποτελεσματικότητα στα παγκρεατικά νευροενδοκρινή νεοπλάσματα. Στις δεκαετίες του '70 και '80 δυο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III έδειξαν πως η θεραπεία με στρεπτοζοτοσίνη συν 5-φθοριοουρακίλη ή/και δοξορουβικίνη έχει ποσοστά ανταπόκρισης στους παγκρεατικούς όγκους που μπορούν να φτάσουν ως και 69% [185-187]. Μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη που ανέλυσε την ακτινολογική ανταπόκριση της νόσου σε τριπλό σχήμα και με τα τρία φάρμακα έδειξε ρυθμό ανταπόκρισης 39% [188]. Η μονοθεραπεία με δακαρβαζίνη (DTIC), που είναι ένα άλλο κυτταροτοξικό φάρμακο, έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης σε μεταστατικούς νευροενδοκρινείς όγκους εκ του παγκρέατος ως 33% σε μελέτη φάσης II [189]. Τόσο η στρεπτοζοτοσίνη όσο και η δακαρβαζίνη έχουν περιορισμένη χρήση στην κλινική πράξη λόγω της σημαντικής τοξικότητας που προκαλούν.

Ένα κοντινό ανάλογο της DTIC είναι η τεμοζολομίδη [190] που έχει αντίστοιχα αποτελέσματα, καίτοι με λιγότερη τοξικότητα. Συνδυαστικά σχήματα με θαλιδομίδη, εβερόλιμο ή bevacizumab έχουν αποδώσει ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ 25% και 45% [191], με το μεγαλύτερο ποσοστό να αναφέρεται σε μία μελέτη του 2011, όπου η συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία έφτασε το 70% και η γενικότερη ελεύθερη νόσου επιβίωση τους 18 μήνες [192]. Φαίνεται πως η συνέργεια μεταξύ των θεραπειών επηρεάζεται από τη σειρά χορήγησης, με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται όταν η καπεσιταμπίνη προηγείται της τεμοζολομιδής, το πιθανότερο λόγω της εξάντλησης των παρακαταθηκών MGMT, ενός ενζύμου επισκευής του DNA [193].

### Όγκοι πεπτικού σωλήνα

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας σε χαμηλού ή ενδιάμεσου ιστολογικού βαθμού κακοηθείας νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού σωλήνα είναι ασαφής με δεδομένα τα χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης που έχουν παρατηρηθεί σε μικρές μελέτες με βάση τη δοξορουβικίνη, την τεμοζολομίδη, την 5-φθοριουρακίλη, την καπεσιταμπίνη και την στρεπτοζοτοσίνη [194]. Η ευρύτερη συναίνεση στηρίζει την άποψη πως η συστηματική χημειοθεραπεία πρέπει να φυλάσσεται προς χρήση σε ασθενείς όπου έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες θεραπευτικές επιλογές. Αυτός ο «κανόνας» έχει δύο αξιόλογες εξαιρέσεις: πρώτον, τους μεταστατικούς όγκους της σκωληκοειδούς αποφύσεως από καλυκοειδή κύτταρα (goblet cells), που εκφράζουν μοριακούς δείκτες συμβατούς με αυτούς των κολοορθικών αδενοκαρκινωμάτων και επομένως μπορούν να αντιμετωπιστούν με το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας που χορηγείται σε αυτά (FOLFOX – 5-φθοριουρακίλη, οξαλιπλάτινα και λευκοβορίνη). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS για το 2012 συνιστούν τη χρήση συνδυαστικών σχημάτων με χρήση κάποιας φθοριοπυριμιδίνης [72]. Δεύτερον, ταχέως εξελισσόμενη και επιθετική νόσος με πρώιμη και απομακρυσμένη διασπορά, που προσομοιάζει στη συμπεριφορά τα υψηλόβαθμης κακοηθείας καρκινώματα και τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, ή που παρουσιάζει ανεξέλεγκτα συμπτώματα εξαιτίας ορμονικής υπερπαραγωγής, έχει επίσης

ένδειξη για συστηματική θεραπεία με διπλό σχήμα βασισμένο στην πλατίνα ή/και ακτινοθεραπεία [195].

### *Εξωπνευμονικοί νευροενδοκρινείς όγκοι υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας*

Η κατηγορία αυτή όγκων (G3 νευροενδοκρινή καρκινώματα) είναι σπάνια και επιθετική, και συνήθως ανευρίσκεται στο πεπτικό σύστημα, ενώ χαρακτηρίζεται από αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού (άνω των δέκα μιώσεων ανά πεδίο σε υψηλή μεγέθυνση ή Ki-67% άνω του 20%). Η επιθετική και ταχέως εξελισσόμενη φύση τους αντιστοιχεί στον μικρο- ή μεγαλοκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος [196] και η θεραπεία τους προκύπτει κατ' αντιστοιχία με τα θεραπευτικά σχήματα αυτών των νεοπλασιών [28]. Με δεδομένο πως υπάρχουν όγκοι ενδιάμεσου ή χαμηλής ιστολογικής κακοηθείας που συμπεριφέρονται όπως οι όγκοι υψηλού κακοήθους δυναμικού που πραγματευόμαστε επί του παρόντος, επικρατεί πλέον η θεωρία πως η κατηγορία αυτή περιέχει ετερογενείς όγκους που μπορεί να έχουν εστιακές περιοχές υψηλού grade, ή όγκους αρχικά χαμηλού grade που αλλάζουν στάδιο ιστολογικής κακοηθείας καθώς μεθίστανται [197].

Σε αυτές τις νεοπλασίες η θεραπεία πρώτης γραμμής απαρτίζεται από χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την πλατίνα, με ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται μεταξύ 42% και 67%, και μια διάμεση επιβίωση της τάξεως των 15 ως 19 μηνών [198, 199]. Η τεμοζολομίδη χορηγείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, με διάμεση ολική επιβίωση 22 μήνες και ανταπόκριση ως μονοθεραπεία ή ως συγχορήγηση με καπεσιταμπίνη ή bevacizumab της τάξεως του 33% [200]. Η τοποτεκάνη έχει επίσης προταθεί ως θεραπεία δεύτερης γραμμής με βάση τα θεραπευτικά σχήματα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος αλλά χωρίς να έχει επαληθευτεί ερευνητικά. Η χρησιμότητα του εβερολίμου και του sunitinib επίσης τελεί υπό διερεύνηση [28].

Αξίζει να γίνει μια ιδιαίτερη μνεία στο επιανοσοθεραπευτικό αντικαρκινικό φάρμακο RRx-001 [201], που έχει αρχίσει να δοκιμάζεται προσφάτως και που διαφέρει ριζικά από τις λεγόμενες «στοχευμένες» θεραπείες όπως είναι ο

εβερόλιμος και το sunitinib τόσο ως προς τη χημική του δομή και το μηχανισμό δράσης του. Υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών που είχαν αισθητό και παρατεταμένο κλινικό όφελος, με σταθερή νόσο άνω του έτους και βελτίωση στο καρκινοειδές σύνδρομο [202-204]. Δρα με δύο μηχανισμούς: πρώτον, προκαλώντας αγγειοδιαστολή σε νεοπλασματικές εστίες, οδηγώντας σε αυξημένη οξυγόνωση και επομένως λειτουργώντας ως ακτινοευαίσθητοποιητής. Δεύτερον, λειτουργεί επιγενετικά, μεταβάλλοντας τη μεθυλίωση σε γονίδια ρετροϊών που έχουν απενεργοποιηθεί μέσα στο γονιδίωμα των νεοπλασματικών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα εν συνεχεία εκφράζουν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες, και αναγνωρίζονται ως εχθρικά από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, οδηγώντας στην παραγωγή TNFα και άλλων κυτταροκινών και χυμιοστακτικών παραγόντων που στρέφουν την ίδια την άμυνα του οργανισμού κατά του όγκου [201-204]. Το φάρμακο παραμένει σε πειραματικό στάδιο, αλλά τα πρώτα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα.



## Παρουσίαση Σειράς Ασθενών – Αποτελέσματα

Κατά την περίοδο μεταξύ Αυγούστου 2010 και Ιουλίου 2018 (σύνολο οκτώ έτη) χειρουργήθηκαν συνολικά στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 45 ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους γαστρεντερικού συστήματος (23 άνδρες, 22 γυναίκες, μέση ηλικία 59 έτη). Η σειρά ασθενών καταγράφεται προοπτικά. Από αυτούς οι 25 (55,6%) ήταν όγκοι παγκρέατος, 6 (24%) ήταν όγκοι λεπτού εντέρου, 4 (16%) στομάχου, 3 (6,7%) σκωληκοειδούς αποφύσεως, 3 (6,67%) δωδεκαδακτύλου, 2 (4%) ορθού και 2 (4%) οισοφάγου.

Στους όγκους παγκρέατος η επιμέρους κατανομή ήταν ως εξής: 14 (56%) μη λειτουργικοί όγκοι, 8 (32%) ινσουλινώματα, ένα (4%) γαστρίνωμα και 2 (8%) περιστατικά με πολλαπλή νησιδιωμάτωση επί εδάφους MEN1 (92% σποραδική νόσος επί συνόλου παγκρεατικών νεοπλασμάτων). Οι βλάβες απεικονίσθηκαν στο 80% τους με χρήση τομογραφίας (αξονικής και μαγνητικής), και στο 100% τους με χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου, που ήταν και διαγνωστικός σε συνδυασμό με διενέργεια FNA. Από το σύνολο των 25 αυτών περιστατικών, 9 (36%) υπεβλήθησαν σε ουραία παγκρεατεκτομή συν σπληνεκτομή, 4 (16%) σε ουραία παγκρεατεκτομή με διατήρηση του σπληνός, 7 (28%) σε επέμβαση παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής, ένα σε ολική παγκρεατεκτομή, 3 (12%) σε εκπυρήνιση και ένας ασθενής (4%) σε ουραία παγκρεατεκτομή σε συνδυασμό με σπληνεκτομή, νεφρεκτομή, επινεφριδεκτομή και αριστερή κολεκτομή. Η μέση μετεγχειρητική νοσηλεία ήταν 10 ημέρες και στην ιστολογική εξέταση ανεδείχθη κακοήθεια σε 9 ασθενείς φέροντες μη λειτουργικό νευροενδοκρινή όγκο παγκρέατος (36% επί συνόλου των παγκρεατικών όγκων, 64% επί των μη λειτουργικών παγκρεατικών όγκων). Οκτώ ασθενείς (32%) ενεφάνισαν επιπλοκές, κυρίως χαμηλής παροχής παγκρεατικό συρίγγιο, μικρή συλλογή στην κοίτη εκτομής, και σπανιότερα έμφρακτο στον άνω πόλο του σπληνός και μετεγχειρητική αιμορραγία.

Ως προς τους όγκους του πεπτικού σωλήνα, 3 (15%) νεοπλάσματα ήταν λειτουργικά και τα υπόλοιπα 17 (85%) ήταν μη λειτουργικά. Από τα λειτουργικά νεοπλάσματα, το ένα ήταν καλόηθες γαστρίνωμα δωδεκαδακτύλου και τα υπόλοιπα 2 ήταν καρκινοειδή λεπτού εντέρου και ήταν κακοήθους βιολογικής συμπεριφοράς με παρουσία μεταστάσεων. Οι μη λειτουργικοί όγκοι κατενέμοντο ως εξής: 4 (20%) όγκοι στομάχου, 4 (20%) όγκοι λεπτού εντέρου, 3 (15%) σκωληκοειδούς αποφύσεως, 3 (15%) ορθού, 2 (10%) δωδεκαδακτύλου και 2 (10%) οισοφάγου. Οι ασθενείς με νευροενδοκρινή όγκο σκωληκοειδούς ήταν τρεις συνολικά: η μία παρουσιάστηκε με οξεία σκωληκοειδίτιδα λόγω απόφραξης του αυλού του οργάνου από τον όγκο, ενώ οι άλλοι δύο διεγνώσθησαν ως τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια της παθολογοανατομικής εξέτασης στα πλαίσια δεξιάς κολεκτομής. Τυχαίο εύρημα συνολικά απετέλεσαν 4 νεοπλασματα (20%, τα δύο σκωληκοειδούς που προανεφέρθησαν, ένα οισοφάγου και ένα λεπτού εντέρου). Η μέση διάρκεια μετεγχειρητικής νοσηλείας ήταν 12 ημέρες. Συνολικά εμφανίστηκαν επιπλοκές σε 3 ασθενείς (85%): μια διαφυγή σε οισοφαγεκτομή, μια διαφυγή σε σφηνοειδή εκτομή ορθού, και ένα εντεροδερματικό συρίγγιο λεπτού εντέρου. Οκτώ εκ των μη λειτουργικών όγκων (40%) ήταν καλοήθεις κατά την ιστολογική εξέταση, και 9 ήταν κακοήθεις (45%), ενώ δύο ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή και υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση.

Ως προς την ιστολογική ανάλυση των νεοπλασμάτων, 4 (8,9%) περιστατικά ήταν G3 όγκοι υψηλής ιστολογικής κακοηθείας, 8 (17,8%) ήταν ενδιάμεσης κακοηθείας ή G2 και όλα τα υπόλοιπα (33, 73,3%) ήταν G1 (διάμεση τιμή G1). Η τοπική έκταση της νόσου ήταν κυρίως μικρή, με μόνο 3 περιστατικά (6,7%) να χαρακτηρίζονται ως T4, 4 ως T3 (8,9%), 11 ως T2 (24,4%) και 27 (60%) ως T1 (διάμεση τιμή T1). Ως προς την παρουσία νόσου σε τοπικοπεριοχικές λεμφαδενικές ομάδες, θετικές λεμφαδενικές εντοπίσεις αναγνωρίστηκαν σε 11 περιστατικά συνολικά (24,4%), ενώ 34 ασθενείς (75,6%) δεν είχαν λεμφαδενική νόσο (διάμεση τιμή N0). Κατ' αντιστοιχία με το T στάδιο, η μέγιστη διάμετρος των νεοπλασμάτων κυμαινόταν μεταξύ 0,2 και 12 εκατοστών (διάμεση μέγιστη διάμετρος: 1,75 εκατοστά), με τα ινσουλινώματα

να είναι σταθερά μικρά σε μέγεθος και τα λοιπά παγκρεατικά νεοπλάσματα να κυμαίνονται σε μεγάλο βαθμό μεταξύ ενός και τεσσάρων εκατοστών κατά μέγιστη διάμετρο.

## Επίλογος

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος είναι μια ιδιαίτερα ετερόκλητη και αρκετά σπάνια ομάδα νεοπλασμάτων. Αυτές οι δύο ιδιότητες καθιστούν τη μελέτη τους πρόκληση, τόσο για τον εργαστηριακό όσο και για τον κλινικό γιατρό. Η παρουσία κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας σε όλο το σώμα δικαιολογεί τη δυνατότητα για εμφάνιση νευροενδοκρινούς όγκου σε μεγάλη έκταση και ποικιλία οργάνων και ιστών. Η σχετικώς αργή ανάπτυξη τους και η λιγότερο επιθετική φύση τους τους καθιστά δυσδιάγνωστους, όταν αυτοί δε δίνουν κλινικά συμπτώματα ή κάποιο σύνδρομο λόγω της παραγωγής ορμονών ή σεροτονίνης. Η εκσεσημασμένη ιστολογική τους ετερογένεια έχει ως αποτέλεσμα τόσο τη δυσκολία στη σαφή αναγνώριση της προελεύσεώς τους σε περιπτώσεις όγκων αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, όσο και της προγνώσεώς τους. Όγκοι χαμηλής ιστολογικής κακοηθείας μπορεί να περιέχουν συναθροίσεις με επιθετικότερη συμπεριφορά, και ακόμη και στον ίδιο ασθενή μπορεί ο όγκος να αλλάξει κυτταρολογικό προφίλ κατά τη μετάσταση από τη θέση πρώτης εντόπισης στις μεταστατικές εστίες. Ο μικρός αριθμός ασθενών που εμφανίζουν νευροενδοκρινή νεοπλάσματα, καθώς και η διαφορετική βιολογική συμπεριφορά τους αναλόγως του οργάνου και του ιστού προελεύσεως προκαλούν εμπόδια στο σχεδιασμό και την υλοποίηση μελετών προκειμένου να καθοριστούν οι βέλτιστες θεραπευτικές πρακτικές. Τρανό παράδειγμα η μέχρι προσφάτως θεωρούμενη κοινή γνώση πως δεν έχει νόημα η εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας σε ανεγχείρητη μεταστατική νόσο: οι νεώτερες μελέτες, βασισμένες σε ένα πλήθος δείγματος που έχει καταστεί πλέον με την πάροδο του χρόνου επαρκές, αποδεικνύουν πως αυτή η πρακτική που μέχρι πρότινος θεωρείτο άτοπη έχει ουσιαστική και σημαντική επίδραση στην επιβίωση αυτών των ασθενών.

Η σπανιότητα των νευροενδοκρινών όγκων εκ των πραγμάτων καθιστά τις σειρές ασθενών μικρές, ειδικά όταν πρόκειται για μονοκεντρικές καταγραφές, ακόμη και όταν πρόκειται για μεγάλα τριτοβάθμια νοσοκομεία. Η σειρά των ασθενών με νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος που έχουν χειρουργηθεί στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, είναι

μια τέτοια μονοκεντρική τριτοβάθμια σειρά ασθενών. Παρά το περιορισμένο σχετικά πλήθος ασθενών, τα περιγραφικά δεδομένα αυτής της σειράς συμβαδίζουν με τα ποσοστά και τις κατανομές που περιγράφονται σε άλλες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες του χώρου. Είναι σαφής η διαφορά μεταξύ των καλά διαφοροποιημένων λειτουργικών όγκων (λ.χ. γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα) και των μη λειτουργικών όγκων, και του σταδίου της νόσου κατά το οποίο οι ασθενείς αυτοί διεγνώσθησαν και χειρουργήθηκαν.

Από όλα τα ανωτέρω είναι σαφές πως οι νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος είναι μια οντότητα με ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, και ότι υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες και έρευνες πάνω σε αυτούς. Το προσδόκιμο και η επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από τέτοιου είδους όγκους καθορίζεται πρωτίστως από την ικανότητα για χειρουργική τελεία εξαίρεση του συνόλου της νόσου, ενώ η ογκολογική συμπεριφορά τους και η ικανότητά τους για παραγωγή ορμονών και βιολογικά ενεργών αμινών καθιστά απαραίτητη και τη βαθιά έρευνα στις συστηματικές θεραπείες που είναι διαθέσιμες. Είναι σαφές πως οι νευροενδοκρινείς όγκοι απαιτούν αντιμετώπιση σε μεγάλα τριτοβάθμια κέντρα με εμπειρία πάνω σε αυτούς και πάντοτε από ομάδα ειδικών πολλών ειδικοτήτων. Μελλοντικές μελέτες θα μας διαφωτίσουν περισσότερο ως προς τη φύση, αλλά και τη θεραπεία και την πρόγνωση αυτών των νεοπλασιών.

## Βιβλιογραφία

1. Basu B, Sirohi B, and Corrie P (2010). Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 17(1), R75-0.
2. Scalettar BA, Jacobs C, Fulwiler A, PrahL L, Simon A, Hilken L, and Lochner JE (2012). Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol* 72(9), 1181–1195.
3. Kaltsas GA, Besser GM, and Grossman AB (2004). The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25, 458–511.
4. Modlin IM, Oberg K, and Chung DC (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9, 61–72.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, and Theise ND (2010). World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
6. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG, Offerhaus GJ, Lamers CB, and Van Velthuysen ML (2002). Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 33(11), 1126–1132.
7. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, and Nakagawa K, et al (2006). Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 24(1), 70–76.
8. Nikou GC and Angelopoulos TP (2012). Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012, 287825 [8 pages].
9. Lewis MA and Hobday TJ (2012). Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012, 973946 [12 pages].
10. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, Kleinhans H, Yekebas EF, and Izbicki JR (2007). Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors an institutional experience. *Ann Surg* 245(2), 273–281.

11. Wolin EM (2012). The Expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 5(5), 161–168.
12. Patta A and Fakhri M (2011). First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases. *Anticancer Res* 31(3), 975–978.
13. Modlin IM, Shapiro MD, and Kidd M (2004). Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 35(12), 1440–1451.
14. Rosai J (2011). The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 24, S53–S57.
15. Modlin IM and Sandor A (1997). An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79, 813–829.
16. Williams E and Sandler M (1963). The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1(7275), 238–239.
17. Soga J (2009). The term "carcinoid" is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res* 28, 15.
18. Hajdu SJ and Tang P (2008). A note from history: the saga of carcinoid and oat-cell carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 38(4), 414–417.
19. Masson P (1928). Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol* 4, 181–212.
20. Arrigoni MG, Woolner LB, and Bernatz PE (1972). Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64, 413–421.
21. Creutzfeldt W (1996). Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 20(2), 126–131.
22. Chang S, Choi D, Lee SJ, Lee WJ, Park MH, Kim SW, Lee DK, and Jang KT (2007). Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics* 27(6), 1667–1679.
23. Vinik A, Feliberti E, and Perry RR (2000). Carcinoid Tumors. [Updated 2014 Aug 1], In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al, editors. *Endotext*

[Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279162/>].

24. Pusceddu S, Catena L, Valente M, Buzzoni R, Formisano B, Del Vecchio M, Ducceschi M, Tavecchio L, Fabbri A, and Bajetta E (2010). Long-term follow up of patients affected by pulmonary carcinoid at the Istituto Nazionale Tumori of Milan: a retrospective analysis. *J Thorac Dis* 2(1), 16–20.
25. Axiotis CA (2002). The neuroendocrine lung. In: Li Volsi V, Asa SL, editors. *Endocrine Pathology*. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 261–296.
26. Kloppel G (2011). Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 18(Suppl 1), S1–16.
27. Travis WD (2004). The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
28. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, and Yao JC (2014). Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120(18), 2814–2823.
29. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, and Giordano T, et al (2015). Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 13(1), 78–108.
30. Bosman FT, Carneim F, Hruban RH, and Theise ND (2010). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2010.
31. Farrell JM, Pang JC, Kim GE, and Tabatabai ZL (2014). Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol* 122(10), 770–778.
32. Medscape reference [online]. available at <http://emedicine.medscape.com/article/2500010-overview>.



33. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligorska-Stachura J, Baczyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, and Ruchala M (2015). Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(3), 176–183.
34. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, and Perren A (2017). Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer* 24(9), R315-334.
35. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, and Libroia A, et al (2001). Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12), 5658–5671.
36. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, Schulick RD, Tang LH, Wolfgang CL, and Choti MA, et al (2011). DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331, 1199–1203.
37. Bousquet C, Lasfargues C, Chalabi M, Billah SM, Susini C, Vezzosi D, Caron P, and Pyronnet S (2012). Clinical review: current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 97(3), 727–737.
38. Speisky D, Duces A, Bieche I, Rebours V, Hammel P, Sauvanet A, Richard S, Bedossa P, Vidaud M, and Murat A, et al (2012). Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel–Lindau patients. *Clin Cancer Res* 18(10), 2838–2849.
39. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34:300–13.
40. Chan ES, Alexander J, Swanson PE, et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2012;36:737–43.

41. Graham RP, Shrestha B, Caron BL, et al. Islet-1 is a sensitive but not entirely specific marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:399–405.
42. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:626–32.
43. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010;39:713–34.
44. Uccella S, Sessa F, La Rosa S. Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(Suppl 1):113–27.
45. Kim JY, Kim KS, Kim KJ, et al. Non-L-cell immunophenotype and large tumor size in rectal neuroendocrine tumors are associated with aggressive clinical behavior and worse prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015;39:632–43.
46. Tsolakis AV, Grimelius L, Granerus G, et al. Histidine decarboxylase and urinary methylimidazoleacetic acid in gastric neuroendocrine cells and tumours. *World J Gastroenterol* 2015;21:13240–9.
47. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, and Suster S (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39, 707–712.
48. La Rosa S, Marando A, Sessa F, and Capella C (2012). Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers (Basel)* 4(1), 11–30.
49. Taal BG and Visser O (2004). Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80(Suppl 1), 3–7.
50. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, and Solcia E (1996). Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 20(2), 168–172.

51. Vinik A and Chaya C (2016). Clinical presentation and diagnosis of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 30(1), 21–48.
52. Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society, October 10-11, 2014, Nashville, Tennessee *Pancreas journal*, Volume 44, Issue 2; 2015 347–362.
53. Boyce M and Thomsen L (2015). Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol* 50(5), 550–559.
54. Avcu S, Özen Ö, Bulut MD, and Bora A (2009). Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: a case report with radiological findings. *N Am J Med Sci* 1(6), 305–308.
55. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, and Kramer MR (2001). Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 119(6), 1647–1651.
56. Kulke MH (2013). Are neuroendocrine tumors going mainstream? *J Clin Oncol* 31(4), 404–405.
57. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, and Fishman EK (2004). Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 182, 559–567.
58. Goede AC, Caplin ME, and Winslet MC (2003). Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 90, 1317–1322.
59. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, Anderwald CH, Scheuba C, Niederle B, Gessl A, Luger A, Krebs M, and Koporek O (2015). Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83(10), 67–71.
60. Yang R-H and Chu Y-K (2015). Zollinger-Ellison syndrome: revelation of the gastrinoma triangle. *Radiol Case Rep* 10(1), 827. <https://doi.org/10.2484/rcr.v10i1.827>.

61. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Marinou K, Safioleas M, and Karamanolis D (2005). Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 52(66), 1668–1676.
62. Mortenson M and Bold RJ (2002). Symptomatic pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPoma). *Int J Gastrointest Cancer* 32(2–3), 153–156.
63. Doherty GM (2005). Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(5), 807–817.
64. Alvite-Canosa M, Alonso-Fernández L, Seoane-López M, Pérez-Grobas J, Berdeal-Díaz M, Carral-Freire M, Bouzon-Alejandro A, Gomez-Dovigo A, and Aguirrezabalaga-Gonzalez J, et al (2011). Benign pancreatic vipoma. *Rev Esp Enferm Dig* 103(4), 224–225.
65. Verner JV and Morrison AB (1958). Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 25(3), 374–380.
66. Levy-Bohbot N, Merlise C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thieffin G, and Cadiot G (2004). Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 28(11), 1075–1081.
67. Castro PG, de Leon AM, Trancon JG, Martinez PA, Alvarez Perez JA, Fernandez Fernandez JC, Garcia Bernardo CM, Serra LB, and Gonzalez Gonzales JJ (2011). Glucagonoma syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 5, 402. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-402>.
68. Soga J and Yakuwa Y (1999). Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 18, 13–22.
69. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, and Solcia E (1993). Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104, 994–1006.

70. Sitaraman SV and Goldfinger SE (2008). Clinical features of the primary carcinoid tumors. In: Tannabe KK, Whitcomb DC, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2008.
71. Griniatsos J and Michail O (2010). Appendiceal neuroendocrine tumors: recent insights and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol* 2(4), 192–196.
72. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plockinger U, and Salazar R, et al (2012). ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 95(2), 135–156.
73. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557–77.
74. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, Thaler H, Guillem J, Paty P, and Cohen AM, et al (2004). Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon rectum* 47, 163–169.
75. Nojima H, Seike K, Kosugi C, Shida T, Koda K, Oda K, Kamata S, Ishikura H, and Miyazaki M (2010). Advanced moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the rectum with favorable prognosis by postoperative chemoradiation. *World J Surg Oncol* 8, 29.
76. Lips CJ, Lentjes EG, and Hoppener JW (2003). The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 40(Pt 6), 612–627.
77. Robertson JIS (1990). Carcinoid syndrome and serotonin: therapeutic effects of ketanserin. *Cardiovasc Drugs Ther* 4(1), 53–58.
78. Gustafsson BI, Tommeras K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, Fossmark R, Bakke I, Syversen U, and Waldum H (2005). Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 111, 1517–1522.

79. Rajamannan NM, Caplice N, Anthikad F, Sebo TJ, Orszulak TA, Edwards WD, Tajik J, and Schwartz RS (2001). Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis* 10(6), 827–831.
80. de Vries H, Verschueren RC, Willemse PH, Kema IP, and de Vries EG (2002). Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 28, 11–25.
81. Graham GW, Unger BP, and Coursin DB (2000). Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin* 38(4), 31–67.
82. Castiello RJ and Lynch PJ (1972). Pellagra and the carcinoid syndrome. *Arch Dermatol* 105(4), 574–577.
83. Zuetenhorst JM and Taal BG (2005). Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist* 10(2), 123–131.
84. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, Hanna S, Poitras P, Rayson D, and Reid R, et al (2006). Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 13(2), 67–76.
85. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, and Oberg K (1997). Carcinoid tumors: an analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 8, 685–690.
86. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, and Lewington V, et al (2012). Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 61, 6–32.
87. Dobson R, Valle JW, Burgess MI, et al. Variation in cardiac screening and management of carcinoid heart disease in the UK and Republic of Ireland. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27:741–746.
88. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2189–2196.

89. Satya Prakash MVS Perioperative management of carcinoid syndrome - an anaesthesiologist's perspective. *J Anesth Clin Res.* 2016;7: 663.
90. Akerstrom G, Makridis C, and Johansson H (1991). Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumours. *Acta Oncol* 30, 547–553.
91. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple- phase protocol. *J Nucl Med* 2011;52:697e704.
92. Schueller G, Schima W, Schueller-Weidekamm C et al. Multidetector CT of pancreas: effects of contrast material flow rate and individualized scan delay on enhancement of pancreas and tumor contrast. *Radiology* 2006;241:441e8.
93. Sundin A, Wills M, Rockall A. Radiological imaging: computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Front Horm Res* 2015;44:58e72.
94. Masselli G, Poletini E, Casciani E, et al. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009;251:743e50.
95. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781e93.
96. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157e76.
97. Koopmans KP, Neels ON, Kema IPe t al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:199e213.
98. de Herder WW and Lamberts SW (2002). Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 14, 53–57.
99. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, 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;20:716e31.
100. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:72e9.
  101. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508e18.
  102. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010;51:875e82.
  103. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga- DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008;112:2447e55.
  104. Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med* 2014;55:1811e7.
  105. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:858e64.
  106. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1489e95.
  107. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPAPET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431e8.



108. Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE and <sup>18</sup>F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:765e70.
109. Korner M, Christ E, Wild D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:158.
110. Korner M, Stockli M, Waser B et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007;48:736e43.
111. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005;28:132e6.
112. Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16436e41.
113. Wadas TJ, Eiblmaier M, Zheleznyak A, et al. Preparation and biological evaluation of <sup>64</sup>Cu-CB-TE2A-sst2-ANT, a somatostatin antagonist for PET imaging of somatostatin receptor-positive tumors. *J Nucl Med* 2008;49:1819e27.
114. Cescato R, Waser B, Fani M, et al. Evaluation of <sup>177</sup>Lu-DOTA-sst2 antagonist versus <sup>177</sup>Lu-DOTA-sst2 agonist binding in human cancers in vitro. *J Nucl Med* 2011;52:1886e90.
115. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412e7.
116. Cescato R, Erchegyi J, Waser B et al. Design and in vitro characterization of highly sst2-selective somatostatin antagonists suitable for radio targeting. *J Med Chem* 2008;51:4030e7.
117. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55:1248e52.

118. de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, et al. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R105e20.
119. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:737e45.
120. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep* 2005;7:307e11.
121. Faivre S, Ronot M, Dreyer C, et al. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: the experience of sunitinib. *Target Oncol* 2012;7:127e33.
122. Thompson GB, Avan Heerden J, Martin JK, and Carney JA (1985). Carcinoid tumours of the gastrointestinal tract: presentation, management and prognosis. *Surgery* 98, 1054–1063.
123. Vollbrecht C, Werner R, Walter RFH, Christoph DC, Heukamp LC, Peifer M, Hirsch B, Burbat L, Mairinger T, and Schmid KW, et al (2015). Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer* 113, 1704–1711.
124. Kressel HY (1988). Strategies for magnetic resonance imaging of focal liver disease. *Radiol Clin North Am* 26, 607–615.
125. Kapoor R, Bhattacharyya T, Gupta R, Mittal BR, and Kalra N (2014). A systematic review of management of neuroendocrine tumors: an experience from a tertiary care centre from India. *Clin Cancer Investig J* 3, 363–372.
126. Kulke MH (2007). Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 21(3), 433–455 vii-viii.
127. Chou WC, Chen JS, Hung YS, Hsu JT, Chen TC, Sun CF, Lu CH, and Hwang TL (2014). Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response

- in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 34(10), 5661–5669.
128. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, and Bombardieri E (2001). Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12(Suppl 2), S69–72.
  129. Tian T, Gao J, Li N et al. Circulating Chromogranin A as A Marker for Monitoring Clinical Response in Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *PLoS One*. 2016 May 9;11(5):e0154679. doi: 10.1371/journal.pone.0154679.
  130. Ardill JES and Eriksson B (2003). The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 10, 459–462.
  131. Panarelli N, Tyryshkin K, Wong J et al. Evaluating gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through microRNA sequencing, *Endocrine-Related Cancer* 2019;26(1), 47-57.
  132. Malczewska A, Kidd M, Matar S et al. A Comprehensive Assessment of the Role of miRNAs as Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2018;107:73-90.
  133. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74–87.
  134. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto, F et al. Type I gastric carcinoids a prospective study on endoscopic management and recurrence rate, 95, (2012) 207–213
  135. Borch K., Ahrén B., Ahlman H et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann. Surg.* 2005;242, 64–73.
  136. Howe J, Cardona K, Fraker D. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46:715–731.

137. Makhoulouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*. 1999;85:1241–1249.
138. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, et al. Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: biological behavior and surgical management. *Arch Surg*. 2009;144:527–531.
139. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT, et al. Incidence and mortality of carcinoids of the colon: data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer*. 1992;69:2400–2405.
140. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:88–97.
141. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen MF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1975–83.
142. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335–42.
143. Shirozu K, Isomoto H, Kakegawa T, Morimatsu M. Treatment of rectal carcinoid tumors. *Am J Surg*. 1990;160: 262–265.
144. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1735– 1743.
145. Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg*. 2008;143:471–475.
146. Hye-Won Park, Byeon J, Park YS, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:143–149.
147. McDermott FD, Heeney A, Courtney D, Mohan H, Winter D. Rectal carcinoids: a systematic review. *Surg Endosc* 2014;28:2020–6.

148. Li P, Wu F, Zhao H, Dou L, Wang Y, Guo C, et al. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:13331–8.
149. Scherübl H, Streller B, Stabenow R et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol* 2013;19:9012–9.
150. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a SEER analysis. *J Cancer* 2012;3:292–302.
151. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “Carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
152. Moon CM, Huh KC, Jung SA, Park DI, Kim WH, Jung HM, et al. Long-term clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors according to the pathologic status after initial endoscopic resection: A KASID multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1276–85.
153. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29–37.
154. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, et al. Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:977–90.
155. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776–83. discussion 783–775.
156. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3129–36.

157. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3657–65.
158. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2018 Oct 23. pii: S0039-6060(18)30650-0. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.006. [Epub ahead of print]
159. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, Ellis LM, Benedetti JK, Bergsland EK, and Hobday TJ, et al (2011). Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting. *JCO* 29(7), 934–943.
160. Oberg KE (2012). The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24(4), 282–293.
161. Basuroy Ron, Srirajaskanthan Rajaventhana, and Ramage John K (2012). A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases. *Int J Hepatol* 2012, 819193 [13 pages].
162. Haring TR, Nguyen NTN, Goss JA, and O'Mahony CA (2011). Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011, 154541.
163. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Korner M, and Rindi G, et al (2008). Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors—well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87(1), 8–19.
164. Faggiano A, Lo Calzo F, Pizza G, Modica R, and Colao A (2017). The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opin Drug Saf* 20, 1–13.
165. Harris AG (1994). Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 35(3 Suppl), S1–S4.

166. Yao JC, Lagunes DR, and Kulke MH (2013). Targeted Therapies in neuroendocrine tumors (NET): clinical trial challenges and lessons learned. *Oncologist* 18(5), 525–532.
167. Kwekkeboom DJ and Krenning EP (2016). Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 30(1), 179–191.
168. Delbeke D and Graham MM (2013). Joint guidance on peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 54(5), 663.
169. Lopera Sierra M, Kwekkeboom D, Mariani MF, Bodei L, Santoro P, and Krenning EP (2014). 1165TiP NETTER-1: first pivotal phase III study evaluating 177lu-dotatate in midgut neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 25(Suppl. 4), iv405. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu345.34>.
170. Oberg K, Funa K, and Alm G (1983). Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 309(3), 129–133.
171. Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, Verschueren RC, Kema IP, de Bruijn HW, Postmus PE, Sleijfer DT, and de Vries EG (1992). Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* 66(5), 850–855.
172. Kölby L, Persson G, Franzén S, and Ahren B (2003). Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 90(6), 687–693.
173. Arnold R, Rinke A, Kose KJ, Muller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, and Moll R, et al (2005). Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(8), 761–771.
174. Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, and Caplin M (2014). Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 34(11), 6601–6607.

175. Chan J and Kulke M (2014). Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 15(3), 365–379.
176. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, and Wolin EM, et al (2011). Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT 2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378, 2005–2012.
177. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, and de Vries EG, et al (2011). Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364, 514–523.
178. Liu E, Marincola P, and Öberg K (2013). Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest findings and interpretations. *Therap Adv Gastroenterol* 6(5), 412–419.
179. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, Pommier RF, Raderer M, Tomasek J, Lahner H, Valle JW, Voi M, and Bubuteishvili-Pacaud L, et al (2016). Efficacy and safety of everolimus in advanced, progressive, nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal (GI) tract and unknown primary: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-4 trial. *J Clin Oncol* 34(Suppl. 4), 315. [https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.4\\_suppl.315](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.315).
180. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, and Huang X, et al (2008). Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 26, 3403–3410.
181. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, and Vinik A, et al (2011). Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364, 501–513.
182. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, and Ajani JA (2008). Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 26, 1316–1323.



183. Eads JR and Meropol NJ (2012). A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors. *Oncologist* 17(3), 326–338.
184. Kvols LK and Buck M (1987). Chemotherapy of endocrine malignancies: a review. *Semin Oncol* 14, 343–353.
185. Strosberg JR (2014). Systemic treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS): current approaches and future options. *Endocr Pract* 20(2), 167–175.
186. Moertel CG, Hanley JA, and Johnson LA (1980). Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 303, 1189–1194.
187. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, and Klaassen D (1992). Streptozocin- doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 326, 519–523.
188. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, and Yao JC (2004). Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22, 4762–4771.
189. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, and Haller DG (2001). Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 12(8), 1139–1143.
190. Moody CL and Wheelhouse RT (2014). The Medicinal Chemistry of Imidazotetrazine Prodrugs. *Pharmaceuticals (Basel)* 7(7), 797–838.
191. Sharma J, Duque M, and Wasif Saif M (2013). Emerging therapies and latest development in the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumors: an update for clinicians. *Therap Adv Gastroenterol* 6(6), 474–490.
192. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, and Kvols L (2011). First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117(2), 268–275.

193. Kotteas EA, Syrigos KN, and Wasif Saif M (2016). Profile of capecitabine/temozolomide combination in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors. *Onco Targets Ther* 9, 699–704.
194. D'Alpino Peixoto R, Noonan KL, Pavlovich P, Kennecke HF, and Lim HJ (2014). Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs. *J Gastrointest Oncol* 5(4), 247–252.
195. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, Lausi PO, and Oliaro A (2015). Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 7(S2), S163–S171.
196. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK, and North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) (2010). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 39(6), 799–800.
197. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, O'Reilly E, Dhall D, Jih L, Basturk O, Allen PJ, and Klimstra DS (2016). Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res* 22(4), 1011–1017.
198. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, and Rubin J (1991). Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68, 227–232.
199. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, and Schlumberger M, et al (1999). Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 81, 1351–1355.
200. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, and Oberg K (2011). Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly

differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 11, 4617–4622.

201. Oronsky B, Scicinski J, Ning S, Peehl D, Oronsky A, Cabrales P, Bednarski M, and Knox S (2016). Rockets, radiosensitizers, and RRx-001: an origin story part I. *Discov Med* 21(115), 173–180.
202. Carter CA, Schmitz B, Peterson PG, Quinn M, Degesys A, Jenkins J, Oronsky B, Scicinski J, Caroen S, and Reid TR, et al (2016). Immune reactivity and pseudoprogression or tumor flare in a serially biopsied neuroendocrine patient treated with the epigenetic agent RRx-001. *Case Rep Oncol* 9(1), 164–170.
203. Carter CA, Oronsky B, Caroen S, Scicinski J, Degesys A, Cabrales P, Reid TR, and Brzezniak C (2016). Partial response in an RRx-001–primed patient with refractory small-cell lung cancer after a third introduction of platinum doublets. *Case Rep Oncol* 9, 285–289.
204. Carter CA, Degesys A, Oronsky B, Scicinski J, Caroen SZ, Oronsky AL, Reid T, Cabrales P, and Roswarski J (2015). Flushing out carcinoid syndrome: beneficial effect of the anticancer epigenetic agent RRx-001 in a patient with a treatment-refractory neuroendocrine tumor. *Case Rep Oncol* 8(3), 461–465.