



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»**

**«Μελέτη ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους: η  
εμπειρία πολυδύναμων, εξειδικευμένων ιατρείων στην  
Ελλάδα»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΟΛΓΑ Γ. ΠΑΠΑΛΟΥ, ΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

**Στοιχεία Διατριβής:**

**Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής :** 16.06.2014

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής :** 01.12.2014

**Ημερομηνία ορισμού θέματος :** 06.03.2015

**Ημερομηνία κατάθεσης 1<sup>ης</sup> Προόδου Διατριβής :** 16.06.2017

**Ημερομηνία κατάθεσης 2<sup>ης</sup> Προόδου Διατριβής:** 24.06.2019

**Ημερομηνία κατάθεσης 3<sup>ης</sup> Προόδου Διατριβής:** 22.06.2020

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής:** 22.06.2020

**Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

**Ευανθία Διαμάντη – Κανδαράκη**, Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπουσα)

**Παρασκευή Ρούσσου**, Καθηγήτρια Παθολογίας – Αιματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Μελπομένη Πέππα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

**Ευανθία Διαμάντη – Κανδαράκη**, Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας

**Παρασκευή Ρούσσου**, Καθηγήτρια Παθολογίας – Αιματολογίας

**Μελπομένη Πέππα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

**Κουτσιλιέρης Μιχαήλ**, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

**Καλτσάς Γρηγόριος**, Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας

**Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**, Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

**Κασσή Ευανθία**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας


ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

*Στις δασκάλες μου..*

**“I advance for as long as forever is”**

**Dylan Thomas, Twenty-four years**

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

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



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....</b>	<b>8</b>
<b>B. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ.....</b>	<b>10</b>
<b>Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>15</b>
I. ΟΡΙΣΜΟΣ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	
II. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ & ΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	
III. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	
IV. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	
V. ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	
VI. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	
VII. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	
<b>Δ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>130</b>
I. ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	
II. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ	
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	
<b>Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....</b>	<b>154</b>
<b>ΣΤ. ABSTRACT.....</b>	<b>157</b>
<b>Ζ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>161</b>

## Α. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

---

---

---



Μέσα από αυτές τις λίγες παραγράφους και πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτής της διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν και έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας και Διαμάντη-Κανδαράκη, επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής, η οποία κατ' αρχάς μου έδωσε την ευκαιρία και στη συνέχεια με καθοδήγησε καθοριστικά σε κάθε βήμα αυτής της επίπονης διαδικασίας. Την ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου για τον χρόνο της, την αμέριστη στήριξη της και το μεράκι της να με εισαγάγει στα «δαιδαλώδη και συναρπαστικά μονοπάτια» της Ενδοκρινολογίας και της επιστημονικής αναζήτησης.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Σωτηρία». Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Γεώργιο Νίκου, επικεφαλής του Ιατρείου Νευροενδοκρινών Όγκων, καθώς και τον κ. Φίλιππο Καλδρυμίδα, οι οποίοι με βοήθησαν από την πρώτη κιόλας στιγμή και μου έδωσαν τη δυνατότητα να ασχοληθώ εις βάθος με αυτό το ιδιαίτερα ενδιαφέρον πεδίο της Ενδοκρινολογίας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να απευθύνω στις Καθηγήτριες της Ιατρικής Σχολής κ. Παρασκευή Ρούσσου και Μελπομένη Πέππα, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τον ενθουσιασμό τους, την καταλυτική τους παρουσία και την συνεχή υποστήριξη που μου έδειξαν.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αφιερωμένη στις δασκάλες που ξεχώρισα από την παιδική μου ηλικία μέχρι και σήμερα. Ξεκινώντας από τη σημαντικότερη όλων, τη μητέρα μου, οι γυναίκες αυτές, συνολικά, όχι μόνο μου έδωσαν όλα τα απαραίτητα γνωστικά και επιστημονικά εφόδια, αλλά και διαμόρφωσαν καταλυτικά τον χαρακτήρα και το ήθος μου, ώστε να βρίσκομαι σήμερα στην ευχάριστη θέση να ολοκληρώνω τη διδακτορική μου διατριβή.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου: τη μητέρα μου, τη γιαγιά μου, την αδερφή μου και τον Δημήτρη, οι οποίοι όλο αυτό το διάστημα δεν έπαψαν να με στηρίζουν και να με ωθούν να δίνω καθημερινά τον καλύτερο μου εαυτό.

## **Β. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ**



### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ- ΣΠΟΥΔΕΣ

---

- 11.2014 - έως τώρα** Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2006 - 2012** Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Βαθμός Πτυχίου: 7.93/10 (Λίαν Καλώς)

### ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

---

- 08.2017 – έως τώρα** Συνεργάτης Ιατρός, Τμήμα Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ», Αθήνα
- 09.2014 - 05.2017** Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΓΝΑ «Η Ελπίς», Αθήνα (βασικό κομμάτι για ειδικότητα Ενδοκρινολογίας)
- 01.2014 - 06.2014** Κλινικός συνεργάτης στην Ενδοκρινολογική Μονάδα της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 12.2012 - 12.2013** Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου , Π.Ι. Μακρυχωρίου-Κέντρο Υγείας Παλαμά (Καρδίτσα), με εξάμηνη απόσπαση στο Κέντρο Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας.

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

---

- 03.2020** **Papalou O**, Peppas M, Kandaraki EA, Diamanti-Kandaraki E, Nikou GC, “**The Diagnostic Value of Chromogranin A in Neuroendocrine Neoplasms is Potentiated by Clinical Factors and Inflammatory Markers**”, Endocrines 2020, 1(1), 1-12;
- Fabio Facchinetti , Marialuisa Appetecchia , Cesare Aragona , Arturo Bevilacqua , Maria Salome Bezerra Espinola, Mariano Bizzarri , Rosario D'Anna , Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandaraki , Imelda Hernández Marín, Zdravko A Kamenov, Eleni Kandaraki , Antonio Simone Laganà, Giovanni Monastera, Mario

- 03.2020 Montanino Oliva, John E Nestler, Francesco Orio, Ali Cenk Ozay, **Olga Papalou**, Lali Pkhaladze, Giusy Porcaro, Nikos Prapas, Christophe O Soulage, Annarita Stringaro, Artur Wdowiak, Vittorio Unfer, **"Experts' Opinion on Inositols in Treating Polycystic Ovary Syndrome and Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: A Further Help for Human Reproduction and Beyond"**, Expert Opin Drug Metab Toxicol, 1-20 2020 Mar 19
- 09.2019 Diamanti-Kandarakis E, **Papalou O**, Kandaraki EA **"The Role of Androgen Excess on Insulin Sensitivity in Women"** Front Horm Res. 2019;53:50-64.
- 06.2019 Papadakis G, Kandaraki EA, Tseniklidi E, **Papalou O**, Diamanti-Kandarakis E **"Polycystic Ovary Syndrome and NC-CAH: Distinct Characteristics and Common Findings. A Systematic Review"** Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jun 19;10:388
- 08.2019 Diamanti-Kandarakis E, Duntas L, Kanakis GA, Kandaraki E, Karavitaki N, Kassi E, Livadas S, Mastorakos G, Migdalis I, Miras AD, Nader S, **Papalou O**, Poladian R, Popovic V, Rachoń D, Tigas S, Tsigos C, Tsilchorozidou T, Tzotzas T, Bargiota A, Pfeifer M, **"DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Drug-induced endocrinopathies and diabetes: a combo-endocrinology overview"** Eur J Endocrinol. 2019 Aug 1;181(2):R73-R105.
- 03.2019 **Papalou O**, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandarakis E **"Endocrine Disrupting Chemicals: An Occult Mediator of Metabolic Disease"**. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Mar 1;10:112.
- 12.2017 Papadakis G, Kandaraki E, **Papalou O**, Vryonidou A, Diamanti-Kandarakis E **"Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights."** Minerva Endocrinol. 2017 Dec;42(4):340-355.
- 01.2017 **Papalou O**, Diamanti-Kandarakis E **"The role of stress in PCOS"** Expert Rev Endocrinol Metab. 2017 Jan;12(1):87-95.
- 02.2017 Diamanti-Kandarakis E, **Papalou O**, Kandaraki E, Kassi G **"Mechanisms in Endocrinology: Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women"** Eur J Endocrinol 2016 Sep 27
- 01.2016 **Papalou O**, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E., **"Oxidative stress in Polycystic Ovary Syndrome"** Curr Pharm Des 2016;22(18):2709-22
- 01.2015 **Papalou O**, Livadas S, Karachalios A, Tolia N, Kokkoris P, Tripolitakis K, Diamanti-Kandarakis E **"White blood cell levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia"** Hormones(Athens) 2015 Jan-Mar;14(1):91-100

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

---

- Παρουσιάσεις  
Προφορικές  
Ανακοινώσεις**
- 2019 : Ημερίδα ΟΜΙΛΟΥ ΥΓΕΙΑ « ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΗΜΕΡΑ ΥΓΕΙΑΣ: Η Ενδοκρινολογία είναι εδώ»**
- «Η Συνεχής Καταγραφή Γλυκόζης (CGM) στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη»
- 2018 : 20<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Barcelona**
- “Unraveling the incidence and clinical patterns of neuroendocrine neoplasms in Greece, through the experience of multipotent, specialized clinical centers” O. Papalou, G. Nikou, E. Kandaraki, G. Papadakis, E. Diamanti-Kandarakis
- “ The combination of cardiovascular risk factors in PCOS and the risk for cardiovascular disease events” G. Papadakis, E. Kandaraki, O. Papalou , A. Vryonidou, E. Diamanti-Kandarakis
- “ Nonclassical congenital adrenal hyperplasia in a young patient with Type 1a Glycogen storage disease: is there a novel link between glucose metabolism and adrenal steroidogenesis?” E. Kandaraki, O. Papalou, S. Ntourakis, P. Konstantoulakis, E. Diamanti-Kandarakis
- 2017: 43<sup>o</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα**
- «Κλινική Περίπτωση: Σύνδρομο Castleman» Παπαλού Ο., Χατζηανέστη Ε., Σπετσιέρης Ν., Σακελλαρίου Α., Δημόπουλος Ι., Μαράκης Ι., Θεμελή Σ., Παυλίδη Ζ., Συρίγος Δ., Παπαλιμναίου Β., Ζαχαριάδου Ζ., Σμυρνής Α., Παπουτσάς Δ.
- 2015: 42<sup>o</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Θεσσαλονίκη**
- «Μελέτη ασθενών με Νευροενδοκρινείς Όγκους: εμπειρία από εξειδικευμένα ιατρεία στην Ελλάδα» Παπαλού Ο., Κανδαράκη Ε., Τόλια Ν., Νίκου Γ., Καλδρυμίδης Φ., Διαμάντη-Κανδαράκη Ε.
- 2013: «Ημέρες παθολογίας 2013», Αθήνα**
- «Λευκοκυττάρωση σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών: άμεση και έμμεση σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερανδρογοναιμία » Παπαλού Ο., Σ. Λιβαδάς, Α. Καραχάλιος, Ν. Μπενετάτος, Γ. Μπούτζιος, Π. Κόκκορης, Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη
- 2013: 40<sup>o</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα**
- « Λευκοκυττάρωση σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών: άμεση και έμμεση σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερανδρογοναιμία» Παπαλού Ο., Σ. Λιβαδάς, Α. Καραχάλιος, Ν. Μπενετάτος,

Γ. Μπούτζιος, Π. Κόκκορης, Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη

Γραπτές  
Ανακοινώσεις

**2013: The Endocrine Society's 95<sup>th</sup> Annual Meeting of EXPO, San Francisco**

**“White blood cell levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia”** Papalou O., Livadas S., Karachalios A, Benetatos N., Boutzios G., Diamanti-Kandarakis E.

**2013: 15<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Copenhagen**

**“White blood cell levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia”** Papalou O., Livadas S., Karachalios A, Benetatos N., Boutzios G., Diamanti-Kandarakis E.

## Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

---

---

## I. ΟΡΙΣΜΟΣ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

---

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα αντιπροσωπεύουν μία ιστολογικά και βιολογικά ετερογενή ομάδα νεοπλασιών που μπορούν να αναπτυχθούν κατά μήκος ολόκληρου του ανθρώπινου οργανισμού. Χαρακτηρίζονται από τη μοναδική τους ικανότητα να εκφράζουν, να παράγουν, να αποθηκεύουν και να εκκρίνουν πεπτίδια ή βιολογικά ενεργείς αμίνες. Ωστόσο, η βιολογική τους συμπεριφορά μπορεί να ποικίλει σημαντικά, όσον αφορά τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά, τον ρυθμό πολλαπλασιασμού, την έκκριση ορμονών, το μοριακό τους προφίλ και την κλινική τους επιθετικότητα. Παρά την πεποίθηση που επικρατούσε έως τώρα ότι οι όγκοι αυτοί έχουν βραδεία εξέλιξη, πλέον είναι βέβαιο ότι, αν όχι όλοι, οι περισσότεροι από αυτούς ακολουθούν μια αποκλειστικά κακοήθη πορεία. Όλα τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με τη συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων που παρατηρείται παγκοσμίως τα τελευταία έτη, καθιστούν επιτακτική τη συστηματική και εις βάθος μελέτη τους.

### **ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΔΙΑΧΥΤΟ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα (neuroendocrine neoplasms – NENs) μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο του ανθρώπινου σώματος, με κυριότερα τον γαστρεντερικό σωλήνα, το πάγκρεας και τους πνεύμονες (1). Ο όρος «νευροενδοκρινής» που χαρακτηρίζει τα ιδιόμορφα κύτταρα των NENs, οφείλεται στις νευρο- και ενδοκρινικές τους ιδιότητες. Συγκεκριμένα, στο κυτταρόπλασμά τους εντοπίζονται πυκνά, εκκριτικά κοκκία, όπως εκείνα που ανευρίσκουμε στους σεροτονινεργικούς νευρώνες, ενώ, παράλληλα, έχουν την ικανότητα να συνθέτουν και να εκκρίνουν βιογενείς αμίνες(2).

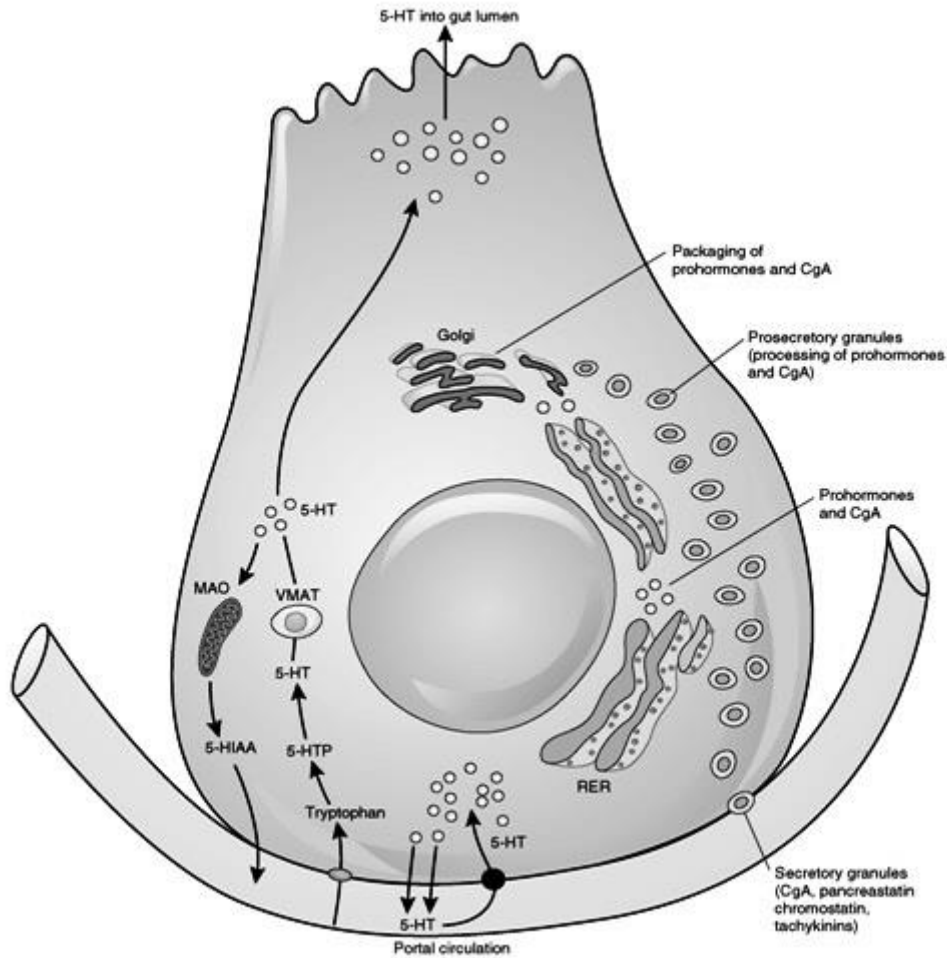


ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Τα NENs προέρχονται από το Διάχυτο Νευροενδοκρινικό Σύστημα (ΔΕΣ), το οποίο αποτελείται από νευροενδοκρινή κύτταρα διάχυτα διασκορπισμένα στο ανθρώπινο σώμα, είτε οργανωμένα σε διακριτές αθροίσεις κυττάρων, όπως τα νευροεπιθηλιακά σωματίδια του βρογχικού δένδρου ή τα νησίδια του Langerhans στο πάγκρεας, είτε μεμονωμένα(3). Εμβρυολογικά, θεωρούνται επιθηλιακής ή νευροεξωδερματικής αρχής. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα επιθηλιακής προέλευσης εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα, στους βρόγχους, το θυρεοειδή αδένα, τους παραθυρεοειδείς και τα νησίδια του παγκρέατος. Αντίθετα, τα νευροενδοκρινικά κύτταρα νευροεξωδερματικής προέλευσης αποικίζουν τα παραγάγγλια και την οσφρητική μεμβράνη(4).

Η πρώτη περιγραφή του ΔΕΣ πραγματοποιήθηκε το 1870 από τον Haidenhain, ο οποίος περιέγραψε την παρουσία χρωμαφινικών κυττάρων στον γαστρεντερικό σωλήνα. Λίγα χρόνια αργότερα, ο Nikolai Kulchitsky (1897) αναγνώρισε στον εντερικό βλεννογόνο την παρουσία κυττάρων, που εμφάνιζαν διαφορετική πολικότητα από τα βλενοπαραγωγά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά ονομάστηκαν λίγα χρόνια μετά από τον Ciaccio (1906) εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και αποτελούν τα κυριότερα νευροενδοκρινή κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα (Εικόνα 1)(5). Το 1938, εισάγεται για πρώτη φορά από τον παθολογοανατόμο Friedrich Feyrter η έννοια του ΔΕΣ, ενώ, λίγα χρόνια μετά, σε έρευνες του ίδιου (1946), αλλά και του Frohlich (1949), περιγράφονται παρόμοια κύτταρα με νευροενδοκρινείς ιδιότητες στο βρογχικό δένδρο, που θεωρήθηκαν ότι αποτελούν μέρος του ΔΕΣ και επιβεβαίωσαν τη θεωρία του(6).

Με το πέρασμα των χρόνων, ο κατάλογος των κυττάρων του ΔΕΣ αυξήθηκε σημαντικά. Για παράδειγμα, το 1960, μελέτες περιέγραψαν τις ενδοκρινικές ιδιότητες διαυγών κυττάρων του θυρεοειδούς αδένα, τα οποία ήταν υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση της καλσιτονίνης και τα οποία στη συνέχεια μετονομάστηκαν σε κύτταρα C (C cells)(7). Επιπρόσθετα, το 1969, διαπιστώθηκε ότι τα νευροενδοκρινή κύτταρα μπορούν να συνθέτουν και να αποθηκεύουν κατεχολαμίνες, μέσω της ικανότητας τους να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν τα πρόδρομα μόρια τους, 3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA) και 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP). Λόγω της ανωτέρω ιδιότητας, τα νευροενδοκρινή κύτταρα ονομάστηκαν και κύτταρα APUD (Amine Precursor Uptaking and Decarboxylation)(8).



**Εικόνα 1:** Σχηματική απεικόνιση του εντεροχρωμαφινικού κυττάρου του γαστρεντερικού σωλήνα. Διακρίνονται οι χαρακτηριστικές ιδιότητες των νευροενδοκρινών κυττάρων: η ικανότητα να παράγουν, να αποθηκεύουν και να εκκρίνουν σε πυκνά κοκκία ορμόνες και βιογενείς αμίνες, καθώς και η ικανότητα τους να συνθέτουν και να αποθηκεύουν κατεχολαμίνες, μέσω της πρόσληψης και της αποκαρβοξυλίωσης των πρόδρομών τους μορφών.

Σήμερα, κύτταρα του ΔΕΣ ανευρίσκονται στο δέρμα, στο πάγκρεας, στον γαστρεντερικό σωλήνα, στα χοληφόρα, στο ουροποιητικό σύστημα, τα επινεφρίδια, τους βρόγχους και το θύμο αδέν (Εικόνα 2). Ειδικότερα, στο γαστρεντεροπαγκρεατικό σύστημα έχουν απομονωθεί τουλάχιστον 13 διαφορετικοί τύποι νευροενδοκρινών κυττάρων, που εκκρίνουν απαραίτητες για τη λειτουργία του οργανισμού ορμόνες και πεπτίδια (Πίνακας 1)(9). Παρότι κάποια από τα κύτταρα του ΔΕΣ στον γαστρεντερικό σωλήνα γνωρίζουμε ότι ρυθμίζουν την εκκριτικότητα, απορρόφηση, κινητικότητα και τον πολλαπλασιασμό του εντερικού βλεννογόνου, ο φυσιολογικός ρόλος των νευροενδοκρινών κυττάρων στα υπόλοιπα όργανα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως(10).



Εικόνα 2: Το Διάχυτο ενδοκρινικό Σύστημα (ΔΕΣ) και τα κύτταρα που το αποτελούν.

Πίνακας 1: Κυριότεροι τύποι νευροενδοκρινών κυττάρων του γαστρεντερικού συστήματος και οι ορμόνες-πεπτίδια που παράγουν.

Τύπος Κυττάρου	Εντόπιση	Παραγόμενες ορμόνες & πεπτίδια
<b>D</b>	Γαστρεντερικός σωλήνας	Σωματοστατίνη
<b>Εντεροχρωμαφινικά</b>	Γαστρεντερικός σωλήνας	Σεροτονίνη, ουσία P, μελατονίνη και γουανυλίνη
<b>Εντεροχρωμαφινικά κύτταρα στομάχου</b>	Στομάχι	Ισταμίνη
<b>G</b>	Στομάχι & Δωδεκαδάκτυλο	Γαστρίνη
<b>Gr</b>	Γαστρεντερικός σωλήνας	Γκρελίνη
<b>I</b>	Δωδεκαδάκτυλο	Χολοκυστοκίνη, γαστρίνη κα.
<b>K</b>	Δωδεκαδάκτυλο & νήσιδα	Εντερικό ανασταλτικό πολυπεπίδιο (GIP)
<b>L</b>	Λεπτό έντερο	Πεπτίδιο ανάλογο με τη γλυκαγόνη (GLP), πεπτίδιο ΥΥ, νευροπεπίδιο Υ
<b>Motilin</b>	Δωδεκαδάκτυλο	Μοτιλίνη

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

<b>N</b>	Λεπτό έντερο	Νευροτενσίνη
<b>S</b>	Δωδεκαδάκτυλο	Σεκρετίνη
<b>VIP</b>	Γαστρεντερικός σωλήνας	Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP)
<b>X</b>	Στομάχι	Αμυλίνη

### ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

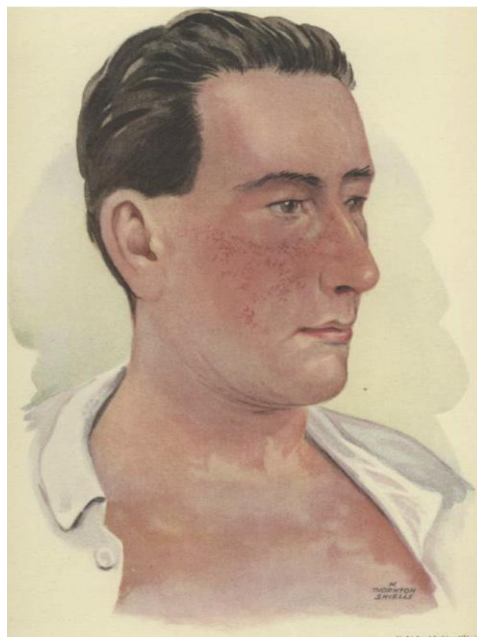
Ο Γερμανός παθολογοανατόμος **Siegfried Oberndorfer** (1876-1944) ήταν ο πρώτος που εισήγαγε το όρο «καρκινοειδές» για να περιγράψει τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα, νεοπλάσματα με μοναδική βιολογική συμπεριφορά και διαφορετική πρόγνωση σε σχέση με άλλους κακοήθεις όγκους. Συγκεκριμένα, το 1907 παρουσίασε και δημοσίευσε (*“Karzinoide Tumoren des Dünndarms”*) το περιστατικό μίας 48χρονης γυναίκας, που θεωρήθηκε ότι είχε πεθάνει από φυματίωση. Κατά τη νεκροτομή, ανευρέθηκαν 4 όγκοι σε μέγεθος φασολιού στον ειλεό. Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονταν υποβλεννογόνια και δεν παρουσίαζαν αντιδραστική φλεγμονή και διήθηση των γειτονικών ιστών, όπως παρατηρούνταν στους κακοήθεις αδενοκαρκινωματώδεις όγκους(11).

Στο παρελθόν, και άλλοι παθολογοανατόμοι είχαν περιγράψει παρόμοιους όγκους, αλλά δεν τους είχαν αναγνωρίσει ως μία διακριτή κατηγορία. Συγκεκριμένα, το 1867 ο Γερμανός παθολογοανατόμος **Theodor Langhans** (1839-1915) περιέγραψε ένα μικρό, σε μέγεθος μανιταριού, υποβλεννογόνιο μórφωμα στον ειλεό μίας 50χρονης γυναίκας, που είχε πεθάνει από φυματίωση(12). Εικοσιένα χρόνια αργότερα, ο **Otto Lubarsch** (1860-1933) παρουσίασε μία σειρά ασθενών, στους οποίους ανευρέθησαν κατά τη νεκροτομή όγκοι στον ειλεό, με ιστολογικά χαρακτηριστικά διαφορετικά από τους κλασικούς κακοήθεις όγκους του λεπτού εντέρου(13). Τέλος, το 1890, ένας ακόμη παθολογοανατόμος, ο **William Ransom** (1860-1909) περιέγραψε το πρώτο περιστατικό μεταστατικού νευροενδοκρινούς νεοπλάσματος, μία 50χρονη γυναίκα με μηνορραγίες, κοιλιακό πόνο, έντονες διάρροιες, καχεξία, αναπνευστικό συριγμό και παρουσία ευμεγέθους ψηλαφητής, κοιλιακής μάζας. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση σοβαρών επεισοδίων συριγμού και διαρροιών μετά το φαγητό, η οποία αναμφισβήτητα μπορεί να θεωρηθεί η πρώτη περιγραφή του καρκινοειδούς συνδρόμου. Μετά το θάνατό της, η νεκροτομική μελέτη ανέδειξε την παρουσία πολλαπλών, μικρών όγκων στον τελικό ειλεό, καθώς και πολλαπλών μορφωμάτων στο ήπαρ (πιθανότατα μεταστάσεις)(14).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Παρότι ο Oberndorfer αρχικά πίστευε ότι τα καρκινοειδή ήταν καλοήθεις όγκοι, αναθεώρησε την άποψή του δύο δεκαετίες μετά, μετά τον εντοπισμό μεταστατικών μορφωμάτων. Ωστόσο, δεν κατάφερε να αποσαφηνίσει και να οριοθετήσει περαιτέρω τις ιδιότητες αυτών των αινιγματικών νεοπλασμάτων, με αποτέλεσμα οι παρανοήσεις σχετικά με τα καρκινοειδή και την βιολογική τους συμπεριφορά να επικρατήσουν για σχεδόν έναν αιώνα (15).

Παράλληλα, το 1927 ο Δανός δερματολόγος **Cornelis Postma** (1892-1960) παρουσιάζει την πρώτη περίπτωση flushing σε έναν 45χρονο άντρα, που αργότερα αποδείχθη ότι έπασχε από μεταστατικό καρκινοειδές ειλεού(16), ενώ το 1931 η **Anna Scholte**, στην νεκροτομή του ανωτέρω ασθενούς παρατήρησε ότι εκτός από το μόρφωμα του ειλεού και την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων παρουσίαζε στένωση της πνευμονικής αρτηρίας και πάχυνση των γλωχίνων της τριγλώχινας βαλβίδας(17). Ανάλογα ευρήματα παρουσιάστηκαν το ίδιο έτος από την **Maurice Cassidy** (1880-1949) σε ένα 30χρονο άνδρα, με διάρροια, flushing, συστολικό φύσημα και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια(18), θέτοντας τα θεμέλια για την αναγνώριση του καρκινοειδούς συνδρόμου, που τελικώς πραγματοποιήθηκε το 1954 από τον Αμερικανό φυσιολόγο **Irvine H. Page**, μέσω της ανακάλυψης της σεροτονίνης και του μεταβολίτη της, 5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA) και της σύνδεσης τους με την αιτιολογία του καρκινοειδούς συνδρόμου(19).



Εικόνα 3: Το Flushing του καρκινοειδούς συνδρόμου, όπως περιεγράφηκε από την Maurice Cassidy το 1930(18).

Το 1927, λίγα χρόνια μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best, παρουσιάζεται για πρώτη φορά το περιστατικό ενός ασθενούς με επαναλαμβανόμενες υπογλυκαιμίες και την παρουσία όγκου παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες φάνηκε ιστολογικά ότι εξέφραζαν ινσουλίνη(20). Λίγα χρόνια μετά, το 1935, ο **Allen Whipple** (1881-1963)

και η **Virginia Frantz** (1896-1967) παρουσίασαν μία σειρά ασθενών με υπερινσουλιναϊμία και όγκους των παγκρεατικών νησιδίων και πρότειναν το «σήμα κατατεθέν» της διάγνωσης του ινσουλινώματος, που είναι γνωστό σήμερα ως η τριάδα του Whipple(21).

Το 1955, οι Αμερικανοί χειρουργοί, **Robert M. Zollinger** (1903-1992) και **Edwin H. Ellison** (1918-1970), παρουσίασαν τα περιστατικά δύο γυναικών με παγκρεατικούς όγκους και εκτεταμένη ελκωτική νόσο στομάχου. Υπέθεσαν ότι αυτοί οι όγκοι παρήγαγαν μία «ελκογόνο ορμόνη», που λανθασμένα πίστευαν πως ήταν η γλυκαγόνη(22). Το 1967, ο Βρετανός φυσιολόγος **Roderick Gregory** (1913-1990) και οι συνεργάτες του κατάφεραν να εκχυλίσουν γαστρίνη από παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους, συσχετίζοντας το σύνδρομο Zollinger-Ellison με τα γαστρινώματα(23).

Το 1968, ο **Ladislav Krulich** (1925-2005) μαζί με την ερευνητική ομάδα του **Samuel MacDonald McCann** (1925-2007) ανακάλυψαν έναν υποθαλαμικό παράγοντα που μπορούσε να αναστείλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης(24). Πέντε χρόνια μετά, το 1973, ο ενδοκρινολόγος **Roger Guillemin** και η ομάδα του απομόνωσαν ένα πεπτίδιο από τον υποθάλαμο προβάτων, που μπορούσε να αναστείλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Το πεπτίδιο ονομάστηκε σωματοστατίνη και χάρισε στο Roger Guillemin ένα βραβείο Nobel(25). Πολύ γρήγορα απεδείχθη ότι η σωματοστατίνη κατέχει πολλές περισσότερες ιδιότητες, με αποτέλεσμα να καθιερωθεί ως ένας από τους σημαντικότερους πυλώνες της θεραπευτικής αντιμετώπισης των NENs.

Τέλος, κατά τη διάρκεια των περασμένων ετών εξίσου σημαντικές διαφοροποιήσεις παρατηρούνται όσον αφορά την ονοματολογία και την ταξινόμηση των NENs. Το 1963, οι καρκινοειδείς όγκοι ταξινομούνται για πρώτη φορά, με βάση την εμβρυολογική τους προέλευση από το αρχικό, μέσο, και τελικό εμβρυικό έντερο (foregut, midgut, hindgut) από τους **Elizabeth Williams** και **Merton Sandler**(26). Η ιδέα αυτή αντικαταστάθηκε το 1966, όταν ο Βρετανός παθολογοανατόμος **Anthony Pearse** (1916-2003) περιέγραψε την ικανότητα των νευροενδοκρινικών κυττάρων να συνθέτουν και να αποθηκεύουν κατεχολαμίνες, μέσω της πρόσληψης και της αποκαρβοξυλίωσης των πρόδρομων μορίων τους(27). Σαν αποτέλεσμα, ο Ούγγρος ενδοκρινολόγος **Ilona Szijj** εισήγαγε το 1969 τον όρο “Arudoma”(28). Τέλος, το 1995, ο Ιταλός παθολογοανατόμος **Carlo Capella** και άλλοι Ευρωπαίοι ειδικοί στα NENs διατύπωσαν μία αναθεωρημένη ταξινόμηση των NENs. Ταυτόχρονα, συνέστησαν να αποφεύγεται ο όρος καρκινοειδής και, αντί αυτού, εισάγεται για πρώτη φορά ο όρος «νευροενδοκρινείς όγκοι» για να συμπεριλάβει όλα τα NENs(29).

## Νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα - Ιστορική Αναδρομή



Εικόνα 4: Τα μεγαλύτερα ορόσημα της "ιστορίας" των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων.

Συνολικά, η ιστορία των NENs είναι γεμάτη με παθολογοανατομικά ευρήματα, ορμόνες και κλινικά σύνδρομα, ονόματα και διαγνώσεις που συχνά μπορούν να μπερδέψουν (Εικόνα 4). Ειδικότερα, η ονοματολογία αυτών των όγκων έχει προκαλέσει μεγάλη σύγχυση στη βιβλιογραφία (καρκινοειδή, που μετονομάστηκαν σε APUDόματα και μετά σε νευροενδοκρινείς όγκους). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών (consensus guidelines) έχει συνεισφέρει καθοριστικά στην βαθύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς αυτών των όγκων, με απώτερο στόχο την πρόοδο των διαγνωστικών και θεραπευτικών εργαλείων που έχουμε στα χέρια μας για την αντιμετώπισή τους.

### **ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

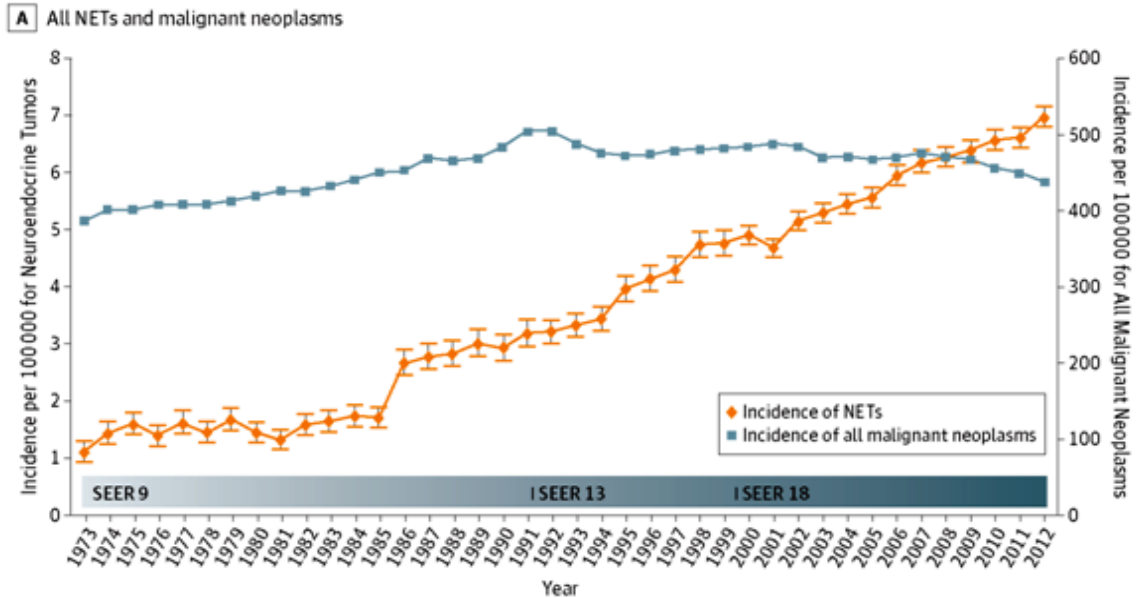
Η επιδημιολογική μελέτη των NENs διέπονταν διαχρονικά από σημαντικές δυσκολίες και εμπόδια, λόγω της σπανιότητας αυτών των όγκων, της ιδιόμορφης βιολογικής τους συμπεριφοράς, αλλά και των ποικίλων συστημάτων ονοματολογίας ή κατηγοριοποίησης αυτών των νεοπλασμάτων που διαμορφώθηκαν με το πέρασμα των χρόνων.

Το 1973, η ετήσια επίπτωση των NENs στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) ήταν 1.09 περιστατικά/100000 κατοίκους. Το 2003, ο αριθμός αυτός αυξήθηκε στα 2.47 περιστατικά/100000. Σήμερα, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη μελέτη της Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database, η επίπτωση αυτών των νεοπλασμάτων ετησίως υπολογίζεται περίπου σε 6.98 περιστατικά/100000. Παρατηρείται μία αδιαμφισβήτητη ανοδική τάση, με βλάση σχεδόν αύξηση της συχνότητας των NENs, σε σχέση με το 1973 (Εικόνα 5). Εκτός των ΗΠΑ, ανάλογη αύξηση της ετήσιας, προσαρμοσμένης για την ηλικία επίπτωσης των NENs έχει παρατηρηθεί και σε μελέτες που έχουν γίνει στην Αυστραλία (1.7 περιστατικά/100000 το 1989 έναντι 3.3/100000 το 2006), τη Νορβηγία (13.1/100000 το 1993 έναντι 21.3/100000 το 2010) και την Ταϊβάν (0.3/100000 το 1996 έναντι 1.51/100000 το 2008)(30-33).

Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορες παραμέτρους, όπως η ευρύτερη χρήση των ενδοσκοπήσεων ή άλλων διαγνωστικών εξετάσεων για διάφορες ενδείξεις, η βελτίωση της ευαισθησίας των διάφορων διαγνωστικών μέσων, η βελτίωση των συστημάτων ταξινόμησης και ιστολογικής αξιολόγησης των NENs, αλλά και το αυξημένο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τους όγκους αυτούς. Ενδεικτικά, τα τελευταία 15 έτη ο αριθμός των επιστημονικών δημοσιεύσεων σχετικά με τα NENs έχει αυξηθεί κατά 60%, αντανakλώντας την εκθετικά αυξανόμενη γνώση για τους όγκους αυτούς, αλλά και την καλύτερη ενημέρωση των κλινικών ιατρών(34).

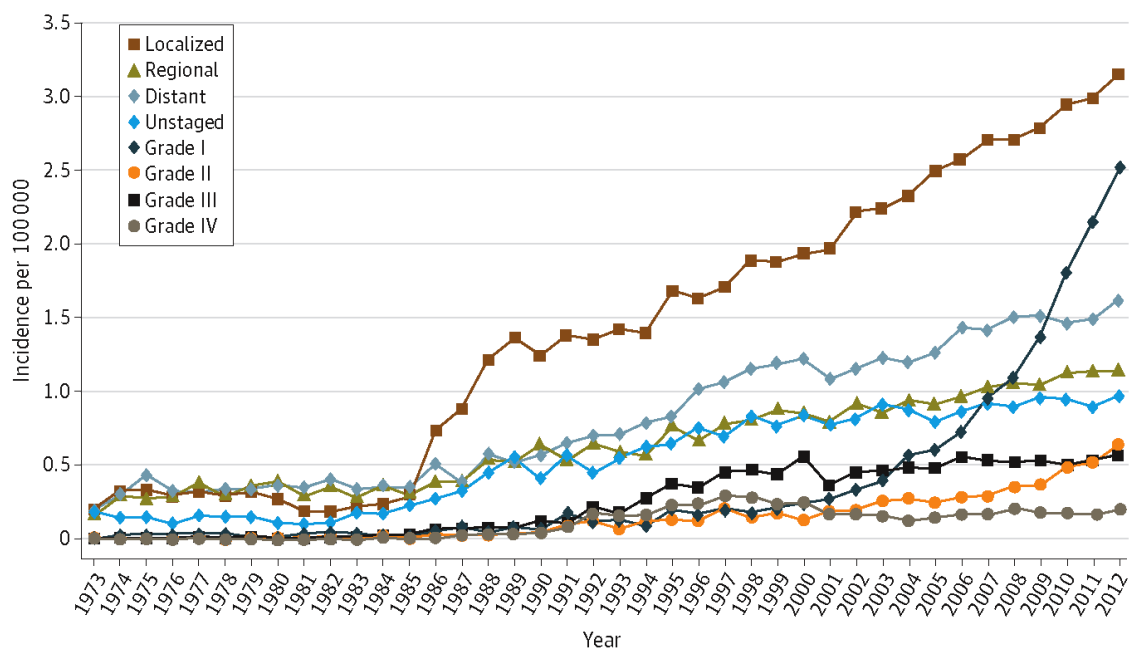


ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Εικόνα 5: Η ετήσια συχνότητα των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, σε βαθμό που πλέον έχει ξεπεράσει τη συνολική συχνότητα όλων των κακοηθών νεοπλασμάτων. (Dasari A et al, JAMA oncology 2017;3(10):1335-1342.)

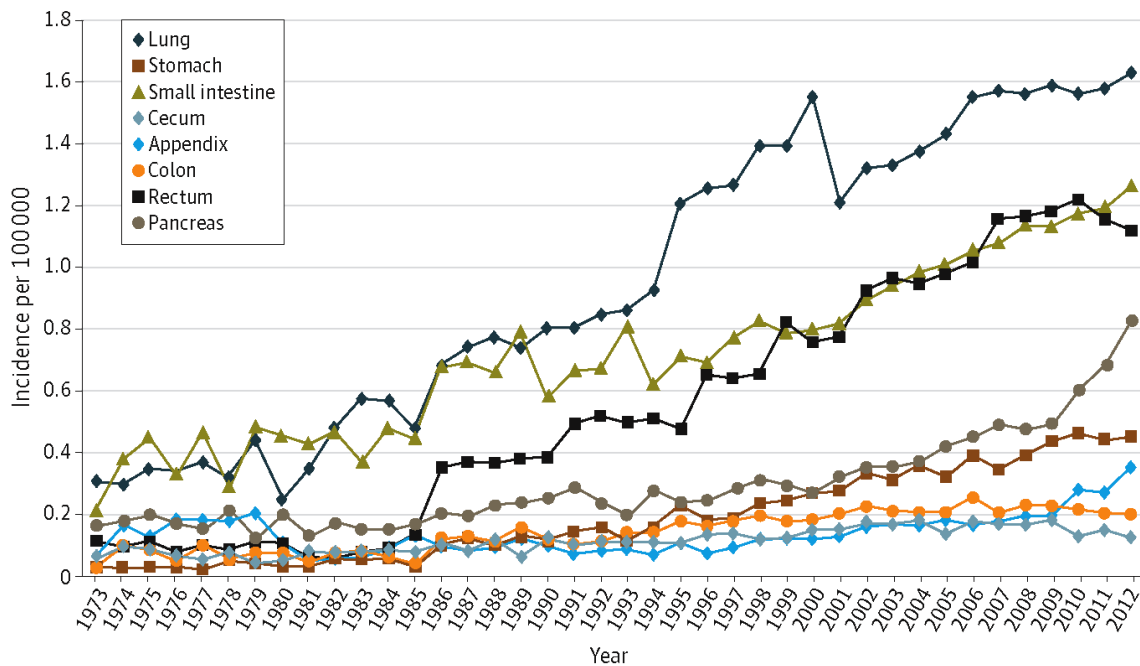
Επιπρόσθετα, ενδεικτικό του ολοένα αυξανόμενου ποσοστού των τυχαίως ανακαλυφθέντων NENs είναι ότι τα τελευταία έτη έχει καταγραφεί 700% αύξηση των ποσοστών ανίχνευσης μικρών (<2 εκ) μη εκκριντικών παγκρεατικών NENs(35). Ταυτόχρονα, στην πρόσφατη μελέτη της SEER, η μεγαλύτερη αύξηση στη συχνότητα των NENs παρατηρήθηκε στην υποκατηγορία των εντοπισμένων (localized) και grade1 NENs. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6: Ετήσια, προσαρμοσμένη για την ηλικία συχνότητα των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων, με βάση την έκταση της νόσου ή το grading (Dasari A et al, JAMA oncology 2017;3(10):1335-1342.)

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Έτσι, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι όλα τα ανωτέρω έχουν συμβάλει καταλυτικά στην αυξημένη ανίχνευση των NENs σε πιο πρώιμα, ασυμπτωματικά στάδια. Παρ' όλα αυτά, οι επιδημιολογικές έρευνες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία στην παρούσα φάση δεν είναι αρκετές, ώστε να μας επιτρέψουν να αξιολογήσουμε τι ποσοστό της αυξημένης συχνότητας των NENs είναι πραγματική και τι ποσοστό οφείλεται σε αυξημένη ανίχνευση τους, λόγω της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης των ιατρών και της ευαισθησίας των ακτινολογικών μέσων. Ωστόσο, εάν οι μεταβολές της συχνότητας των NENs οφείλονταν μόνο στην πρωιμότερη ανίχνευσή τους, τα NENs που εντοπίζονται σε εύκολα προσβάσιμες ανατομικές περιοχές, όπως το στομάχι και το ορθό, θα εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη αύξηση της συχνότητάς τους(34). Έτσι, παρότι η αύξηση των NENs του στομάχου και του ορθού είναι σημαντική, εξίσου σημαντική αύξηση παρατηρείται και στα NENs του λεπτού εντέρου, που αποτελούν τη 2<sup>η</sup> συχνότερη ανατομική εντόπιση των NENs, μετά τον πνεύμονα. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7: Ετήσια, προσαρμοσμένη για την ηλικία συχνότητα των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων, με βάση την ανατομική τους εντόπιση (Dasari A et al, JAMA oncology 2017;3(10):1335-1342.)

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των σύγχρονων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τα NENs προέρχονται κατά κύριο λόγο από Εθνικά Μητρώα ασθενών (national cancer registries) ή από εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς (referral centers), αντικατοπτρίζοντας πληθυσμούς ασθενών που υπόκεινται σε συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias).

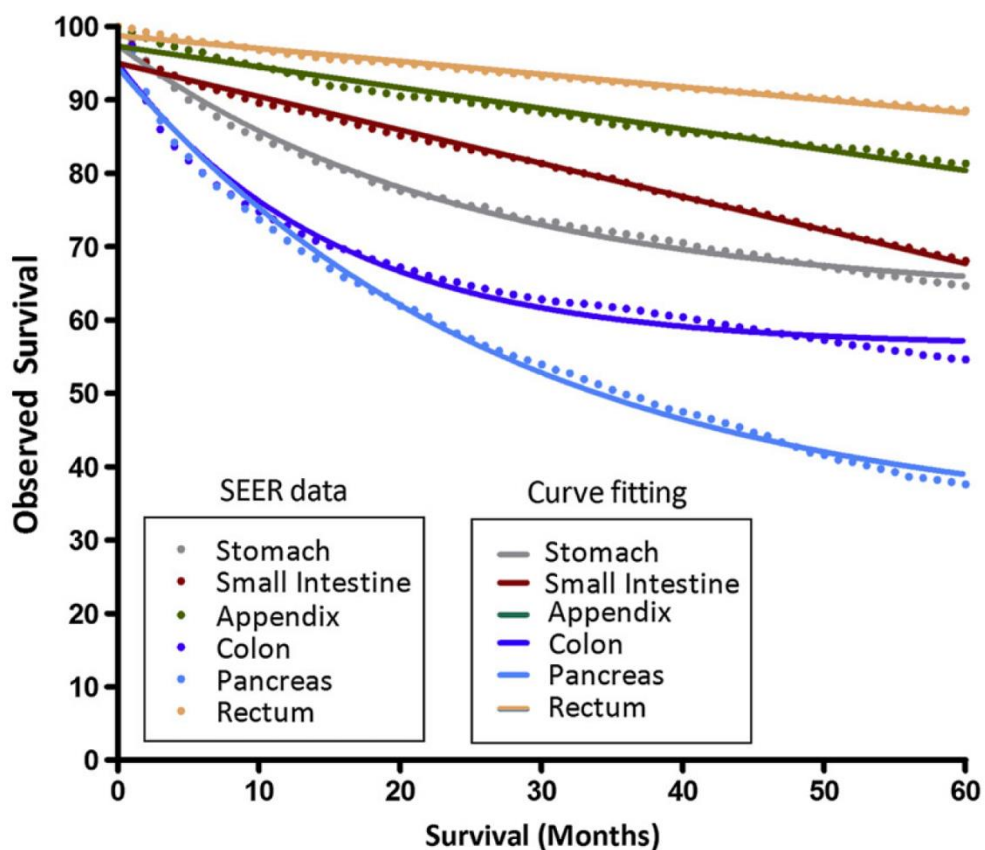
Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ενδεικτικά κάποιες από τις επιδημιολογικές έρευνες των NENs που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες χώρες παγκοσμίως(36).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

1 <sup>ος</sup> συγγραφέας – Περιοδικό & Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Είδος επιδημιολογικής έρευνας	Χρονολογική διάρκεια έρευνας	NENs που μελετήθηκαν	Συχνότητα NENs με βάση την ανατομική εντόπιση
Dasari A et al JAMA oncology 2017(30)	<b>Αμερική</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	1973-2012	Σύνολο NENs	Πνεύμονας > Λεπτό έντερο > ορθό > Πάγκρεας > Στομάχι
Tsai HJ et al, PLoS One. 2013(31)	<b>Ταϊβάν</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	1996–2008	Σύνολο NENs	Ορθό: 25.4%, Πνεύμονας: 20%, Στομάχι: 7.4%, Πάγκρεας: 6%
Caldarella A et al, Pathol Oncol Res. 2011(37)	<b>Τοσκάνη, Ιταλία</b>	Τοπικό Μητρώο ασθενών	1985–2005	Σύνολο NENs	Πνεύμονας: 25.7%, Λεπτό έντερο :23.5%, Σκωληκοειδής απόφυση:10.9%, Κόλον:10.3%, Πάγκρεας:9.4%, στομάχι: 7.4%, ορθό: 5.2%.
Ellis L et al, Am J Gastroenterol. 2010(38)	<b>Ηνωμένο Βασίλειο</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	2000–2006	GEP-NENs	Σκωληκοειδής απόφυση: 38%, Λεπτό έντερο 29%, Στομάχι:12%, Κόλον:13% και ορθό: 8%.
Quaedvlieg PF et al, Ann Oncol. 2001(39)	<b>Ολλανδία</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	1989–1996	Σύνολο NENs	Σκωληκοειδής απόφυση > Πνεύμονας > Λεπτό έντερο > ορθό
Hauso O et al, Cancer. 2008(32)	<b>Νορβηγία</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	1993–2004	Σύνολο NENs	Λεπτό έντερο: 26%, Πνεύμονα: 21%, Κόλον: 8%, Ορθό:7%
Levi F, Br J Cancer. 2000(40)	<b>Vaud, Ελβετία</b>	Τοπικό Μητρώο ασθενών	1974–1997	Σύνολο NENs	Κόλον – ορθό > Λεπτό έντερο > πνεύμονας > στομάχι
Niederle BM et al, Endocr Relat Cancer 2010(41)	<b>Αυστρία</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	2004-2005	GEP-NENs	Στομάχι : 23 % - Σκωληκοειδής απόφυση: 21%, Λεπτό έντερο : 15%, ορθό : 14%
Cho MY et al, Cancer Res Treat. 2012(42)	<b>Κορέα</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	2000–2009	GEP-NENs	Ορθό:48% - Στομάχι: 14.6% - Πάγκρεας: 8.7% - Κόλον: 7.9%
Wang YH, BMC Endocr Disord. 2012(43)	<b>Κίνα</b>	Μητρώο Πανεπιστημιακού νοσοκομείου	1995–2012	GEP-NENs	Πάγκρεας: 34.8% - ορθό: 20.2% - στομάχι:14% - δωδεκαδάκτυλο: 7.3%
Garcia-Carbonero R, Ann Oncol. 2010(44)	<b>Ισπανία</b>	Εθνικό Μητρώο ασθενών	2001-2008	GEP-NENs	Καρκινοειδή ΓΕΣ: 55% ( λεπτό εντερο:16%, σκωληκοειδής απόφυση:9%, στομάχι: 6%), πάγκρεας: 20%, NENs αγνώστου πρωτοπαθούς: 9%

Πίνακας 2: Επιδημιολογικές έρευνες των NENs που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες χώρες παγκοσμίως και οι συχνότητες που καταγράφηκαν για τις διάφορες ανατομικές εντοπίσεις (GEP-NENs : νευροενδοκρινή νεοπλάσματα γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος)

Όσον αφορά την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών με NENs, η εξαγωγή ακριβών πληροφοριών είναι εξίσου δύσκολη. Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών με NENs εκτιμάται στα 9.3 έτη (112 μήνες). Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωση των ασθενών με NENs, μεταξύ των οποίων η ανατομική εντόπιση, η έκταση της νόσου και το grading του όγκου. Έτσι, τα NENs του ορθού (24.6 έτη) και της σκληροκοειδούς απόφυσης (>30 έτη) εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη επιβίωση, σε σύγκριση με τα NENs του παγκρέατος (3.6 έτη) και του πνεύμονα (5.5 έτη). (Εικόνα 8) Αντίστοιχα, τα εντοπισμένα NENs και τα G1 NENs έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τα τοπικά προχωρημένα ή/και μεταστατικά NENs, καθώς και σε σύγκριση με NENs που εμφανίζουν υψηλότερο grading(30, 45).

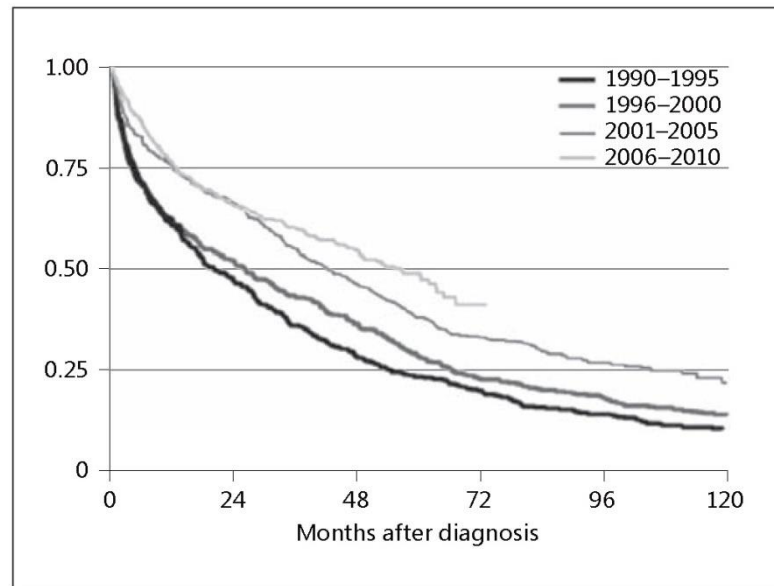


Εικόνα 8: Η παρατηρούμενη 5ετής επιβίωση των ασθενών με NENs του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος, όπως αυτή μεταβάλλεται βάσει της πρωτοπαθούς ανατομικής τους εντόπισης.

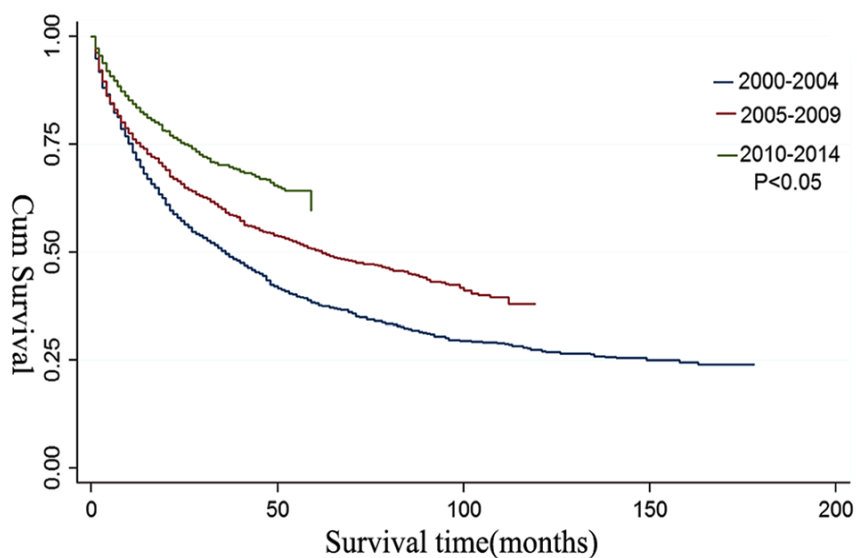
Όπως είναι αναμενόμενο, λόγω της προόδου που έχει παρατηρηθεί στη διάγνωση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των NENs, σημαντική εξέλιξη έχει καταγραφεί στην θεραπευτική έκβαση και στην επιβίωση των ασθενών με NENs. Για παράδειγμα, όπως φαίνεται στην εικόνα 9, σημαντική βελτίωση της επιβίωσης παρατηρήθηκε σε 47800 ασθενείς με NENs που διαγνώστηκαν στην Ολλανδία από το 1990-2010. Παρότι μακρότερη επιβίωση παρατηρήθηκε στο σύνολο των NENs, η βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης ήταν ιδιαίτερα πιο έντονη σε μεταστατικά G1 NENs.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Αυτή η μεταβολή στην επιβίωση αποδόθηκε στην σύγχρονη εισαγωγή των αναλόγων σωματοστατίνης και των νεότερων θεραπευτικών επιλογών (πχ θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια - Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT), στην καθημερινή κλινική πράξη(46). Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη μελέτη του 2019 που εστίασε στη μελέτη της επιβίωσης 4766 ασθενών με μη λειτουργικά NENs παγκρέατος στην Αμερική, παρατηρήθηκε, πλην του αυξανόμενης επίπτωσης των NENs παγκρέατος, στατιστικά σημαντική επιβράδυνση του ανοδικού ρυθμού θνησιμότητας αυτών των ασθενών (εικόνα 10)(47).



Εικόνα 9: Καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικά G1 NENs, ανάλογα με το έτος διάγνωσης τους σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα ασθενών με NENs από την Ολλανδία.



Εικόνα 10: Καμπύλες επιβίωσης ασθενών με μη λειτουργικά NENs παγκρέατος, σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα που περιλάμβανε 4766 ασθενείς στην Αμερική (Wu J et al, BMC Cancer 2019)

Ωστόσο, υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν όντως υπάρχει βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με NENs με το πέρασμα των ετών. Για παράδειγμα, οι Tsikitis et al, αντλώντας δεδομένα από την SEER database, παρατήρησαν διαχρονικά αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με NENs του λεπτού εντέρου, ενώ, αντίθετα, σε όγκους του στομάχου, ορθού και της σκωληκοειδούς απόφυσης παρατηρήθηκαν πιο στατικά ποσοστά επιβίωσης(48).

Συνολικά, η συχνότητα των NENs φαίνεται να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, μία αύξηση που δεν μπορεί να αποδοθεί απόλυτα στην καλύτερη και πιο έγκαιρη διάγνωση τους ή στη βελτίωση της ιστολογικής τους ταξινόμησης. Τα NENs χαρακτηρίζονται από ιδιαιτερότητες που τα κάνουν να διαφέρουν από άλλες ομάδες νεοπλασμάτων. Έτσι, η επιδημιολογική τους ανάλυση απαιτεί μεγάλη εμπειρία, διεπιστημονική αντιμετώπιση με ομάδες εργασίας που περιλαμβάνουν ιατρούς πολλών ειδικοτήτων και βελτιώσεις στη συλλογή δεδομένων. Τέλος, η αυξανόμενη γνώση σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς και τις υποκείμενες αιτίες ογκογένεσης των όγκων αυτών θα οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση της κλινικής πορείας και στη σκιαγράφηση των παραγόντων κινδύνου των NENs.

## II. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ – ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ & ΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

---

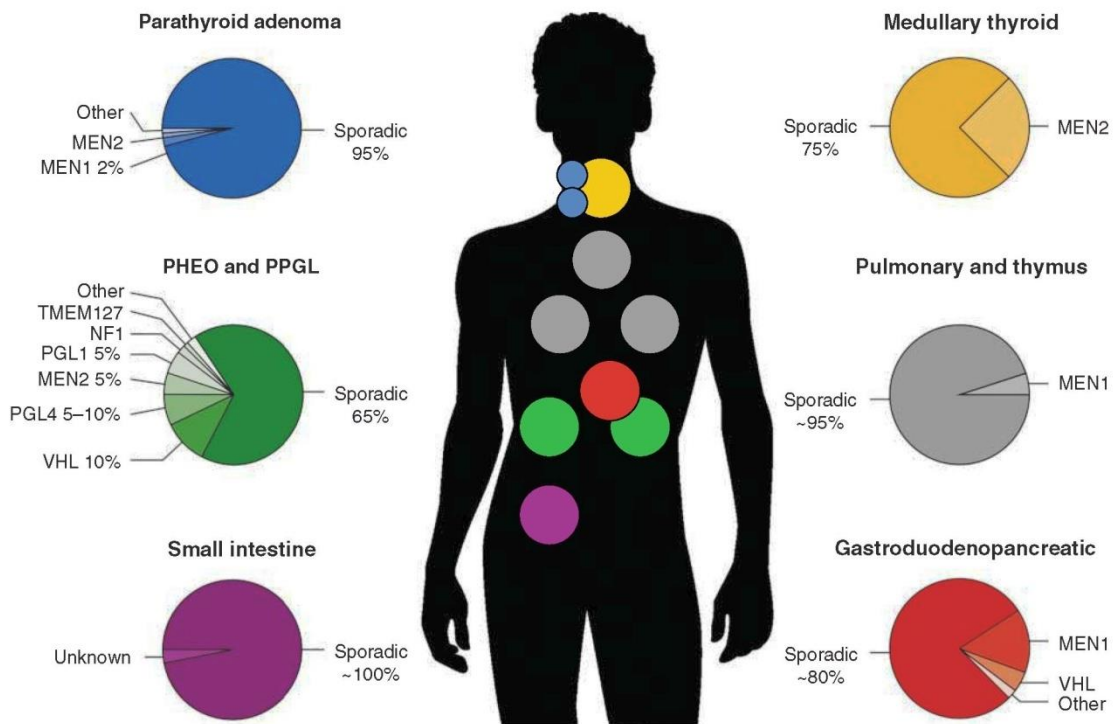
Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία έτη, τα NENs παραμένουν ένα πτωχώς εξερευνημένο σύνολο νεοπλασμάτων. Η κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και η γενετική ανάλυση των όγκων αυτών ήταν περιορισμένη για πολλά έτη, κυρίως λόγω της σχετικής σπανιότητάς τους. Σαν αποτέλεσμα, οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με την αιτιοπαθογένεια των NENs ήταν ελάχιστες, ιδίως σε σύγκριση με τις σημαντικές ανακαλύψεις που είχαν πραγματοποιηθεί σε άλλους, πιο κοινούς τύπους καρκίνου.

Ωστόσο, σύγχρονα δεδομένα από μελέτες προσδιορισμού της αλληλουχίας των γονιδίων έχουν διευρύνει σημαντικά τις γνώσεις μας σχετικά με το μοριακό προφίλ των NENs. Συγκεκριμένα, αυτό που γνωρίζουμε μέχρι στιγμής είναι ότι τα NENs αποτελούν μια ομάδα μοριακά ετερογενών νεοπλασμάτων, με περιορισμένους και δύσκολα στοχεύσιμους ογκογόνους οδηγούς. Παρ όλα αυτά, η περαιτέρω κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των NENs κρίνεται αναγκαία, καθότι έτσι θα μπορέσουμε να επιτύχουμε καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών, στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση και εξατομικευμένη φροντίδα των ασθενών με NENs.

Η συντριπτική πλειοψηφία των NENs εκδηλώνεται σποραδικά. Ωστόσο, ένα κομμάτι αυτών εκδηλώνεται στα πλαίσια ποικίλων οικογενών (κληρονομικών) συνδρόμων, που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη διαφόρων ειδών νεοπλασμάτων. Μέσω της μελέτης αυτών των γενετικών συνδρόμων κατέστη δυνατή η περαιτέρω διερεύνηση και ανακάλυψη των γονιδίων και μοριακών μονοπατιών που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια των NENs.

### ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Διάφοροι τύποι των NENs, όπως αυτά του παγκρέατος, των πνευμόνων και του στομάχου, μπορούν να εκδηλωθούν εντός του κλινικού φάσματος ποικίλων πολυσυστηματικών, γενετικών συνδρόμων. Στην πραγματικότητα, όπως φαίνεται στην εικόνα 11, γονιδιακά σχετιζόμενα νεοπλάσματα μπορούν να προκύψουν από όλα τα κύτταρα του ΔΕΣ, καθιστώντας τα NENs μία από τις πιο έντονα κληρονομούμενες ομάδες νεοπλασμάτων, αφού εμφανίζονται σε τουλάχιστον δέκα οικογενή σύνδρομα (Πίνακας 3)(49).



Εικόνα 11: Επισκόπηση των γονιδιακών μεταλλάξεων που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση των NENs και η κατανομή τους ανάλογα με την ανατομική θέση.

#### Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN1)

Το σύνδρομο MEN1 αποτελεί ένα οικογενές, ενδοκρινικό, νεοπλασματικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση στον ίδιο ασθενή όγκων των παραθυρεοειδών αδένων (95%), της πρόσθιας υπόφυσης (15-90%) και των νησιδίων του παγκρέατος (30-80%). Λιγότερο συχνά, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίζουν άλλους ενδοκρινικούς όγκους (όγκοι φλοιού επινεφριδίων, όγκοι θυρεοειδούς, καρκινοειδή) καθώς και δερματικούς όγκους (λιπώματα, μηνιγγιώματα, αγγειοϊνώματα προσώπου και κολλαγνώματα)(50).



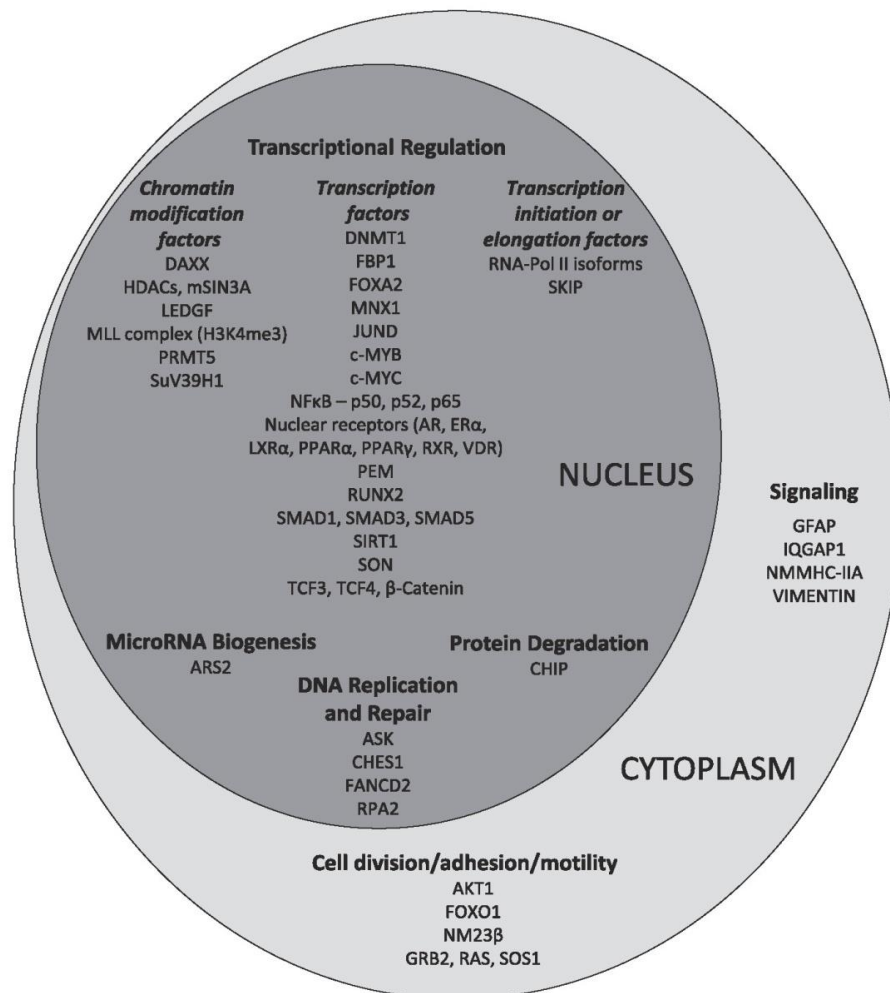
ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Γενετικό σύνδρομο	Γονίδιο	NENs σχετιζόμενα με το σύνδρομο	Άλλες κλινικές εκδηλώσεις
Σύνδρομο MEN1	<i>MEN1</i>	Παραθυροειδείς (>90 %) πάγκρεας (80–100 %) θύμος(κυρίως ♂) (<10 %) πνεύμονας (20–25 %) , στομάχου, τύπου II (ZES) (5–35 %) , υπόφυση (30%)	Όγκοι φλοιού επινεφριδίων
Σύνδρομο MEN2α	<i>RET</i>	Μυελοειδές Ca θυροειδούς (90-100%), επινεφρίδια (20-80%), παραθυροειδείς (20%)	
Σύνδρομο MEN2b	<i>RET</i>	Μυελοειδές Ca θυροειδούς (100%), παραθυροειδείς (100%), μυελός επινεφριδίων (50%)	Μαρφανοειδής εμφάνιση
Σύνδρομο MEN-4 (MEN-X)	<i>CDKN1B</i>	Παραθυροειδείς, πάγκρεας, υπόφυση	
Νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1)	<i>NF1</i>	Μυελός επινεφριδίων (5%), δωδεκαδάκτυλο	Νευροϊνώματα, café au lait κηλίδες
Σύνδρομο von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i>	Μυελός επινεφριδίων και συμπαθητικά γάγγλια (15%), πάγκρεας (10%)	Αιμαγιοβλαστώματα, καρκίνος νεφρού
Οικογενή σύνδρομα παραγαγγλιωμάτων 1-5	<i>SDHA-D, SDHAF2</i>	Συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια, μυελός επινεφριδίων	Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (GIST), καρκίνος νεφρού
Άλλα οικογενή σύνδρομα φαιοχρωμοκυττωμάτων/ παραγαγγλιωμάτων	<i>TMEM127, MAX, FH, MDH2</i>	Μυελός επινεφριδίων, συμπαθητικά γάγγλια ( <i>TMEM127</i> 30%)	
Σύνδρομο πολυκυτταραιμίας- παραγαγγλιώματος	<i>EPAS1</i>	Συμπαθητικά γάγγλια, μυελός επινεφριδίων, δωδεκαδάκτυλο	Πολυκυτταραιμία
Σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC)	<i>TSC1, TSC2</i>	Πάγκρεας	Αμαρτώματα
Σύνδρομο Carney-Stratakis	<i>SDHB-D</i>	Συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια	Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (GIST)
Carney complex I	<i>PRKAR1A</i>	Υπόφυση	Εφηλίδες, καρδιακά μύξωματα, κυανοί σπίλοι
Σύνδρομο HPT-JT	<i>HRPT2</i>	Αδένωμα παραθυροειδούς (80%) καρκίνωμα 15%)	

Πίνακας 3: Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την εμφάνιση των NENs. Η γονιδιακή διεισδυτικότητα των NENs σε κάθε ανατομική εντόπιση παρουσιάζονται στις παρενθέσεις (HPT-JT: σύνδρομο υπερπαραθυροειδισμού με όγκους κάτω γνάθου)

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Το σύνδρομο MEN1 κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και είναι προϊόν μετάλλαξης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου (MEN1 γονίδιο), το οποίο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 11q13. Το γονίδιο MEN1 αποτελείται από 10 εξόνια και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 610 αμινοξέων, γνωστή ως μενίνη. Η μενίνη βρίσκεται κυρίως στον πυρήνα κι αλληλοεπιδρά με περισσότερες από 40 πρωτεΐνες, κατέχοντας έτσι κομβικό ρόλο σε ποικίλα μοριακά μονοπάτια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της ρύθμισης ποικίλων κυτταρικών διεργασιών, όπως η μεταγραφή των γονιδίων, η επιδιόρθωση του DNA, η αποδόμηση των πρωτεϊνών, η κυτταρική κινητικότητα και προσκόλληση, ο έλεγχος της κυτταρικής διαίρεσης και η σταθερότητα του γονιδιώματος (Εικόνα 12). Έτσι, απώλεια της μενίνης προκαλεί απορρύθμιση του φυσιολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η οποία σε συνδυασμό με την αυξημένη γονιδιακή αστάθεια αποτελούν το ιδανικό υπόβαθρο για την έναρξη της καρκινογένεσης(51).



Εικόνα 12: Η μενίνη βρίσκεται κυρίως στον πυρήνα κι αλληλοεπιδρά με περισσότερες από 40 πρωτεΐνες, κατέχοντας έτσι κομβικό ρόλο σε ποικίλα μοριακά μονοπάτια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της ρύθμισης ποικίλων κυτταρικών διεργασιών.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Τα NENs δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος εκδηλώνονται σε πάνω από 50% των ασθενών με σύνδρομο MEN1, με τη διεισδυτικότητα τους να υπερβαίνει το 80% έως την ηλικία των 80 ετών. Σε ασθενείς με MEN1 – σχετιζόμενα NENs του παγκρέατος/δωδεκαδακτύλου, η υπολογιζόμενη 10ετής επιβίωση είναι 75%, καταδεικνύοντας την καταλυτική επίδραση των NENs στο προσδόκιμο επιβίωσης τους. Σε αντίθεση με τα σποραδικά NENs, τα MEN1-σχετιζόμενα χαρακτηρίζονται από πολυεστιακότητα και πολλαπλότητα, ενώ συνήθως διαγιγνώσκονται μία δεκαετία νωρίτερα.

Περίπου το 70% των NENs είναι λειτουργικά, δηλαδή υπερπαράγουν ένα ή περισσότερα πεπτίδια/ορμόνες, που οδηγούν στην εκδήλωση διακριτών κλινικών συνδρόμων. Τα γαστρινώματα αποτελούν πάνω από το 50% των λειτουργικών NENs και εντοπίζονται συνηθέστερα στο δωδεκαδάκτυλο (>90%), εκδηλώνονται με το χαρακτηριστικό σύνδρομο Zollinger-Ellison (εκσεσημασμένη παραγωγή γαστρικού οξέος - πολλαπλά, υποτροπιάζοντα πεπτικά έλκη) και σχετίζονται συνήθως με κακή πρόγνωση. Τα ινσουλινώματα αποτελούν το 10-30% του συνόλου των NENs που εμφανίζονται σε ασθενείς με MEN1 και μπορεί να αποτελούν την πρώτη εμφάνιση του MEN1 σε 10% των ασθενών. Εμφανίζονται μεταξύ 2<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής, σε αντίθεση με τις σποραδικές μορφές του που αναπτύσσονται μετά την ηλικία των 40 ετών. Τα γλυκαγονώματα εμφανίζονται σε λιγότερο από 3% των ασθενών με MEN1, έχουν εξαιρετικά κακοήγη πορεία και συνηθέστερα εντοπίζονται στην ουρά του παγκρέατος. Τα μη λειτουργικά NENs του παγκρέατος εμφανίζονται εξίσου συχνά και χαρακτηρίζονται από υψηλό δυναμικό κακοήθειας, αφού συχνά δίνουν μεταστάσεις με χειρότερη πρόγνωση, σε σχέση με τους λειτουργικούς όγκους, αποτελώντας πλέον την πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με MEN1. Λόγω της έλλειψης ειδικών συμπτωμάτων και βιοχημικών ανωμαλιών, η διάγνωση των μη λειτουργικών NENs παγκρέατος μπορεί να καθυστερήσει. Για το λόγο αυτό, προληπτικός απεικονιστικός έλεγχος για τη διάγνωσή τους είναι απαραίτητος και θα πρέπει να ξεκινά από την ηλικία των 10 ετών. Η βέλτιστη μέθοδος εντοπισμού τους δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί. Ωστόσο, ο ενδοσκοπικός υπέρηχος φαίνεται να είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης μικρών παγκρεατικών όγκων.

Τέλος, καρκινοειδή μπορεί να εκδηλωθούν σε περίπου 2-8% των ασθενών με MEN1, με τους πνεύμονες και τον θύμο αδέννα να αποτελούν τα συχνότερα σημεία εντοπισμού. Συχνά οι όγκοι αυτοί μπορεί να συσχετίζονται με το φύλο, με τα βρογχικά καρκινοειδή να εμφανίζονται πιο συχνά στις γυναίκες και τα καρκινοειδή του θύμου πιο συχνά στους άντρες. Από το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων του MEN1, τα NENs του θύμου αδέννα συνοδεύονται από τον υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, με μέση διάρκεια επιβίωσης τα 9.5 έτη και υπολογιζόμενη 10ετή επιβίωση 30-36%(50).

### **Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN2)**

Το σύνδρομο MEN2 αποτελεί επίσης ένα κληρονομικό νόσημα με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, το οποίο χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη NENs σε θυροειδή και παραθυροειδείς αδένες, καθώς και στα επινεφρίδια. Η συχνότητα του υπολογίζεται περίπου σε 1 περιστατικό/30000 άτομα στο γενικό πληθυσμό, με το μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς να αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωση του MEN2.

Το σύνδρομο MEN2 ταξινομείται περαιτέρω σε 3 βασικούς διαφορετικούς τύπους: το MEN2A, το MEN2B και το οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς, με όλα να προκύπτουν από γονιδιακές μεταλλάξεις του γονιδίου RET. Το πρωτο-ογκογονίδιο RET, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 10, κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, ο οποίος εκφράζεται σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από τη νευρική ακρολοφία (κύτταρα C θυροειδούς, μυελώδης μοίρα επινεφριδίων, παραθυροειδικά κύτταρα και άλλα) και συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, μέσω των μοριακών μονοπατιών RAS/MEK/ERK και PI3K/AKT/mTOR. Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του RET οδηγούν σε συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων που ανθίστανται στα αποπτωτικά ερεθίσματα(52).

### **Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 4 (MEN4)**

Το σύνδρομο MEN4 αποτελεί ένα σπάνια κληρονομούμενο σύνδρομο, που θεωρείται ότι προδιαθέτει στην εμφάνιση NENs, που προέρχονται κυρίως από τους παραθυροειδείς αδένες και την υπόφυση, αλλά και πιο σπάνια από τους βρόγχους, το πάγκρεας και το στομάχι. Κληρονομείται επίσης με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, με τις υπεύθυνες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις να εντοπίζονται στο γονίδιο CDKN1B, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p27 που δρα ως αρνητικός ρυθμιστής της προόδου του κυτταρικού κύκλου(53).

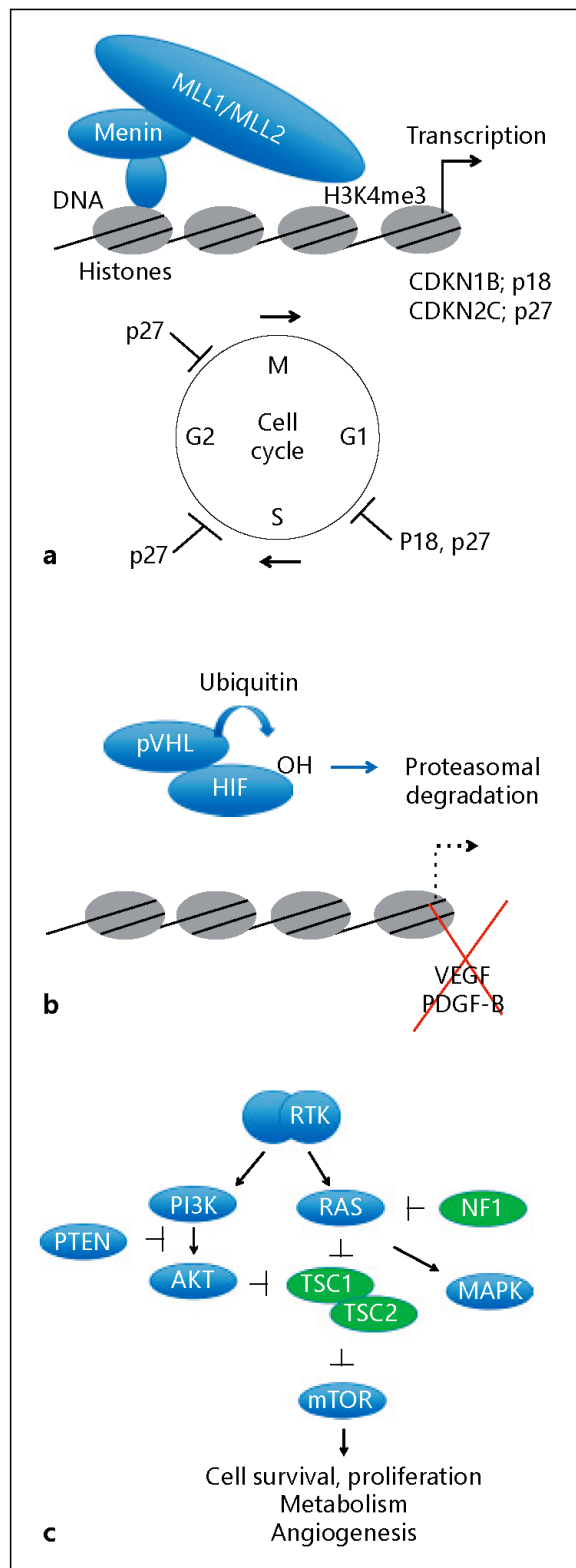
### **Σύνδρομο Von Hippel – Lindau (VHL)**

Το σύνδρομο Von Hippel – Lindau (VHL) είναι μία αυτοσωμικά επικρατώς κληρονομούμενη γενετική διαταραχή, με συχνότητα 1/36000 άτομα. Χαρακτηρίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ποικίλων καλοηθών και κακοηθών όγκων, μεταξύ των οποίων αγγειώματα αμφιβληστροειδούς, αιμαγγειοβλαστώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ),

καρκινώματα νεφρού, κύστεις νεφρών, φαιοχρωμοκυττώματα/παραγαγγλιώματα, NENS παγκρέατος και κυσταδενώματα επιδιδυμίδας(54).

Οι παγκρεατικές βλάβες σπάνια αποτελούν την πρώτη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου VHL. Σε μια πρόσφατη μελέτη μιας μεγάλης ομάδας ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο, μόνο το 60% των ασθενών με σύνδρομο VHL εμφάνιζε παγκρεατική προσβολή, μεταξύ των οποίων μονές ή πολλαπλές κύστεις, ορώδη κυσταδενώματα και NENS (μόλις 15%). Σε αντίθεση με το σύνδρομο MEN1, τα σχετιζόμενα με το σύνδρομο VHL παγκρεατικά NENS είναι ως επί το πλείστον μη λειτουργικά, ενώ μόνο 2% των ασθενών με VHL (13% των ασθενών με σχετιζόμενα με το σύνδρομο VHL παγκρεατικά NENS) εμφάνιζαν μεταστατική νόσο(55).

Το σύνδρομο προκαλείται από απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο VHL, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 3p25–26, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η παραγωγή της πρωτεΐνης VHL, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση-αποδόμηση των επαγόμενων από την υποξία μεταγραφικών παραγόντων (HIF). Πιο συγκεκριμένα, σε καταστάσεις νορμοξίας, ο μεταγραφικός παράγοντας HIF υδροξυλιώνεται και αποδομείται, αφού πρώτα προσδεθεί με την πρωτεΐνη VHL. Σε απουσία της πρωτεΐνης VHL, ο μεταγραφικός παράγοντας HIF δεν μπορεί να αποδομηθεί και οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή των γονιδίων που στοχεύει. Τα γονίδια αυτά είναι κομβικά για τα κύτταρα, αφού ελέγχουν την αγγειογένεση, τον μεταβολισμό και την απόπτωση τους. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι τα γονίδια του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και του



Εικόνα 13: Μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με τα NENS. Α: Σύνδρομο MEN1, β. Σύνδρομο VHL, γ. Σύνδρομο VHL και TSC.

προερχόμενου από τα αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα - β (PDGF-β), που προάγουν την αγγειογένεση (Εικόνα 13). Τέλος, η πρωτεΐνη VHL εμφανίζει επίσης σημαντικές, ανεξάρτητες του HIF λειτουργίες, που παίζουν ρόλο στην ογκογένεση, όπως η διαμόρφωση του εξωκυττάριου στρώματος και η ρύθμιση της απόπτωσης(56).

### **Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1)**

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ή νόσος von Recklinghausen είναι μία αυτοσωμικά επικρατώς κληρονομούμενη γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την κλινική εμφάνιση νευροϊνωμάτων, cafe-au-lait κηλίδων, εφηλίδων μασχαλιαίας ή βουβωνικής χώρας, αιματωμάτων ίριδος (οζίδια Lisch), σκελετικών ανωμαλιών, γλοιωμάτων ΚΝΣ, φαιχρωμοκυττωμάτων/ παραγαγγλιωμάτων, στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) και πιο σπάνια σωματοστατινωμάτων (συνήθως γύρω από φύμα του Vater-periampullary)(57, 58).

Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 στα 3000 άτομα, ενώ περίπου 40% των σωματοστατινωμάτων σχετίζεται με αυτό. Παρότι έχουν περιγραφεί περιστατικά με μεταστατική νόσο, τα σχετιζόμενα με NF1 NENs συνήθως έχουν καλοήγη πορεία, με 5ετή επιβίωση που αγγίζει το 95%. Γαστρινώματα, ινσουλινώματα και μη λειτουργικά NENs παγκρέατος έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με NF1(59).

Το σύνδρομο NF1 προκαλείται από μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου NF1, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q11.2 και κωδικοποιεί την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, νευροϊνωμίνη (neurofibromin). Η πρωτεΐνη αυτή συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, μέσω απενεργοποίησης της πρωτεΐνης p21 RAS. Απουσία της νευροϊνωμίνης οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση των μοριακών μονοπατιών MAPK/PI3K/AKT/mTOR (Εικόνα 13)(60).

### **Σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC)**

Το σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC) είναι μία πολυσυστηματική, αυτοσωμική επικρατής γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς καλοήθεις όγκους (αμαρτώματα) σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι νεφροί, οι πνεύμονες και το ήπαρ. Η συχνότητα του συνδρόμου εκτιμάται περίπου σε 10-16 περιστατικά/100000 άτομα(61).

Περιπτώσεις NENs έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με TSC, αλλά δεν αποτελούν ακόμη μείζον κριτήριο της νόσου. Οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι περιορισμένες και αφορούν κυρίως κλινικά περιστατικά. Όγκοι υπόφυσης έχουν καταγραφεί σε 4 ασθενείς με TSC, μεταξύ των οποίων προλακτινώματα, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) και growth hormone (GH) εκκριτικά

αδενώματα. Αδενώματα και υπερπλασία παραθυροειδών έχουν επίσης καταγραφεί. Τέλος, παγκρεατικά NENs, όπως γαστρινώματα και ινσουλινώματα, έχουν περιγραφεί σποραδικά σε ασθενείς με TSC. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες για το TSC δεν περιλαμβάνουν συστηματικό έλεγχο για παγκρεατικά NENs(59).

Το σύνδρομο TSC προκαλείται από απενεργοποιητικές μεταλλάξεις είτε στο γονίδιο TSC1 (εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 9q34 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αμαρτίνη – hamartin) είτε στο γονίδιο TSC2 (εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 16p13.3 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη τουμπερίνη – tuberin). Οι πρωτεΐνες αμαρτίνη και τουμπερίνη σχηματίζουν ένα σύμπλοκο, το οποίο αποτελεί σημαντικό αρνητικό ρυθμιστή του mammalian target of rapamycin (mTOR). Έτσι, στο σύνδρομο TSC, μεταλλάξεις του TSC1 ή TSC2 οδηγούν σε απρόσκοπτη ενεργοποίηση του μονοπατιού του mTOR, που κατ' επέκταση οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς και μεταβολές του κυτταρικού μεταβολισμού και της αγγειογένεσης (Εικόνα 13)(62). Παρότι τα παγκρεατικά NENs εμφανίζονται σχετικά σπάνια σε ασθενείς με TSC, το γονίδιο TSC2 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των σποραδικών NENs παγκρέατος. Συγκεκριμένα, μελέτη των Missiaglia E et al έδειξε ότι η έκφραση του γονιδίου TSC2 είναι μειωμένη σε 35% των σποραδικών παγκρεατικών NENs(63), ενώ οι Jiao Y et al κατέδειξαν ότι μεταλλάξεις εντοπίζονται στο 8.8% των σποραδικών παγκρεατικών NENs(64).

#### **ΑΠΟ ΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΙΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΤΟΥ DNA - ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΚΑΙΝΟΦΑΝΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ**

Η έλευση των σύγχρονων τεχνολογιών αλληλούχισης του DNA τελευταίας γενιάς (next generation sequencing – NGS) έφερε επανάσταση στον τομέα της γενετικής του καρκίνου την περασμένη δεκαετία. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει τον εντοπισμό γενετικών μεταλλάξεων ενός όγκου με μεγάλη ακρίβεια, εξερευνώντας όλη την έκταση του ανθρώπινου γονιδιώματος, με απώτερο στόχο την δημιουργία γονιδιακά στοχευμένων θεραπειών. Σε αντίθεση με άλλες κατηγορίες καρκίνων, το γονιδιακό προφίλ των NENs χαρακτηρίζεται από σχετικά λίγες μεταλλάξεις ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανά τύπο όγκου. Έως τώρα, 24 γονίδια έχουν συσχετιστεί με την ογκογένεση των NENs (πίνακας 4). Τα γονίδια αυτά φαίνεται να διασυνδέουν σημαντικά μονοπάτια που εμπλέκονται στον κυτταρικό μεταβολισμό, τις τροποποιήσεις της χρωματίνης και τον έλεγχο της αύξησης/κυτταρικού πολλαπλασιασμού(49).

**Πίνακας 4: Κατάλογος των γονιδίων που εμπλέκονται στη νευροενδοκρινική ογκογένεση.**

Γονίδιο	Γονιδιακή λειτουργία	Χρονολογική ταξινόμηση	Όργανα που εντοπίζονται
---------	----------------------	------------------------	-------------------------

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

<b>ATM</b>	Ακεραιότητα χρωματίνης	Άγνωστο	Πάγκρεας
<b>ATRX</b>	Εναλλακτική επιμήκυνση τελομερών (alternative lengthening of telomeres- ALT)	Όψιμη	Πάγκρεας, μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια
<b>CDKN1B</b>	Κυτταρικός κύκλος	Άγνωστο	Πάγκρεας, λεπτό έντερο, πρόσθια υπόφυση, παραθυροειδείς
<b>DAXX</b>	ALT	Όψιμη	Πάγκρεας
<b>EPAS1</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια, 12δάκτυλο
<b>H-, K-RAS</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Κύτταρα C θυρεοειδούς, Μυελός επινεφριδίων
<b>FH</b>	Μεταβολισμός	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια
<b>KTMD2</b>	Τροποποίηση χρωματίνης	Άγνωστο	Μυελός επινεφριδίων
<b>MAX</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια
<b>MDH2</b>	Μεταβολισμός	Άγνωστο	Παραγάγγλια
<b>MEN1</b>	Άγνωστη	Πρώιμη	Παραθυροειδείς, πρόσθια υπόφυση, πάγκρεας, 12δακτυλο, στομάχι, πνεύμονες, θύμος
<b>NF1</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, 12δάκτυλο
<b>RET</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Κύτταρα C θυρεοειδούς, Μυελός επινεφριδίων, παραθυροειδείς
<b>SDHx</b>	Μεταβολισμός	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια
<b>TERT promoter</b>	Διατήρηση τελομερών	Όψιμη	παραγάγγλια
<b>TMEM127</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Πρώιμη	Μυελός επινεφριδίων, παραγάγγλια
<b>TP53</b>	Ακεραιότητα χρωματίνης, Κυτταρική σηματοδότηση	Άγνωστο	Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος, Μυελός επινεφριδίων
<b>TSC1-2</b>	Κυτταρική σηματοδότηση	Άγνωστο	Πάγκρεας
<b>YY1</b>	Μεταγραφική ρύθμιση	Πρώιμη	Πάγκρεας

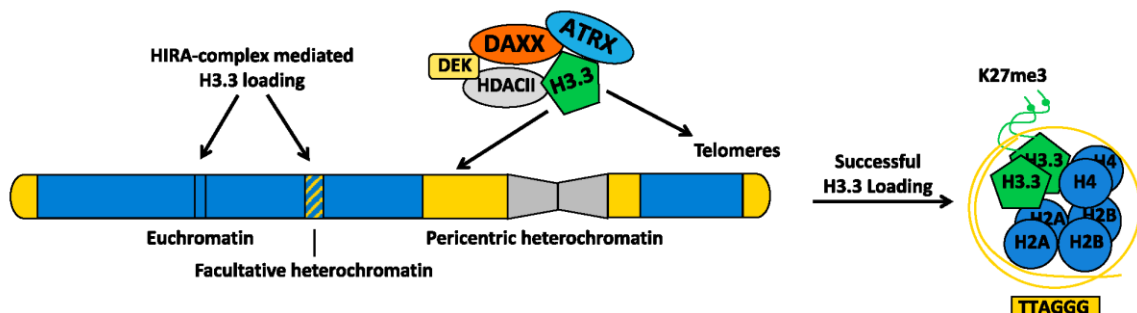
### NENs Παγκρέατος

Η πρώτη αλληλούχιση του DNA των NENs πραγματοποιήθηκε το 2011 από τους Jiao et al σε μία σειρά με 68 NENs παγκρέατος(64). Ο μέσος αριθμός γονιδιακών μεταλλάξεων που καταγράφηκε ήταν 16 μεταλλάξεις ανά όγκο, σαφώς λιγότερες από αυτές που εντοπίζονται σε αλληλούχιση του DNA στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα. Επιπρόσθετα, τα γονίδια που εμφανίζουν συχνά μεταλλάξεις στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (CDKN2A, KRAS, TP53, SMAD3, SMAD4) σπάνια εντοπίστηκαν στα NENs. Μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1 παρατηρήθηκαν, όπως ήταν



αναμενόμενο, σε 44% των περιπτώσεων. Εκτός αυτού, γονίδια που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι του mTOR ευρέθησαν επίσης μεταλλαγμένα σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών, όπως οι απενεργοποιητικές μεταλλάξεις TSC2 (8.8%) και PTEN (7,3%) ή ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του PIK3CA.

Ωστόσο, για πρώτη φορά εμπλέκονται στην καρκινογένεση των NENs 2 νέα γονίδια: το γονίδιο ATRX (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked), εντοπιζόμενο στο X χρωμόσωμα, και το γονίδιο DAXX (death-domain-associated protein), εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 6p21.3. Συνολικά, 43% των παγκρεατικών NENs εμφάνιζαν μετάλλαξη είτε στο ATRX είτε στο DAXX γονίδιο (18 και 25% αντίστοιχα), ενώ σε 53% των περιπτώσεων με μεταλλάξεις στα ανωτέρω γονίδια, συνυπήρχε μετάλλαξη του MEN1 γονιδίου(64). Οι πυρηνικές πρωτεΐνες ATRX και DAXX εμπλέκονται στη ρύθμιση της δομής της χρωματίνης και στη μεταγραφή των γονιδίων. Συγκεκριμένα, το σύμπλοκο ATRX/DAXX εναποτίθεται στην ιστόνη H3.3 σε πολλαπλά σημεία του γονιδιώματος, καθώς επίσης και στην περικεντριδιακή ετεροχρωματίνη και στα τελομερή, συμβάλλοντας στη διατήρηση της συμπαγούς δομής της χρωματίνης και στην ακεραιότητα των τελομερών (Εικόνα 14). Απενεργοποίηση του συμπλόκου ATRX/DAXX λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων είτε στο ένα είτε στο άλλο γονίδιο έχει συσχετιστεί με αποσταθεροποίηση της χρωματίνης και με το φαινόμενο της εναλλακτικής επιμήκυνσης τελομερών (alternative lengthening of telomeres- ALT), το οποίο προκαλεί επιμήκυνση των τελομερών μέσω ανεξάρτητου από την τελομεράση ανασυνδυασμού και έχει παρατηρηθεί σε πολλαπλές περιπτώσεις NENs παγκρέατος (περίπου 43% των NENs παγκρέατος)(65).

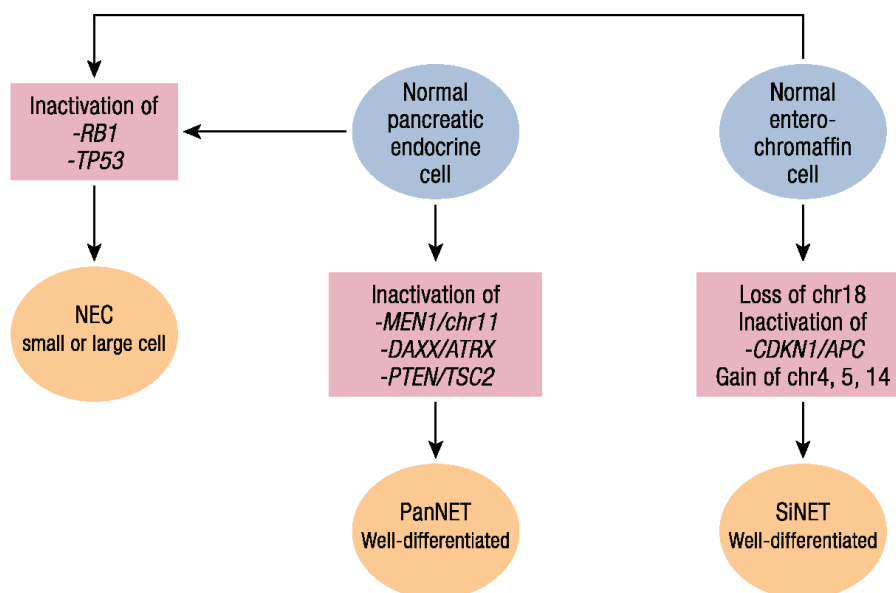


Εικόνα14: Φυσιολογική λειτουργία των πυρηνικών πρωτεϊνών ATRX και DAXX

Η απενεργοποίηση ATRX/DAXX και το φαινόμενο ALT συσχετίστηκε με υψηλότερο staging των παγκρεατικών NENs. Έτσι, διαμορφώθηκε η υπόθεση ότι η γενετική αυτή ανωμαλία αποτελεί ένα όψιμο γεγονός στη διαδικασία της ογκογένεσης. Για να επιβεβαιώσουν την υπόθεση αυτή, οι de Wilde et al μελέτησαν μια σειρά ασθενών με MEN1, όπου διεπιστώθη ότι η μετάλλαξη των γονιδίων ATRX ή DAXX και το φαινόμενο ALT παρατηρήθηκαν αποκλειστικά στα NENs παγκρέατος

και σε κανένα από τα νευροενδοκρινή μικροαδενώματα, που αποτελούν την πρόδρομη μορφή τους. Επιπρόσθετα, η παρουσία τους συσχετίστηκε με υψηλότερο grading καθώς και με μεγαλύτερο μέγεθος του όγκου (>3 cm)(66). Συνεπώς, οι μεταλλάξεις των γονιδίων ATRX και DAXX επιβεβαιώθηκε ότι πραγματοποιούνται αργά στην ογκογένεση των NENs παγκρέατος.

Τέλος, η σύγχρονη ιστολογική ανάλυση και παρατήρηση των παγκρεατικών NENs, σε συνδυασμό με τις συνεχόμενες προσπάθειες για την ορθότερη ταξινόμηση των όγκων αυτών, οδήγησε στην παρατήρηση ότι οι δύο βασικές κατηγορίες των NENs, οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) και τα νευροενδοκρινή καρκινώματα (NECs) έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, όσον αφορά τη μορφολογία τους, τον αριθμό των μιτώσεων και τον ρυθμό πολλαπλασιασμό τους. Λαμβάνοντας υπόψη τις ιστολογικές και βιολογικές τους διαφορές, προτάθηκε η ιδέα ότι πιθανότατα διαφορετικά γονιδιακά μονοπάτια χαρακτηρίζουν τις δύο αυτές κατηγορίες. Έτσι, μελέτες έδειξαν ότι τα παγκρεατικά NETs δεν έχουν συσχετιστεί με μεταλλάξεις των γονιδίων TP53 και RB1, τα οποία αντίθετα αποτελούν καθοριστικούς οδηγούς της ογκογένεσης στα πτωχώς διαφοροποιημένα NECs, σε οποιαδήποτε ανατομική εντόπιση. Αντίστοιχα, οι γονιδιακές μεταλλάξεις των παγκρεατικών NETs (πχ MEN1, ATRX/DAXX, PTEN, TSC2) δεν έχουν εντοπιστεί σε NECs, καταδεικνύοντας δυο διακριτά γονιδιακά μονοπάτια που οδηγούν σε διακριτές βιολογικές οντότητες, που κατ' επέκταση οφείλουν να έχουν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση (Εικόνα 15)(67).



Εικόνα 15: Η ογκογένεση των NETs και NECs ακολουθεί διακριτά γονιδιακά μονοπάτια. Τα βασικά ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά των NECs είναι παρόμοια σε όλες τις ανατομικές εντοπίσεις των NENs.

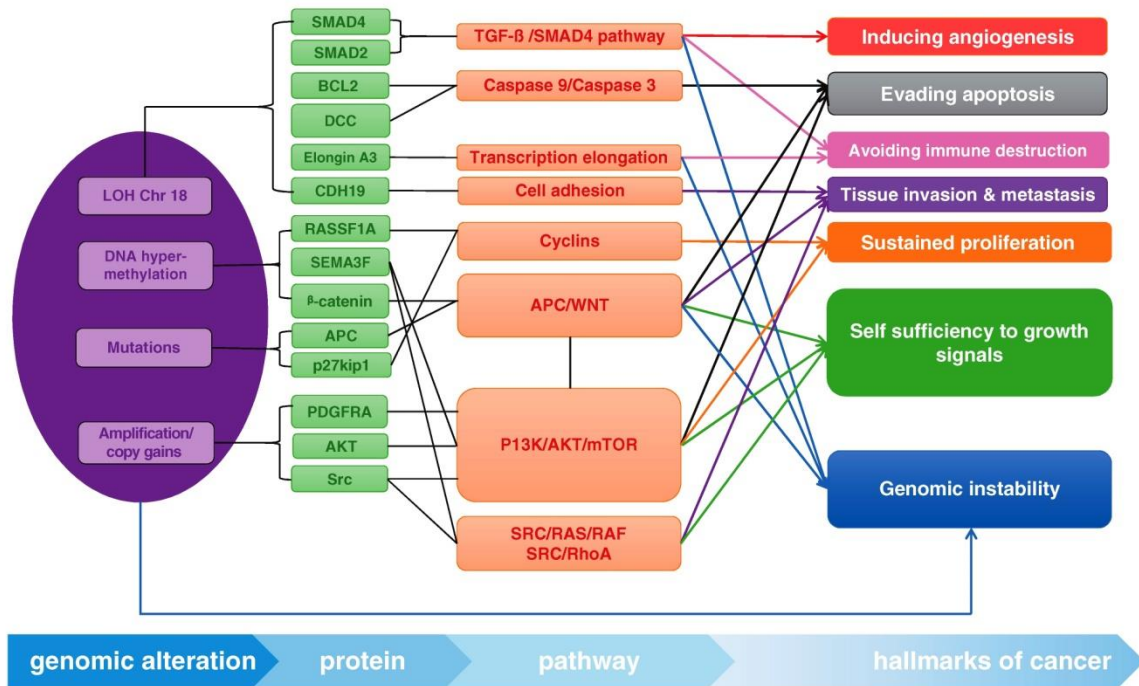
### **NENs Λεπτού εντέρου**

Σε αντίθεση με τα παγκρεατικά NENs, για μεγάλο χρονικό διάστημα τα NENs του λεπτού εντέρου θεωρούνταν αποκλειστικά σποραδικοί όγκοι. Οι πρόσφατα περιγραφείσες περιπτώσεις οικογενών NENs λεπτού εντέρου δεν έχουν ακόμα συσχετιστεί με κάποια οδηγό γονιδιακή μετάλλαξη και φαίνεται να επικαλύπτονται με τις σποραδικές μορφές τους, όσον αφορά την κλινική τους συμπεριφορά και τις γονιδιακές τους αλλοιώσεις(67).

Η πρώτη αλληλούχιση του γονιδιώματος των NENs λεπτού εντέρου ανέδειξε περίπου 211 διαφορετικές γονιδιακές μεταλλάξεις, χωρίς να είναι δυνατή η εντόπιση επαναλαμβανόμενα μεταλλαγμένων γονιδίων. Ωστόσο, εντοπίστηκαν μεταβολές του αριθμού σωματικών αντιγράφων, ανάλογες με εκείνες που ανευρέθησαν σε παλαιότερες μελέτες συγκριτικής γονιδιωματικής υβριδοποίησης, αναδεικνύοντας επανειλημμένες απώλειες των χρωμοσωμάτων 11 και 18 και προσθήκη των χρωμοσωμάτων 4,5,14 και 20. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ απορρύθμισης δύο κεντρικών μοριακών μονοπατιών: των TGF-β/Wnt (απώλεια αντιγράφου SMAD4) και PI3K/mTOR μονοπατιών(68). Ανάλογη μελέτη από τους Francis et al, που πραγματοποίησε πλήρη αλληλούχιση του γονιδιώματος σε 50 περιπτώσεις, μεταξύ των οποίων 39 πρωτοπαθείς όγκοι και 19 μεταστάσεις, επιβεβαίωσε τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών και επιπρόσθετα εντόπισε επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις (8%) και απαλείψεις γονιδίων (14%) του γονιδίου CDKN1B, που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου(69). Τέλος, ένα ακόμη γονίδιο που μελετήθηκε ως πιθανή οδηγός μετάλλαξη των NENs του λεπτού εντέρου είναι το γονίδιο APC (Adenomatous polyposis coli). Οι Bottarelli et al ερεύνησαν 30 περιπτώσεις NENs λεπτού εντέρου και ανακάλυψαν ότι 23% εμφάνιζαν μεταλλάξεις του APC, ενώ 15% παρουσίαζαν απώλεια του ενός γονιδιακού αντιγράφου. Η παρουσία των APC μεταλλάξεων επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατες μελέτες, αλλά με μικρότερη συχνότητα (8% οι περιπτώσεις με μεταλλάξεις και 4% οι περιπτώσεις με απώλεια γονιδιακού αντιγράφου). Το γονίδιο APC είναι ένα γνωστό ογκοκατασταλτικό γονίδιο, το οποίο ρυθμίζει αρνητικά το Wnt μονοπάτι, στοχεύοντας στην αποδόμηση της b-κατενίνης. Απώλεια της λειτουργίας του έχει συσχετιστεί όχι μόνο με επίταση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και με διαταραχές του χρωμοσωμικού διαχωρισμού(70).

Συνολικά, σε αντίθεση με τα παγκρεατικά NENs, το γονιδιακό υπόβαθρο των NENs του λεπτού εντέρου χαρακτηρίζεται από απουσία ξεκάθαρων οδηγιών – μεταλλάξεων. Ωστόσο, ολοκληρωμένες γονιδιωματικές αναλύσεις αναδεικνύουν ότι οι επιγενετικές μεταλλάξεις μπορεί να είναι καίριας σημασίας στην ογκογένεση των NENs του λεπτού εντέρου και την ανάπτυξη μεταστάσεων. Σε μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι Samsom KG et al κατέληξαν ότι τα NENs λεπτού εντέρου είναι γονιδιακά «σιωπηλοί» όγκοι, με σημαντικά διαφορετική γενετική

σύνθεση σε σχέση με τα παγκρεατικά NENs. Η απώλεια ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 18 αποτελεί την πιο συχνή γενετική ανωμαλία (44-100%), ακολουθούμενη από μεταλλάξεις του γονιδίου CDK1NB (8%). Σε σύγκριση με τις γενετικές μεταλλάξεις, οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι πιο συχνές στα NENs του λεπτού εντέρου και μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν πιο υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο (εικόνα 16)(71).



Εικόνα 16: Οι γενετικές ανωμαλίες που έχουν εντοπιστεί στα NENs λεπτού εντέρου, σε συνδυασμό με τον ρόλο τους ως βασικοί ρυθμιστές κύριων μοριακών μονοπατιών και πως επιδρούν στην ογκογένεση, και συγκεκριμένα στα διάφορα ορόσημα της καρκινογένεσης.

### Καρκινοειδή πνεύμονα

Τα καρκινοειδή του πνεύμονα είναι στην πλειονότητά τους σποραδικά. Ωστόσο, σωματικές MEN1 μεταλλάξεις ανευρίσκονται σε περίπου 13-18%, ενώ παρουσία της MEN1 μετάλλαξης εντοπίζεται συχνότερα σε άτυπα καρκινοειδή και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι σχετικά σπάνιες στα σποραδικά καρκινοειδή πνεύμονα, με κατά μέσο όρο 2,8- και 6,1 Mb χρωμοσωμικές ανωμαλίες να ανευρίσκονται στα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή αντίστοιχα, ενώ αντίθετα το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (SCLC) εμφανίζει 18.8-Mb.

Μία πρόσφατη μελέτη αλληλούχησης του γονιδιώματος 69 καρκινοειδών του πνεύμονα ανέδειξε σωματικές μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια, εκτός του MEN1 γονιδίου. Συνολικά, 40% όλων των πνευμονικών NETs εμφάνιζαν μεταλλάξεις γονιδίων τροποποίησης των ιστονών (PSIP1, SETD1B, SETDB1 και NSD1, KDM4A, PHF8 και JMJD1C), ενώ επίσης πολλαπλές μεταλλάξεις εντοπίστηκαν σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης (ARID1, SMARCA1, SMARCA2,

SMARCA4, ARID2, SMARCC2, SMARCB1 και BCL11A). Τα γονίδια TP53 και ARB, που ανευρίσκονται συχνά μεταλλαγμένα σε υψηλού grading NECs, δεν έχουν βρεθεί επηρεασμένα στα τυπικά καρκινοειδή(72).

#### **ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Ως επιγενετικές τροποποιήσεις χαρακτηρίζονται οι αλλαγές στην ενεργότητα και στην έκφραση των γονιδίων, χωρίς να επισυμβαίνουν αλλαγές στην αλληλουχία του πυρηνικού DNA. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, η μεθυλίωση του DNA, η δράση μικρών μη-μεταφραζόμενων μορίων RNA (microRNAs) και οι ATP-εξαρτώμενες αλλαγές στη δομή της χρωματίνης. Οι σύγχρονες μοριακές τεχνικές έχουν δείξει ότι οι επιγενετικές αλλαγές είναι εξίσου συχνές, αλλά και παθογενετικά σημαντικές στη διαδικασία της καρκινογένεσης για όλους τους τύπους καρκίνου, μεταξύ των οποίων και τα NENs.

Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλίωση του DNA έχει μελετηθεί σε ποικιλία των NENs. Αρχικά, ο φαινοτύπος μεθυλίωσης των νησίδων CpG (CIMP), που αρχικά είχε μελετηθεί στον καρκίνο παχέος εντέρου, ανευρέθη σε 50% των γαστρινωμάτων και σε 100% των σωματοστατινωμάτων και VIPομάτων, σε μία μεγάλη σειρά NENs του ανώτερου (foregut) και μέσου αρχέγονου εντέρου (midgut). Επιπλέον, CIMP εντοπίστηκε σε περισσότερα από 50% των πτωχώς διαφοροποιημένων NECs κόλου.

Άλλα γονίδια που συχνά εμφανίζουν αυξημένη μεθυλίωση στα NENs είναι τα: MGMT, RASSF1A και CDKN2A.

Το γονίδιο MGMT ανευρίσκεται συχνά υπερμεθυλιωμένο στα παγκρεατικά NETs (πάνω από 50%). Είναι υπεύθυνο για έναν από τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, την απομάκρυνση αλκυλομάδων από τη γουανίνη. Έτσι, το στάτους μεθυλίωσης του γονιδίου MGMT στα παγκρεατικά NETs έχει συσχετιστεί με την ανταπόκρισή τους στη χορήγηση αλκυλιούχων παραγόντων, όπως η τεμοζολαμίδη. Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο RASSF1A, εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 3p21, σπάνια εμφανίζει μεταλλάξεις, αλλά συχνά η έκφραση του εμποδίζεται μέσω υπερμεθυλίωσης του υποκινητή του. Στα παγκρεατικά NENs, ο υποκινητής του RASSF1A ανευρίσκεται μεθυλιωμένος σε 75-83% των περιπτώσεων. Η συχνότητα μεθυλίωσης αυξάνεται σε μετασταστικές περιπτώσεις και σε όγκους με μεγαλύτερο μέγεθος. Ωστόσο, μεθυλίωση του RASSF1A έχει παρατηρηθεί και στον περιβάλλοντα, γειτονικό στον όγκο φυσιολογικό παγκρεατικό ιστό, περιορίζοντας την αξία του ως βιοδείκτη για τα παγκρεατικά NENs. Τέλος, το γονίδιο CDKN2A κωδικοποιεί την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p16, που ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο. Το γονίδιο CDKN2A ανευρίσκεται μεθυλιωμένο σε 10-58% των παγκρεατικών NENs και σε 44% των NENs του

λεπτού εντέρου. Σε αντίθεση με το RASSF1A, εμφανίζει καλή ειδικότητα ως δείκτης καρκινικού ιστού(1).

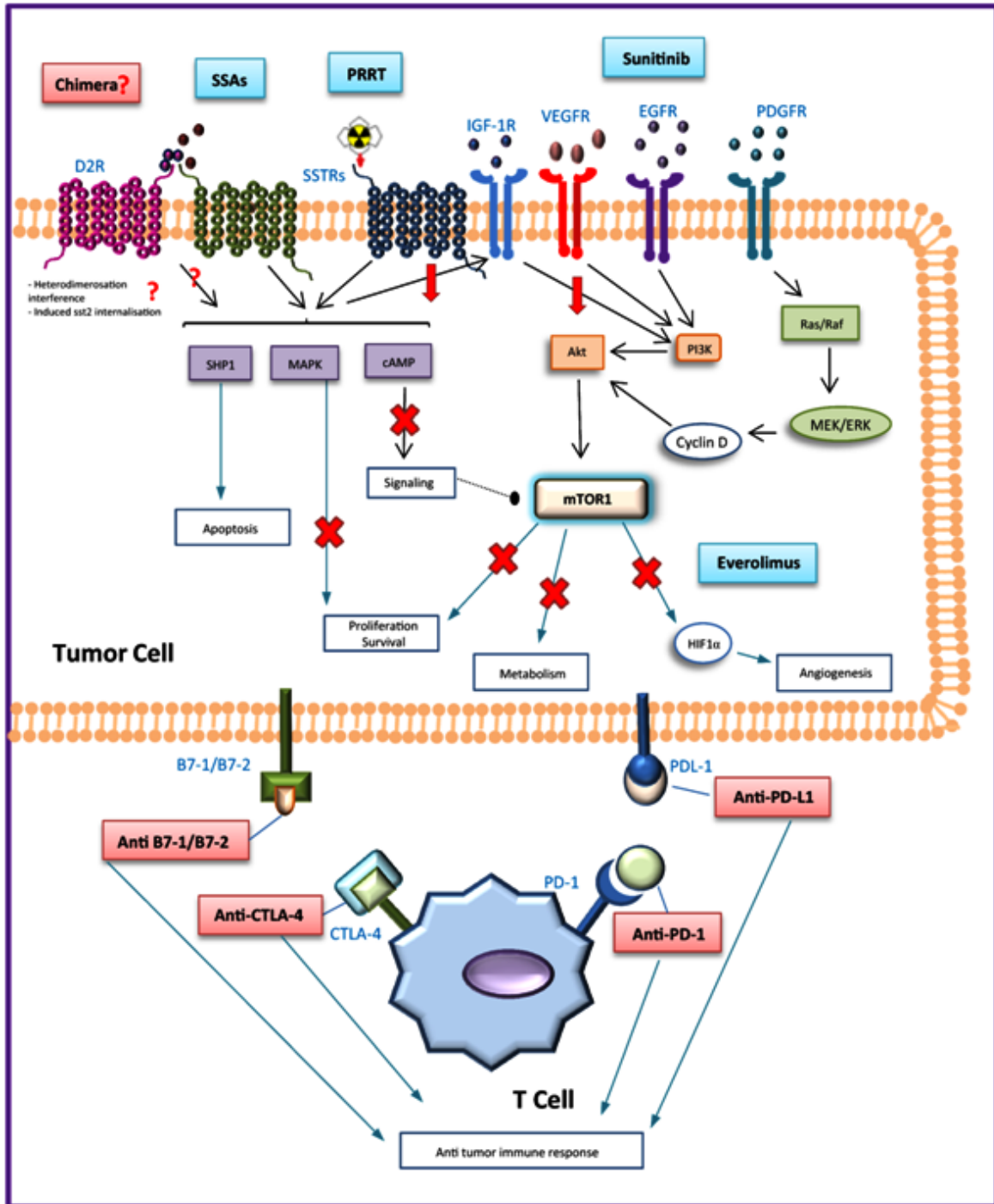
Επιπρόσθετα, μελέτες για το προφίλ έκφρασης των microRNAs έχουν πραγματοποιηθεί σε ποικίλες κατηγορίες των NENs, μεταξύ των οποίων τα παγκρεατικά NENs, τα NENs λεπτού εντέρου και τα μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς. Διάφορες μελέτες των microRNAs έχουν δημιουργήσει διαφορετικούς καταλόγους τροποποιημένων microRNAs. Παρότι η αναπαραγωγικότητα και η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων παραμένει αμφιλεγόμενη, η μελέτη και ο καθορισμός των microRNAs μπορεί να είναι χρήσιμος στο follow-up των ασθενών, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις απουσίας σαφών γονιδιακών μεταλλάξεων(67).

#### **ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Όλα τα παραπάνω δεδομένα, όπως προκύπτουν από τις συνεχώς αναπτυσσόμενες τεχνολογίες μοριακής ανάλυσης του DNA, έχουν συμβάλει όχι μόνο στην επιτάχυνση της κατανόησης της πολύπλοκης γενετικής του καρκίνου, αλλά και στην ανάδειξη νέων βιοδεικτών για τη διάγνωση και νέων στόχων για τη θεραπεία των NENs. Στην εποχή της εξατομικευμένης αντιμετώπισης, η μελέτη της αλληλουχίας του DNA και των επιγενετικών τροποποιήσεων αποτελεί τη σημαντικότερη αρχή για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Ήδη ποικίλες στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές έχουν προστεθεί στη φαρέτρα των κλινικών ιατρών και έχουν συμβάλει καθοριστικά στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με NENs. Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs), η PRRT, οι αναστολείς mTOR (everolimus) και οι αναστολείς της αγγειογένεσης (sunitinib) είναι μερικοί από τους σύγχρονους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον έλεγχο της ορμονικής εκκριτικότητας και της ανάπτυξης των NENs. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι έχουν συμβάλει καθοριστικά στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με NENs, μεταβάλλοντας ριζικά το τοπίο στη θεραπευτική των NENs.

Τέλος, ακόμη περισσότερες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη, μελετώντας νέους θεραπευτικούς στόχους ή διαφόρους θεραπευτικούς συνδυασμούς. Για παράδειγμα, η ανοσοθεραπεία και οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors), που έχουν φέρει την επανάσταση στη θεραπευτική του καρκίνου, έχουν αρχίσει να μελετώνται και στα NENs, με θετικά αποτελέσματα (Εικόνα 17)(73). Απώτερος στόχος όλων των παραπάνω είναι η ανάπτυξη του βέλτιστου φαρμάκου για κάθε μεμονωμένο ασθενή, όχι εμπειρικά βάσει του κλινικο-παθολογικού προφίλ, αλλά λαμβάνοντας υπόψη γονιδιακούς και βιοχημικούς προγνωστικούς βιοδείκτες.



Εικόνα 17: Σύγχρονες και μελλοντικές στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές για τα NENs. Οι σύγχρονες διαθέσιμες θεραπείες παρουσιάζονται με μπλε χρώμα, ενώ πιθανοί μελλοντικοί στόχοι με κόκκινο χρώμα. SSAs: ανάλογα σωματοστατίνης, PRRT: θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτιδία, IGF-1R: υποδοχέας του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1, VEGFR: υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, EGFR: υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, PDGFR: υποδοχέας του προερχόμενου από τα αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα, CTLA-4: αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, PDL-1: πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1

### III. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ & ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

---

Το ΔΕΣ, από το οποίο προέρχονται τα NENs, θεωρείται το μεγαλύτερο ενδοκρινικό όργανο του σώματος, αποτελούμενο από περισσότερα από 30 διαφορετικά, ορμονικά ενεργά νευροενδοκρινικά κύτταρα, διάσπαρτα στο γαστρεντερικό σύστημα, τα νησίδια Langerhans του παγκρέατος και το υπόλοιπο ανθρώπινο σώμα. Στον γαστρεντερικό σωλήνα έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 13 διαφορετικά νευροενδοκρινικά κύτταρα, τα οποία παράγουν ποικίλα βιοδραστικά πεπτιδία και ορμόνες, όπως σεροτονίνη (5-HT), γαστρίνη, γλυκαγόνη και η ινσουλίνη, και μπορούν να οδηγήσουν σε χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα (Πίνακας 5).

Η ταξινόμηση των NENs ως λειτουργικά ή μη λειτουργικά νεοπλάσματα βασίζεται στην παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα σύνδρομα αυτά. Ωστόσο, παρότι κάποια NENs μπορεί να θεωρούνται μη λειτουργικά, ορισμένοι από αυτούς τους όγκους μπορεί να είναι είτε ικανοί να παράγουν χαμηλά επίπεδα πεπτιδίων/αμινών που δεν επαρκούν για να προκαλέσουν κλινικά διακριτά συμπτώματα που σχετίζονται με ένα σύνδρομο, είτε οι ουσίες που παράγουν είναι μεταβολικά αδρανείς ή δεν έχουν υποστεί την κατάλληλη επεξεργασία(74). Η παραγωγή βιοδραστικών ουσιών μπορεί να είναι χαρακτηριστική του συγκεκριμένου ιστού πρόελευσης που οδηγεί στο εκκριτικό σύνδρομο (ευτοπική έκκριση) ή σπανιότερα να περιλαμβάνει ορμόνες που τυπικά προέρχονται από άλλες ανατομικές θέσεις (έκτοπη έκκριση). Στην περίπτωση της έκτοπης έκκρισης, τα κλινικά σύνδρομα ονομάζονται παρανεοπλασματικά και παρότι παραδοσιακά θεωρούνταν σχετικά σπάνια, σήμερα αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο. Τέλος, τα εκκριτικά χαρακτηριστικά και η λειτουργικότητα των NENs μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, μπορεί να παρατηρηθεί πλήρη μεταβολή του ορμονικού τους φαινοτύπου, καθώς η



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

έκκριση ενός συνόλου νευρορμονών μπορεί να μετασηματιστεί σε μια άλλη, με επακόλουθη αλλαγή της κλινικής τους εικόνας, ή ακόμα ένας αρχικά μη λειτουργικός όγκος να μετατραπεί σε λειτουργικός(75).

Συνολικά, η κλινική εικόνα των NENs χαρακτηρίζεται από μία ποικιλία εκδηλώσεων που εξαρτώνται από την εντόπιση τους, την ορμονική παραγωγή και την έκταση της νόσου. Συνήθως, ένα NEN πνεύμονα διαγιγνώσκεται τυχαία σε μία ακτινογραφία θώρακος, που πραγματοποιείται για κάποιο άλλο λόγο. Ωστόσο, μπορεί επίσης να εκδηλωθεί κλινικά με σύνδρομο Cushing, λόγω έκκρισης corticotrophin-releasing hormone (CRH) ή ACTH από τον όγκο, ή με καρκινοειδές σύνδρομο, λόγω παραγωγής σεροτονίνης και ισταμίνης. Κατ' αναλογία, ένα NEN του λεπτού εντέρου μπορεί να εντοπιστεί ως μία αιτία κοιλιακού άλγους ή εντερικής απόφραξης ή ως αποτέλεσμα του καρκινοειδούς συνδρόμου, που προκαλείται από την παραγωγή σεροτονίνης και ταχυκινινών από τον όγκο.

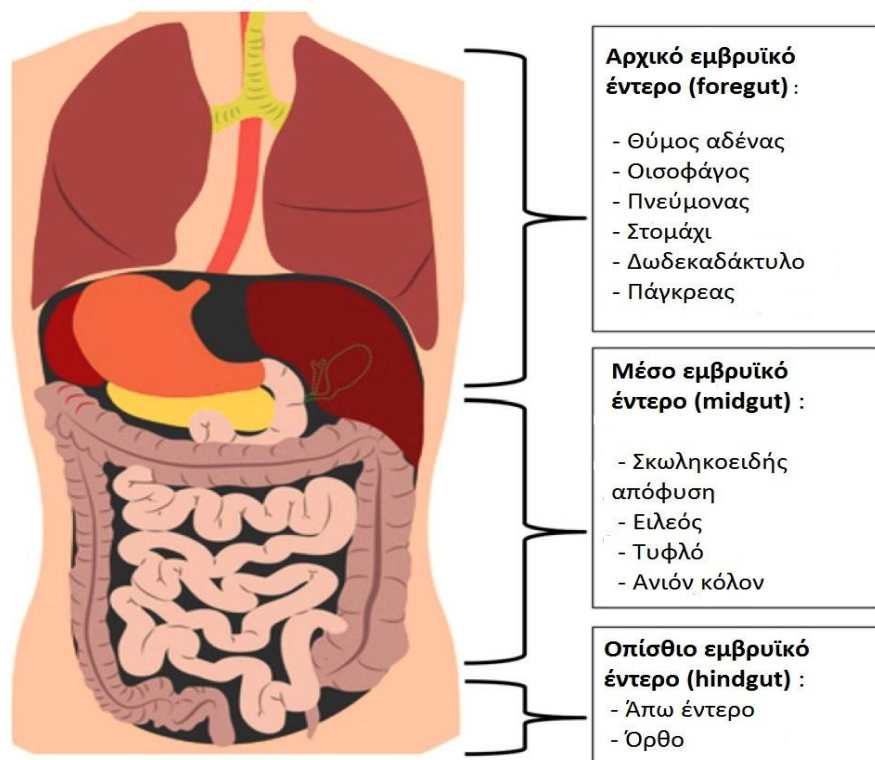
Παραδοσιακά, τα NENs κατατάσσονταν βάσει της εμβρυϊκής τους προέλευσης. Έτσι, διακρίνονταν σε όγκους του **προσθίου αρχέγονου εντέρου** (foregut: βρόγχοι, στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο έως

το σύνδεσμο του Treitz και πάγκρεας), του **μέσου εντέρου** (midgut: ΓΕΣ από τη νήστιδα έως τη μεσότητα του εγκαρσίου κόλου, συμπεριλαμβανόμενης της σκωληκοειδούς απόφυσης) και του **οπίσθιου εντέρου** (hindgut: μεσότητα του εγκαρσίου κόλου έως το ορθό) (Εικόνα 18)(26). Βάσει της κατηγοριοποίησης αυτής,

<b>Βιολογικά δραστικές ουσίες που εκκρίνονται από τα NENs</b>	
<b>Αμίνες</b>	5-HT
	5-HIAA
	5-HTP
	Catecholamines
	Dopamine
	Histamine
<b>Πεπτίδια</b>	ACTH
	Calcitonin
	Chromogranins
	CRH
	Gastrin
	GH-RH
	Glucagon
	Growth hormone
	hCGa
	hCGb
	Insulin
	Motilin
	Pancreatic polypeptide
	Neuron-specific enolase
	Neurotensin
Synaptophysin	
VIP	
<b>Ταχυκινίνες</b>	Kallikrein
	Neurokinins
	Neuropeptide K
	Substance P
<b>Άλλες</b>	προσταγλανδίνες
5-HT: 5-Hydroxytryptamine (serotonin), 5-HIAA: 5-hydroxy- indoleacetic acid, 5-HTP: 5-hydroxytryptophan, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, CRH: corticotrophin-releasing hormone, GHRH: growth hormone-releasing hormone, hCG: human chorionic gonadotropin; VIP: vasoactive intestinal protein.	

Πίνακας 5: Βιολογικά δραστικές ουσίες που εκκρίνονται από τα NENs

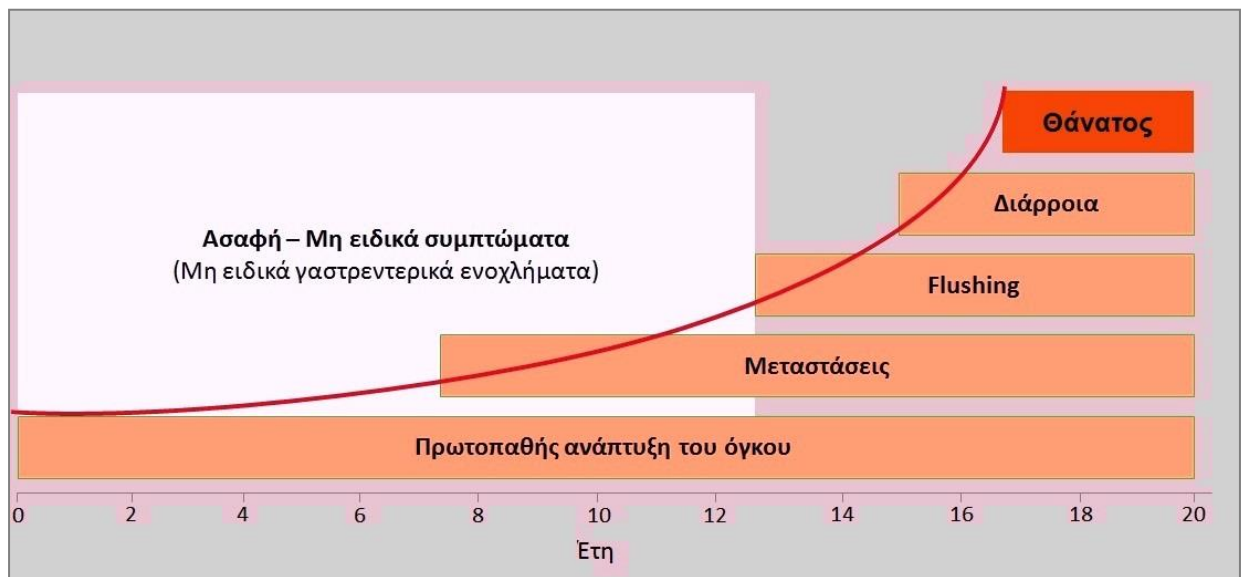
έγινε μία προσπάθεια ταξινόμησης – ομαδοποίησης των κλινικών χαρακτηριστικών και της βιολογικής συμπεριφοράς των NENs. Τα καρκινοειδή, τα οποία αναπτύσσονται στο αρχικό εμβρυικό έντερο (foregut), παράγουν ουσίες όπως ισταμίνη, γαστρίνη, ACTH, και GH, σπάνια σεροτονίνη και προκαλούν το άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από γενικευμένο flushing, διάρροιες, οίδημα βλεφάρων, δακρύρροια και βρογχόσπασμο. Τα καρκινοειδή του μέσου εμβρυικού εντέρου (midgut), αποκαλούνται και κλασσικά καρκινοειδή, περιέχουν μεγάλες ποσότητες σεροτονίνης και γίνονται συμπτωματικά στην περίπτωση μεταστατικής νόσου ή μαζικής οπισθοπεριτοναϊκής νόσου προκαλώντας το χαρακτηριστικό καρκινοειδές σύνδρομο. Τα καρκινοειδή του τελικού εμβρυικού εντέρου είναι συνήθως ασυμπτωματικά, διότι δεν παρουσιάζουν ορμονική παραγωγή ακόμη και σε προχωρημένη νόσο, ενώ τα συχνότερα συμπτώματά τους είναι η αιμορραγία ή η εντερική απόφραξη. Τέλος, οι ενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος, ανήκουν επίσης στο αρχικό εμβρυικό έντερο (foregut) και έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν διάφορες ορμόνες. Οι όγκοι αυτοί ταξινομούνται ανάλογα με την παραγόμενη ορμόνη σε γαστρινώματα, ινσουλινώματα, γλυκαγονώματα, VIPώματα, σωματοστατινώματα και σε μη-λειτουργικούς όγκους.



Εικόνα 18: Μία από τις πρώτες ταξινομήσεις των NENs, βάσει της εμβρυϊκής τους προέλευσης. Διακρίνονταν σε όγκους του προσθίου αρχέγονου εντέρου (foregut), του μέσου εντέρου (midgut) και του οπισθίου εντέρου (hindgut).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Για αρκετά χρόνια πιστεύαμε ότι η κλινική πορεία των NENs ήταν ήπια και καλοήθης και πως η θνησιμότητα οφειλόταν κυρίως στις επιπλοκές των βιολογικών συνδρόμων. Με την εισαγωγή, όμως, αποτελεσματικών θεραπειών για τα σύνδρομα διαπιστώθηκε ότι τα νεοπλάσματα αυτά συχνά έχουν πιο επιθετική και πολλές φορές κακοήθη πορεία. Η διάγνωση των NENs αποτελεί συχνά κλινική πρόκληση, διότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς με NENs παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Συχνά το νεόπλασμα διαγιγνώσκεται τυχαία κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο, τη χειρουργική επέμβαση ή τη νεκροτομή που γίνονται συνήθως για λόγο ο οποίος δεν σχετίζεται με τον όγκο. Τα αρχικά συμπτώματα είναι μη ειδικά (διαλείπον κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετός, μετεωρισμός, εναλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, αιμορραγία πεπτικού ή ακόμη και εντερική απόφραξη). Συχνά η διάγνωση καθυστερεί ακόμη και για έτη, διότι τίθενται εσφαλμένες διαγνώσεις, όπως σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή σπαστική κολίτιδα. Όταν εμφανίζονται συμπτώματα, τότε αυτά οφείλονται είτε στην τοπική επέκταση της νόσου, είτε σε ίνωση, είτε στις συστηματικές δράσεις των εκκρινόμενων βιοδραστικών ουσιών (Εικόνα 19). Το κλινικό σύνδρομο το οποίο εκδηλώνεται εξαρτάται από το συνδυασμό των εκκρινόμενων ουσιών (σεροτονίνη, ισταμίνη, ταχυκινίνες, προσταγλανδίνες κ.α.)(76).



Εικόνα 19: Η διάγνωση των NENs αποτελεί συχνά κλινική πρόκληση, διότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς με NENs παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα αρχικά συμπτώματα είναι μη ειδικά (διαλείπον κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετός, μετεωρισμός, εναλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, αιμορραγία πεπτικού ή ακόμη και εντερική απόφραξη). Συχνά η διάγνωση καθυστερεί ακόμη και έτη, διότι τίθενται εσφαλμένες διαγνώσεις, όπως σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή σπαστική κολίτιδα.

Στη συνέχεια, θα περιγραφούν αναλυτικά τα κυριότερα κλινικά σύνδρομα που συναντώνται σε ασθενείς με NENs.

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

### Καρκινοειδές σύνδρομο

Το καρκινοειδές σύνδρομο προέρχεται από την συνεργική δράση της σεροτονίνης, των κινινών και των προσταγλανδινών, όταν αυτές εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία μετά από παράκαμψη του μεταβολισμού τους είτε στη πυλαία είτε στην πνευμονική αρτηριακή κυκλοφορία. Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά του καρκινοειδούς συνδρόμου είναι οι διάρροιες και το αιφνίδιο ερύθημα (flushing). Το καρκινοειδές σύνδρομο παρατηρείται κυρίως σε NENs του λεπτού εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις ή όταν οι πρωτοπαθείς όγκοι βρίσκονται είτε στον πνεύμονα είτε στην ωοθήκη, ακόμη και με απουσία ηπατικής συμμετοχής(77).

Ένας τυπικός ασθενής με καρκινοειδές σύνδρομο εμφανίζει κλινικά flushing (60-85%), εκκριτική διάρροια (60-80%), κοιλιακό άλγος (40%), τελαγγειεκτασίες (25%), διαλείποντα εκπνευστικό συριγμό (<10%) και πελλάγρα (5%) (Πίνακας 6). Η κατανάλωση τροφής (τροφές πλούσιες σε τυραμίνη, όπως σοκολάτα, καρύδια, μπανάνες), το αλκοόλ και το άγχος είναι γνωστοί εκλυτικοί παράγοντες του καρκινοειδούς συνδρόμου, ιδιαίτερα του flushing. Όσον αφορά τις διάρροιες, μπορεί αρχικά να είναι διαλείπουσες και να συνοδεύονται από κοιλιακό άλγος, αλλά μπορεί να μετατραπούν σε συνεχείς, όταν περιπλέκονται από λεμφαγγειεκτασίες και βακτηριακή υπερανάπτυξη. Η διάρροια είναι εκκριτική και, συνεπώς, δεν ανακουφίζεται από τον περιορισμό της τροφής, ενώ ξυπνά τον ασθενή κατά τη διάρκεια της νύχτας. Τέλος, το flushing συνήθως εμφανίζεται αιφνίδια, με ροζ - κόκκινο χρώμα, εκτείνεται στο πρόσωπο και το άνω μέρος του κορμού, διαρκεί μόνο λίγα λεπτά, μπορεί να συμβεί πολλές φορές μέσα στη μέρα και συνήθως προκαλείται από NENs του λεπτού εντέρου (Εικόνα 20)(78).

Αντίθετα, το άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο (5%) χαρακτηρίζεται από ιώδες εξάνθημα το οποίο διαρκεί αρκετές ώρες προκαλώντας τελαγγειεκτασίες και πάχυνση του προσβεβλημένου δέρματος στο πρόσωπο και τον κορμό, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και στα άκρα. Σπάνια, συνυπάρχουν κεφαλαλγία, δακρύρροια, υπόταση και βρογχόσπασμος. Τα συμπτώματα αυτά συνοδεύουν συνήθως τους ασθενείς με καρκινοειδή του πρόσθιου εμβρυϊκού εντέρου και οφείλονται στη δράση των 5-υδροξυ-τροπτοφάνης και ισταμίνης. Τέλος, ένα εξαιρετικά σπάνιο, έντονα κόκκινο, κηλιδώδες, προκαλούμενο από την έκλυση ισταμίνης flushing μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων. Σε εξίσου σπάνιες περιπτώσεις, στο καρκινοειδές σύνδρομο διαταράσσεται η σύνθεση του νικοτινικού οξέος, η οποία σχετίζεται με μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών, υποαλβουμιναιμία και ανάπτυξη πελλάγρας(77).

Πίνακας 6: Κλινικά χαρακτηριστικά του καρκινοειδούς συνδρόμου

Κλινικά Χαρακτηριστικά Καρκινοειδούς Συνδρόμου			
Κλινικά Σημεία	Συχνότητα	Χαρακτηριστικά	Χημικοί Διαμεσολαβητές
<b>Αιφνίδιο ερύθημα (Flushing)</b>	60-85%	<b>Τυπικό flushing:</b> αιφνίδια εμφάνιση, ροζ - κόκκινο χρώμα, περιλαμβάνει το πρόσωπο και τον ανώτερο κορμό, διαρκεί μόνο λίγα λεπτά και μπορεί να συμβεί πολλές φορές την ημέρα	5-HT, ισταμίνη, καλικρεΐνη, ουσία P, προσταγλανδίνες
<b>Διάρροια</b>	60-80%	Εκκριτική: αρχικά διαλείπουσα συνοδευόμενη από κοιλιακό άλγος, αλλά μπορεί να γίνει συνεχής όταν περιπλέκεται με λεμφαγγειεκτασίες και βακτηριακή υπερανάπτυξη	5-HT, ισταμίνη, VIP, προσταγλανδίνες, γαστρίνη
<b>Κοιλιακό άλγος</b>	40%	Μακρό ιστορικό	Απόφραξη, ηπατομεγαλία, εντερική ισχαιμία
<b>Τελαγγειεκτασίες</b>	25%	Πρόσωπο	Άγνωστοι
<b>Καρδιακή νόσος καρκινοειδούς συνδρόμου</b>	<20%	Δύσπνοια, ολοσυστολικό φύσημα που αντανακλά σε ΔΕ πλευρά θώρακα, υποδεικνύοντας ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας	Ουσία P, 5-HT
<b>Βρογχόσπασμος</b>	<10%		5-HTP, ισταμίνη
<b>Πελλάγρα</b>	5%	Δερματίτιδα, διάρροια, άνοια	Έλλειψη νιασίνης

Η διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου στηρίζεται στην κλινική υποψία και τεκμηριώνεται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων 5-HIAA στα ούρα, με ευαισθησία έως 100% και ειδικότητα 85-90%. Καθώς μία πληθώρα ουσιών μπορεί να επηρεάσουν την μέτρηση του 5-HIAA, η συλλογή ούρων πρέπει να γίνεται με αυστηρούς διαιτητικούς περιορισμούς, ώστε να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Συνιστώνται τουλάχιστον δύο συλλογές ούρων 24ώρου για την αξιολόγηση του 5-HIAA, αλλά ένα μόνο δείγμα μπορεί να είναι αρκετό για το follow-up. Τέλος, η χρωμογρανίνη Α (CgA) έχει υψηλή ευαισθησία στην ταυτοποίηση των ασθενών με NENs και στη διάγνωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν το καρκινοειδές σύνδρομο, αλλά έχει σημαντικά χαμηλότερη ειδικότητα(79).

Η **καρκινοειδική κρίση** αποτελεί μία ιδιαίτερα σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή των NENs σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο. Χαρακτηρίζεται από flushing, ακραίες εναλλαγές της αρτηριακής πίεσης, βρογχόσπασμο, αρρυθμίες και σύγχυση, συμπτώματα τα οποία μπορεί να διαρκέσουν πολλές ώρες έως ημέρες. Εμφανίζεται συνήθως αιφνίδια μετά από ψηλάφηση του όγκου (κατά τη φυσική εξέταση, στη διάρκεια του χειρουργείου ή μίας διαγνωστικής παρακέντησης), στη διάρκεια της αναισθησίας, μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας ή

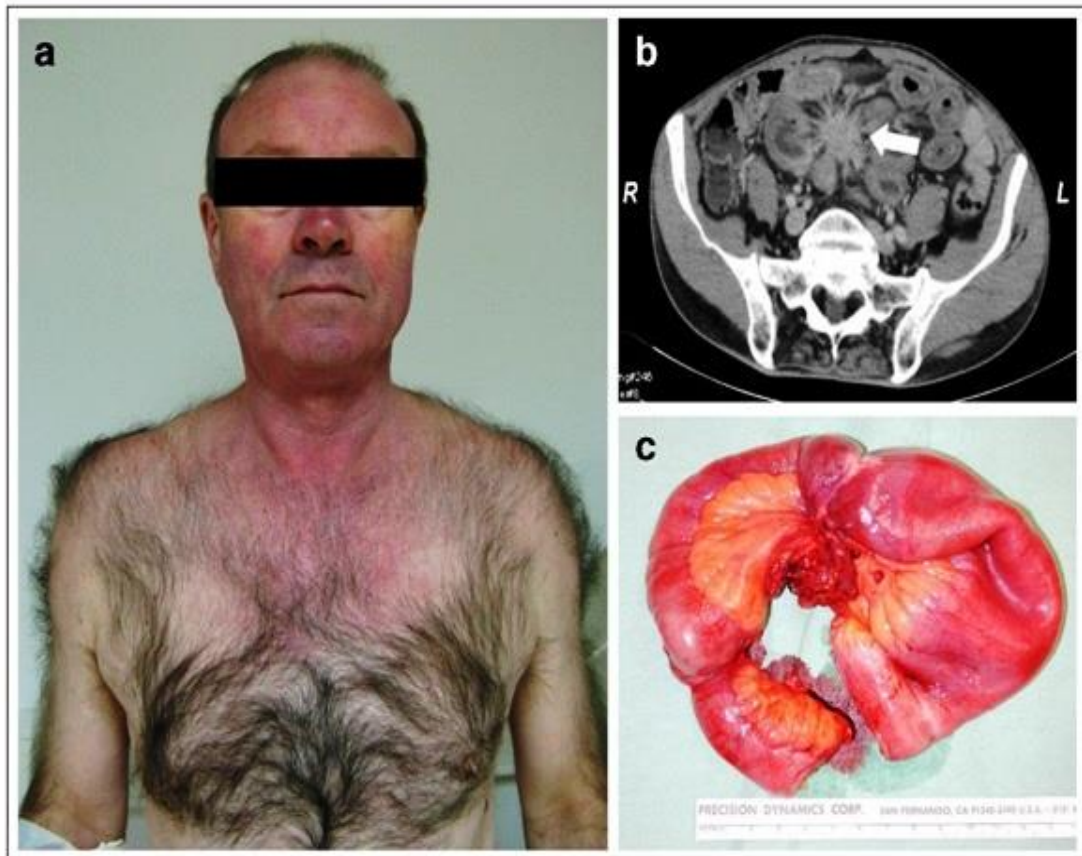
εμβολισμού της ηπατικής αρτηρίας. Η κρίση μπορεί να είναι θανατηφόρα και για αυτό το λόγο πρέπει να χορηγείται προληπτικά οκτρεοτίδη, τουλάχιστον πριν από μεγάλες επεμβάσεις. Ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε αγωγή με SSAs μπορεί να χρειαστούν ακόμη μεγαλύτερες δόσεις οκτρεοτίδης και η χορήγηση της να διαρκέσει τουλάχιστον 48 ώρες, αφού έχει παρατηρηθεί όψιμη εμφάνιση της καρκινοειδούς κρίσης(80). Τέλος, μία πρόσφατη μελέτη 127 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, υπό συνεχή έγχυση οκτρεοτίδης, ανέδειξε ότι εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης καρκινοειδούς κρίσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις και με κλινικά συμπτώματα καρκινοειδούς συνδρόμου(81).

Η **καρδιακή νόσος του καρκινοειδούς** είναι μία ακόμη σοβαρή επιπλοκή του καρκινοειδούς συνδρόμου, που εμφανίζεται σε 60-80% των ασθενών, όμως είναι κλινικά έκδηλη και σημαντική σε πολύ μικρότερο ποσοστό. Οι καρδιακές βλάβες χαρακτηρίζονται από δημιουργία πλακών, όπως και ινώδη πάχυνση των δεξιών κυρίως καρδιακών βαλβίδων. Η αριστερή καρδιά προστατεύεται, διότι οι βιολογικά δραστικές ουσίες αδρανοποιούνται στην πνευμονική κυκλοφορία. Σπάνια, περίπου στο 10% των ασθενών, μπορεί να ανευρίσκονται βλάβες και στις βαλβίδες της αριστερής καρδιάς και οφείλονται είτε στην παρουσία επικοινωνίας δεξιά-αριστερά (συνήθως ανοιχτό ωοειδές τρήμα), είτε σε καρκινοειδές των πνευμόνων και των ωοθηκών. Η πιο συχνή βλάβη που παρατηρείται είναι η ανεπάρκεια της τριγλώχινας, ακολουθούμενη από στένωση της τριγλώχινας, ανεπάρκεια της πνευμονικής και στένωση της πνευμονικής βαλβίδας(82).

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και ιδιαίτερα το N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του, proBNP (NT-proBNP), αποτελεί πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη της καρδιακής νόσου του καρκινοειδούς και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο και βαλβιδοπάθεια έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα 5-HIAA, δίνοντας έτσι την εντύπωση ότι τα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης συμβάλλουν στη δημιουργία αυτών των βλαβών. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ήπιες στα πρώιμα στάδια της νόσου. Αλλοιώσεις της πνευμονικής ή/και της τριγλώχινας βαλβίδας μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικές και αδιάγνωστες για αρκετούς μήνες. Στα πρώιμα συμπτώματα δεξιάς βαλβιδοπάθειας περιλαμβάνονται η κόπωση και δύσπνοια προσπάθειας που προοδευτικά εξελίσσονται σε δύσπνοια ηρεμίας, ηπατομεγαλία, ασκίτη, οιδήματα και καχεξία, καθώς εξελίσσεται η νόσος. Όταν αναπτυχθεί σοβαρή καρδιακή νόσος, η διάμεση επιβίωση είναι περίπου 1-4 έτη, αν και αυτή έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη λόγω των χειρουργικών αντικαταστάσεων των βαλβίδων. Οι επανορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις αντικατάστασης βαλβίδας έχουν σημαντική αξία στους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή νόσο και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, με χαμηλή θνησιμότητα

σε νέους ασθενείς, όπου έχει επιτευχθεί έλεγχος της ορμονικής εκκριτικότητας και της αύξησης του όγκου(83).

Τέλος, τα NENs λεπτού εντέρου που εκκρίνουν σεροτονίνη μπορούν επίσης να συνοδευτούν από μεταστάσεις στο μεσεντέριο και εκτεταμένη μεσεντερική ίνωση. Η ίνωση αυτή αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της έκλυσης σεροτονίνης και αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται από τις μεταστατικές εστίες των NENs και μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του 12δακτύλου ή τμημάτων του παχέος εντέρου. Η ίνωση μπορεί επίσης να αναπτυχθεί οπισθοπεριτοναϊκά και να προκαλέσει απόφραξη των ουρητήρων, με επακόλουθη αποφρακτική ουροπάθεια και ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Τέλος, ως αποτέλεσμα της ίνωσης, τα αγγεία του μεσεντέριου μπορεί να αποφραχθούν, οδηγώντας σε φλεβική στάση και διαταραχή της αρτηριακής κυκλοφορίας (εικόνα 20)(78).



Εικόνα 20: Άντρας 59 ετών με NEN τελικού ειλεού που παράγει σεροτονίνη και εμφανίζει καρκινοειδές σύνδρομο, με διάρροιες και υποτροπιάζοντα επεισόδια flushing (a). Το πιο συχνό μη ορμόνο-εξαρτώμενο σύμπτωμα είναι το άτυπο κοιλιακό άλγος, ως αποτέλεσμα της δεσμοπλαστικής αντίδρασης γύρω από τον όγκο ή λόγω των λεμφαδενικών μεταστάσεων (b, βέλος). Ως συνέπεια αυτού, μπορεί να αναπτυχθεί μεσεντέρια ίνωση, η οποία με τη σειρά της θα μπορούσε να οδηγήσει σε ισχαιμία του λεπτού εντέρου (c).

**Κλινικά σύνδρομα σχετιζόμενα με τα NENs του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος**

Τα NENs του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος (GEP-NENs) είναι σχετικά σπάνιοι όγκοι με υπολογιζόμενη συχνότητα περίπου 5,25 περιστατικά/100.000/έτος, που συνεχώς αυξάνει. Παρότι συνήθως έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους υπόλοιπους κακοήθεις όγκους του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος, δεν είναι λίγες οι φορές που διαγιγνώσκονται όταν έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις. Περίπου 25-30% των GEP-NENs είναι λειτουργικοί όγκοι, όπως ορίζεται από την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων που οφείλονται άμεσα στην ορμονική έκκριση του όγκου. Τυπικά, τα ορμονικώς ενεργά GEP-NENs είναι καλώς διαφοροποιημένοι G1 και G2 όγκοι, με χαμηλούς ρυθμούς πολλαπλασιασμού, στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και το λεπτό έντερο. Συνήθως διαγιγνώσκονται νωρίτερα λόγω της ορμονικής παραγωγής, στοιχείο το οποίο μπορεί να σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε κάποιους από αυτούς τους όγκους, όπως π.χ. στα ινσουλινώματα. Μια πληθώρα κλινικών συνδρόμων και κλινικών εκδηλώσεων έχουν αποδοθεί στα GEP-NENs, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, καθιστώντας τους συχνά μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό(78).

**Πίνακας 7: Κλινικά σύνδρομα των λειτουργικών όγκων του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος (GEP-NENs).**

<b>Λειτουργικά NENs του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος</b>				
<b>Όγκος</b>	<b>Ειδικοί δείκτες όγκου / δραστικά πεπτίδια</b>	<b>Συχνότητα (περιστατικά / 10<sup>6</sup> άτομα /έτος)</b>	<b>Εντόπιση όγκου</b>	<b>Σημεία &amp; συμπτώματα</b>
<b>Ινσουλινώμα</b>	Ινσουλίνη, προινσουλίνη, C-peptide νηστείας	1-3	Πάγκρεας (>99%)	Υπογλυκαιμία, ζάλη, εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, σύγχυση, σπασμοί
<b>Γαστρίνωμα (Σύνδρομο Zollinger-Ellison)</b>	Γαστρίνη νηστείας και μετά από διέγερση	0.5-2	«Τρίγωνο Γαστρινώματος» 12δάκτυλο (70%) Πάγκρεας (25%) Άλλα σημεία (5%)	Υπερέκκριση γαστρικού οξέος, πεπτικά έλκη, διάρροια, οισοφαγίτιδα, επιγαστραλγία
<b>VIPωμα</b>	VIP ορού	0.1	Πάγκρεας: άπω πάγκρεας, σώμα & ουρά (90%)	Εκκριτική διάρροια, υποκαλαιμία, αχλωρυδρία (ή οξέωση), αφυδάτωση
<b>Γλυκαγόνωμα</b>	Γλυκαγόνη νηστείας	0.01-0.1	Πάγκρεας: σώμα & ουρά, συνήθως μεγάλοι όγκοι με επέκταση εκτός του παγκρέατος	Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα,



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

				γωνιακή χειλίτιδα, απώλεια βάρους
<b>Σωματοστατίνωμα</b>	Σωματοστατίνη ορού	Σπάνιο	Παγκρεατο- 12δακτυλική αύλακα Πάγκρεας (50-60%) 12δάκτυλο/νήστιδα (40-50%)	Χολολιθίαση, ΣΔ, απώλεια βάρους, στεατόρροια
<b>GHRομα</b>	GHRH	Πολύ σπάνιο	Πνεύμονες (54%) Πάγκρεας (30%) Λεπτό έντερο (νήστιδα 7%) Άλλα σημεία (13%)	Μεγαλακρία
<b>ACTHομα</b>	ACTH, POMC (Pro- opiomelanocortin	Σπάνιο	Πάγκρεας (4-16%των περιπτώσεων έκτοπου Cushing)	Σύνδρομο Cushing
<b>NEN παγκρέατος που προκαλεί υπερασβεστιαμία</b>	Πεπτίδιο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη (PTH-rP)	Σπάνιο	Πάγκρεας	Υπερασβεστιαμία

### Ινσουλίνωμα

Τα ινσουλινώματα τυπικά εμφανίζονται μεταξύ της 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής με υπολογιζόμενη συχνότητα 1-3 περιστατικά/1000000/έτος. Αποτελούν τους πιο συχνούς λειτουργικούς όγκους του παγκρέατος και η πιο κοινή αιτία της ενδογενούς υπερινσουλιναϊμίας. Είναι όγκοι με μικρό μέγεθος, με 30% αυτών να έχουν διάμετρο < 1 εκ. Το σχετικά μικρό μέγεθος τους κατά τη διάγνωση αντικατοπτρίζει το λειτουργικό τους προφίλ αλλά και τη σχετικά καλοήγη συμπεριφορά τους. Η κλινική εικόνα των ινσουλινωμάτων περιλαμβάνει νευρογλυκοπενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία, λήθαργος, θολή όραση, διπλωπία και, σπάνια, σπασμοί) και αδρενεργικά συμπτώματα (τρόμος, άγχος, αίσθημα παλμών, εφιδρώσεις), τα οποία μπορεί να μην είναι πάντα παρόντα, και τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα να αποτελούν τη μοναδική εκδήλωση του υποκείμενου όγκου. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια συνήθως παρατηρούνται νωρίς το πρωί, παρότι ολοένα και περισσότερα μεταγευματικά επεισόδια αρχίζουν να αναγνωρίζονται. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση είναι περίπου 3 έτη. Η παρουσία συμπτωμάτων/σημείων υπογλυκαιμίας, σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης (<40 mg/dl), τα οποία υποχωρούν με τη χορήγηση γλυκόζης (τριάδα του Whipple) αποτελούν τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την ανεύρεση μη κατεσταλμένων επιπέδων ινσουλίνης, επί παρουσίας υπογλυκαιμίας είτε με την πρόκληση υπογλυκαιμίας μέσω της δοκιμασίας 72ωρης νηστείας. Υπολογίζεται ότι στο 20% των ασθενών τίθεται κάποια νευρολογική ή ψυχιατρική διάγνωση προτού ανευρεθεί το ινσουλίνωμα.

Σε 18% των περιπτώσεων αναφέρεται αύξηση σωματικού βάρους. Η πλειονότητα των ινσουλινωμάτων εντοπίζεται στο πάγκρεας, με πιο σπάνιες εντοπίσεις να έχουν περιγραφεί στον ειλεό, το 12δάκτυλο και τους βρόγχους. Περίπου 10% των ινσουλινωμάτων έχουν πολυεστιακή εντόπιση και λιγότερο από 10% είναι μεταστατικοί κατά τη διάγνωση(84).

### **Γαστρίνωμα**

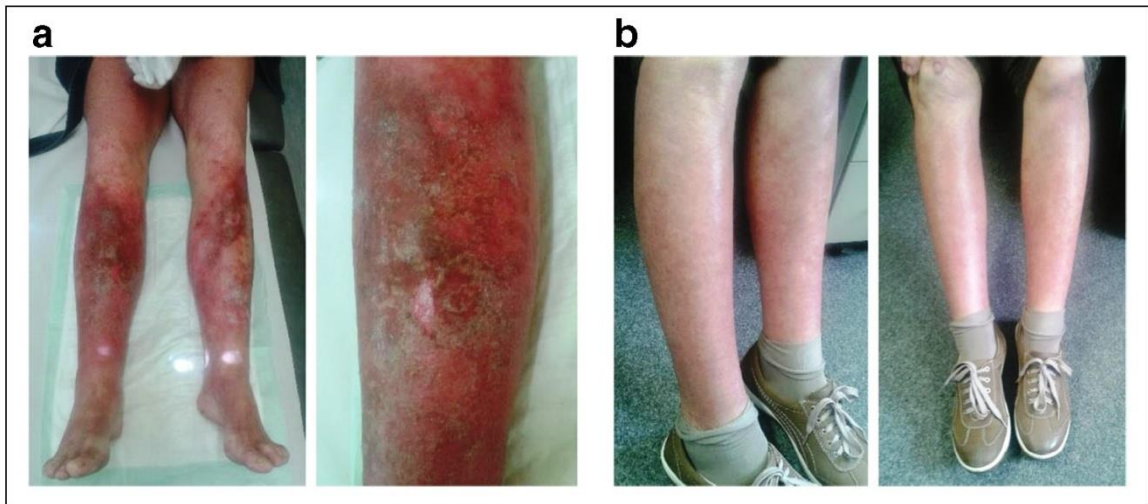
Τα γαστρινώματα είναι όγκοι που εκκρίνουν γαστρίνη, εντοπιζόμενοι στο 12δάκτυλο ή το πάγκρεας, με συχνότητα 0.5-3 περιστατικά/1000000/έτος. Η πλειονότητα τους εντοπίζεται στο ανατομικό «Τρίγωνο του Γαστρινώματος», του οποίου οι κορυφές καθορίζονται από τα εξής σημεία: την ένωση του κυστικού με το χοληδόχο πόρο, την μετάβαση της 2ης στην 3η μοίρα του 12δάκτυλου και το όριο μεταξύ της κεφαλής και του σώματος του παγκρέατος. Μπορεί να είναι σποραδικοί όγκοι ή να εμφανίζονται στα πλαίσια του γενετικού συνδρόμου MEN1, σε περίπου 25% των περιπτώσεων. Τα σχετιζόμενα με το MEN1 γαστρινώματα είναι συνήθως μικρά, πολυεστιακά και εντοπίζονται στο 12δάκτυλο(85).

Η υπερέκκριση γαστρικού οξέος, ως αποτέλεσμα της αυξημένης γαστρίνης, όπως περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Robert Zollinger και Edwin Ellison το 1955, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή, υποτροπιάζουσα, Η.pylori αρνητική ελκωτική νόσο του πεπτικού, που ανθίσταται στη συμβατική θεραπεία (σύνδρομο Zollinger-Ellison). Τα πεπτικά έλκη μπορεί να είναι πολλαπλά ή μονήρη, με διάμετρο < 1 εκ. Συμμετοχή του οισοφάγου παρατηρείται σε 10-60% των ασθενών και σχετίζεται με οπισθοστερνικό καύσο και δυσφαγία, λόγω της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης(86). Διάρροια μπορεί να αναπτυχθεί σε 70% των ασθενών, ως αποτέλεσμα της μεγάλης ποσότητας του γαστρικού οξέος που παράγεται, το οποίο καθώς εισέρχεται στο λεπτό έντερο εξουδετερώνει τα παγκρεατικά ένζυμα και τα χολικά οξέα και καταστρέφει τις εντερικές λάχνες, προκαλώντας δυσασπορρόφηση. Άλλα συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία/εμετοί, απώλεια βάρους και αιμορραγία μπορούν επίσης να παρατηρηθούν. Η διάγνωση του γαστρινώματος τίθεται με την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων γαστρίνης νηστείας στον ορό σε συνδυασμό με αυξημένη βασική έκκριση γαστρικού οξέος (pH<2). Σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, δοκιμασίες διέγερσης με σεκρετίνη ή ασβέστιο μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

### **Γλυκαγόνωμα**

Τα γλυκαγονώματα είναι σπάνιοι, αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι που προέρχονται από τα κύτταρα του παγκρέατος και εκκρίνουν γλυκαγόνη, με συχνότητα 0.01-0.1 περιστατικά/1000000/έτος. Η πλειονότητα των όγκων είναι σποραδικοί, αλλά 5-17% αυτών μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια του γενετικού συνδρόμου MEN1 ή της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης. Το κλινικό

σύνδρομο που εκδηλώνεται στο γλυκαγόνωμα περιλαμβάνει το χαρακτηριστικό εξάνθημα (νεκρολυτικό μεταναστευτικό εξάνθημα), το οποίο αποτελείται από συρρέουσες κνησμώνιδες και επώδυνες ερυθματώδεις πλάκες στο πρόσωπο, περίνεο και άκρα (Εικόνα 21). Άλλα συμπτώματα είναι βλεννογονίτιδα, χειλίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, φλεβοθρόμβωση, απώλεια βάρους και αναιμία. Συνήθως είναι κακοήθη με παρουσία μεταστάσεων ήδη κατά τη διάγνωση(78).



Εικόνα 21: Γυναίκα 72 ετών με παγκρεατικό NEN που εκκρίνει γλυκαγόνη (γλυκαγόνωμα) με διάχυτες ηπατικές μεταστάσεις. Η ασθενής παρουσίαζε υπεργλυκαιμία, ναυτία, απώλεια βάρους και το χαρακτηριστικό εξάνθημα, νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα (a). Η συμπτωματική θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη και ταχεία βελτίωση των δερματικών αλλοιώσεων μετά από μόνο τέσσερις εβδομάδες θεραπείας (b)

#### **VIPομα (Σύνδρομο Verner-Morrison)**

Το VIPομα αποτελεί ένα σπάνιο NEN, με υπολογιζόμενη ετήσια συχνότητα 1 περιστατικό /10.000.000, το οποίο εντοπίζεται κατά κανόνα στο πάγκρεας (80% των περιπτώσεων). Πιο σπάνια, μπορεί να εδράζεται εκτός παγκρέατος (12δάκτυλο) ή να έχει νευρική προέλευση, κυρίως στα παιδιά (γαγγλιονευρώμα ή νευροβλάστωμα). Χαρακτηρίζεται από σοβαρή εκκριτική διάρροια, ως αποτέλεσμα της υπερέκκρισης VIP, το οποίο συνδέεται στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και ενεργοποιεί την ενδοκυττάρια αδενυλική κυκλάση. Η διάρροια μπορεί να είναι διαλείπουσα ή συνεχής, με άφθονες (έως και 30 την ημέρα) υδαρείς κενώσεις, που οδηγούν σε σοβαρή απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, με επακόλουθη εμφάνιση αδυναμίας, μυϊκών κραμπών, τετανίας και καρδιακών αρρυθμιών. Σοβαρή υποκαλιαιμία (<2.5 mmol/l), με υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση συμπληρώνουν τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα του VIPόματος(87). Τέλος, δυσανεξία στους υδατάνθρακες και flushing στο πρόσωπο, λόγω των άμεσων αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων του VIP, μπορεί να παρατηρηθούν σε έως 20% των ασθενών.(75)

### **Σωματοσταίνωμα**

Το σωματοσταίνωμα είναι ένα σπάνιος όγκος (1 περιστατικό/40.000.000/έτος), ο οποίος συχνότερα μπορεί να εντοπιστεί στο πάγκρεας, το λεπτό έντερο και το 12δάκτυλο. Μπορεί να συσχετίζεται με γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο MEN1, το σύνδρομο VHL και την NF1. Η σωματοσταίνη, που εκκρίνεται από αυτούς τους όγκους, κατέχει ένα γενικό ανασταλτικό ρόλο στην ενδοκρινείς και εξωκρινείς εκκρίσεις του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος καθώς και στην κινητικότητα του εντέρου, οδηγώντας σε χολολιθίαση, στεατόρροια και σακχαρώδη διαβήτη(88).

### **Άλλα ορμονικά σύνδρομα**

Το 2013, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Rehfeld et al, νευροενδοκρινής όγκος που εκκρίνει χολοκυστοκίνη, η οποία παρουσιάζει αρκετές δομικές ομοιότητες με τη γαστρίνη. Το κλινικό σύνδρομο που παρατηρήθηκε και αποδόθηκε στην υπερέκκριση χολοκυστοκίνης περιλαμβάνει μη εκκριτική διάρροια, χολολιθίαση, ελκωτική νόσο του πεπτικού και σημαντική απώλεια βάρους(89).

### **ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Πέραν των χαρακτηριστικών κλινικών συνδρόμων που αναφέρθηκαν παραπάνω, ένα πλήθος παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με NENs. Ο όρος «παρανεοπλασματικό» σύνδρομο χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα σύνολο συμπτωμάτων που εκδηλώνονται συστηματικά, σαν αποτέλεσμα παραγωγής ορμονών, αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών ή/και άλλων ουσιών από κύτταρα του όγκου, που προέρχονται από ιστούς που φυσιολογικά δεν έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν τις ουσίες αυτές. Τα νευροενδοκρινή παρανεοπλασματικά σύνδρομα περιλαμβάνουν μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν καλοήγη και κακοήγη NENs, άσχετα με τη συμπτωματολογία που προκύπτει από την τοπική διήθηση του όγκου ή τις μεταστάσεις, και περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 8. Έγκαιρη αναγνώριση των κλινικών σημείων/συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με την ενδεδειγμένη εργαστηριακή τεκμηρίωση μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη διάγνωση του παρανεοπλασματικού συνδρόμου και του υποκείμενου όγκου(90).

Πίνακας 8: Παρανεοπλασματικά σύνδρομα στα NENs

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα στα NENs			
Σύνδρομο	Εκκρινόμενες ουσίες	Όγκοι	Σημεία & συμπτώματα
Υπερασβεστιαμία	PTHrP, βιταμίνη D, parathyroid hormone (PTH)	GEP-NENs, SCLC, φαιοχρωμοκύττωμα, καρκίνωμα παραθυροειδούς	Καταβολή, σύγχυση, αφυδάτωση, νεφρολιθίαση, οστικά άλγη, ναυτία-έμετοι, πολουρία, λήθαργος και κώμα
Απρόσφορη έκκριση ADH	antidiuretic hormone (ADH)	SCLC	Ναυτία, έμετοι, αδυναμία και σύγχυση
Καρκινοειδές σύνδρομο	Σεροτονίνη, ισταμίνη, καλικρεΐνη, Προσταγλανδίνες, ταχυκινίνες	GEP-NENs, NENs πνεύμονα	Flushing, υπόταση, ταχυκαρδία, διάρροιες, βρογχόσπασμος, τηλεαγγειεκτασίες, καρδιακή νόσος και μεσεντερια ίνωση.
Αρρενοποίηση	Ανδρογόνα	Επινεφριδιακοί όγκοι	Ανδρογενετική αλωπεκία, απώλεια γυναικείας φιγούρας, υπερτρίχωση, ακμή, υπογονιμότητα
Γυναικομαστία	Οιστρογόνα	Επινεφριδιακοί όγκοι	Γυναικομαστία στους άντρες, πρόωμη ήβη στις γυναίκες.
Μεγαλακρία	GH, GHRH	Αδένωμα υπόφυσης, GEP-NENs, NENs πνεύμονα, φαιοχρωμοκύττωμα	Προγναθισμός, πάχυνση χαρακτηριστικών προσώπου, πάχυνση δέρματος, υπεριδρωσία, κεφαλαλγία, αρθρίτιδα, καρδιαγγειακή νόσος, αναπαραγωγικές διαταραχές
Σύνδρομο Cushing	ACTH, CRH	Αδένωμα υπόφυσης, GEP-NENs, NENs πνεύμονα, SCLC, Φαιοχρωμοκύττωμα, Μυελοειδές ca θυροειδούς, Επινεφριδιακοί όγκοι	Αύξηση βάρους, κεντρική κατανομή λίπους, υπέρταση, ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, υπερτρίχωση, διαταραχές περιόδου, μειωμένη libido, δυσανεξία στη γλυκόζη, οστεοπενία, συναισθηματική αστάθεια
Υπογλυκαιμία	Ινσουλίνη, Insulin-like growth factor2 (IGF2)	Ινσουλίνωμα, NENs πνεύμονα, φαιοχρωμοκύττωμα, επινεφριδιακό ca	τρόμος, άγχος, αίσθημα παλμών, εφιδρώσεις, κεφαλαλγία, λήθαργος, θολή όραση, διπλωπία
Νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα	Γλυκαγόνη	Γλυκαγόνωμα	ΣΔ, νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα, απώλεια βάρους
Σύνδρομο Verner – Morrison	VIP	VIPομα, SCLC, μυελοειδές ca θυροειδούς	υδαρής διάρροια, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, παραλυτικός ειλεός, flushing

## IV. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

---

Τα NENs αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που προέρχονται από ποικίλες ανατομικές εντοπίσεις στο ανθρώπινο σώμα. Χαρακτηρίζονται από την έκφραση κοινών νευροενδοκρινών δεικτών, αλλά ποικίλουν σημαντικά όσον αφορά τα ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, τον πολλαπλασιασμό, την ορμονική παραγωγή, το μοριακό προφίλ και την επιθετικότητα τους. Οι κλινικοί ιατροί έχουν διάφορα εργαλεία στη διάθεσή τους για τη διάγνωση ενός NEN, όπως απεικονιστικά, βιοχημικά και ενδοσκοπικά μέσα. Ωστόσο, η σφραγίδα της διάγνωσης τίθεται πάντα με την ιστολογική ανάλυση του όγκου. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, που καθορίζονται βάσει της μορφολογίας και της ανοσοϊστοχημείας, επιτρέπουν την κατηγοριοποίηση και, κατ' επέκταση, την αξιολόγηση της πρόγνωσης των NENs, που θα καθοδηγήσει περαιτέρω το θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς.

Τα NENs είναι δυνητικά κακοήθη νεοπλάσματα, που παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ικανότητά τους να δίνουν επιχώριες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τόσο η διαφορετική ανατομική εντόπιση από την οποία μπορεί να προέρχονται, όσο και τα διαφορετικά λειτουργικά χαρακτηριστικά των κυττάρων που τα απαρτίζουν δυσκολεύουν την ταξινόμηση και κατ' επέκταση την αξιολόγηση της πρόγνωσής τους.

Η ταξινόμηση των NENs αποτελούσε παραδοσιακά πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Αυτό συμβαίνει γιατί οι όγκοι αυτοί προέρχονται από ποικίλες ανατομικές θέσεις, αποτελούνται από κύτταρα με ποικίλα λειτουργικά χαρακτηριστικά (παραγωγή διαφορετικών ορμονών και πεπτιδίων) και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η 1<sup>η</sup>

προσπάθεια ταξινόμησης των NENs έλαβε χώρα το 1967 από τους Williams και Sandler, οι οποίοι κατέταξαν τους νευροενδοκρινείς όγκους με βάση την εμβρυολογική τους προέλευση (όγκοι πρόσθιου, μέσου και οπίσθιου αρχέγονου εντέρου). Ωστόσο, με το πέρασμα των ετών και την ανακάλυψη σημαντικών στοιχείων για τη βιολογική συμπεριφορά των NENs, που επιβάλλονται να ενσωματωθούν στην κλινική πράξη (πχ μορφολογία, ρυθμός πολλαπλασιασμού, μοριακό προφίλ), η χρησιμότητα της ταξινόμησης αυτής σύντομα περιορίστηκε.

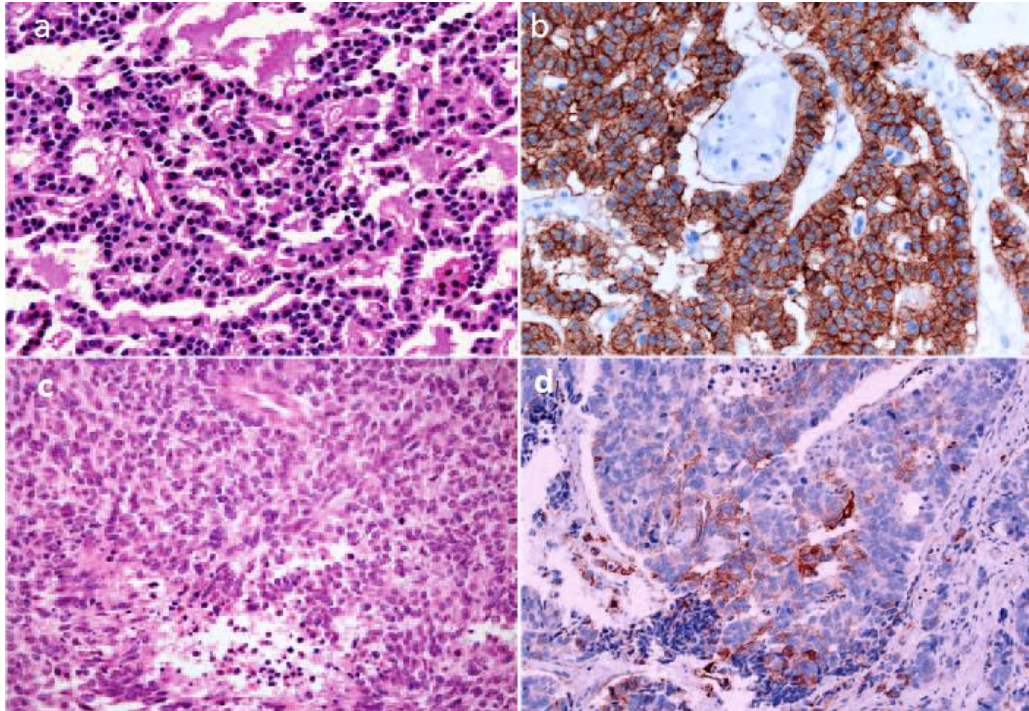
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) προσπάθησε να δημιουργήσει ένα σύγχρονο σύστημα ταξινόμησης για τα NENs του ΓΕΣ το 2000 και 2004. Στις ταξινομήσεις αυτές, εισάγεται για πρώτη φορά ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου ως η κύρια παράμετρος κατηγοριοποίησης των όγκων αυτών (καλώς vs πτωχώς διαφοροποιημένοι όγκοι), διαμορφώνοντας δύο διακριτές κλινικές οντότητες, με ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά. Στα χρόνια που ακολούθησαν, με τη συνδρομή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Νευροενδοκρινών Όγκων (European Neuroendocrine Tumor Society- ENETS), αναπτύχθηκαν νεότερες ταξινομήσεις, που προσπάθησαν να αντικατοπτρίσουν ακόμα πιο αντιπροσωπευτικά την κλινική πορεία των NENs.

Έτσι, καθιερώθηκε ένα βασικό **δίπολο-διχοτόμηση του συνόλου των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων**, με δύο ξεχωριστές κλινικές οντότητες, το οποίο κυριαρχεί έως σήμερα: τα NENs που παρουσιάζουν καλώς διαφοροποιημένη ιστολογική εικόνα ονομάζονται **νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs)**, ενώ τα NENs που είναι ιστολογικά πτωχώς διαφοροποιημένα και παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού καλούνται **νευροενδοκρινή καρκινώματα (NECs)**. Συνολικά, οι NETs είναι αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι, με βραδεία κλινική εξέλιξη, που παράγουν πεπτιδικές ορμόνες ή αμίνες, εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης και σχετίζονται με κληρονομικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο MEN1, VHL). Αντίθετα, τα NECs είναι επιθετικά, ραγδαία αναπτυσσόμενα νεοπλάσματα, που συνήθως δεν έχουν ορμονική δραστηριότητα και σπάνια σχετίζονται με κληρονομικά σύνδρομα (Εικόνα 22, πίνακας 9)(10).

Αυτή η μορφολογική και βιολογική διχοτόμηση των NENs φαίνεται πώς υποστηρίζεται περαιτέρω και από γενετικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στα παγκρεατικά NENs. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι γονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν καταγραφεί στα παγκρεατικά NETs (π.χ. MEN1, ATRX/DAXX, PTEN, TSC2) είναι διαφορετικές από εκείνες που έχουν εντοπιστεί σε παγκρεατικά NECs (π.χ. TP53 και Rb1), καταδεικνύοντας δυο διακριτά γονιδιακά μονοπάτια που οδηγούν σε διακριτές βιολογικές οντότητες, που κατ' επέκταση οφείλουν να έχουν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση(75).



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Εικόνα 22: Ιστολογική εικόνα παγκρεατικών NENs. a Καλώς διαφοροποιημένο NEN με δοκιδωτό πρότυπο ανάπτυξης και, b, με διάχυτη θετική ανοσοϊστοχημική χρώση των κυτταρικών μεμβρανών για υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR2A). c. Πτωχώς διαφοροποιημένο NEN με διάχυτα διατεταγμένα κύτταρα και εστιακές νεκρώσεις, με d. αρνητική ανοσοϊστοχημεία για SSTR2A

Πίνακας 9: Κατανομή των καλώς και πτωχώς διαφοροποιημένων NENs με βάση την ανατομική εντόπιση και η σχετική τους συχνότητα

Κατανομή των καλώς και πτωχώς διαφοροποιημένων NENs με βάση την ανατομική εντόπιση και η σχετική τους συχνότητα		
Όργανο	Καλώς διαφοροποιημένα NENs	Πτωχώς διαφοροποιημένα NENs
Υπόφυση	συχνά	πολύ σπάνια
Θυρεοειδής αδένας	συχνά	πολύ σπάνια
Παραθυρεοειδείς αδένες	συχνά	πολύ σπάνια
Θύμος αδένας	συχνά	σπάνια
Πνεύμονας	σπάνια	συχνά
Πάγκρεας	συχνά	πολύ σπάνια
Οισοφάγος	πολύ σπάνια	συχνά
Στομάχι	συχνά	σπάνια
Λεπτό έντερο	συχνά	σπάνια
Σκωληκοειδής απόφυση	συχνά	πολύ σπάνια
Κόλον	πολύ σπάνια	συχνά
Ορθό	συχνά	σπάνια
Ουροποιογεννητικό σύστημα	πολύ σπάνια	συχνά
Δέρμα	πολύ σπάνια	συχνά



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στη συνέχεια, θα περιγραφούν αναλυτικά οι κυριότεροι κανόνες της ιστολογικής ανάλυσης των NENs, καθώς και τα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης, βάσει των οποίων εκτιμάται η επιθετικότητα και η πρόγνωση των NENs, και διαμορφώνεται η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Στον πίνακα 10, αναγράφονται οι απαραίτητοι κλινικομορφολογικοί δείκτες που πρέπει να χαρακτηρίζουν κάθε NEN, ώστε να έχουμε μία ικανοποιητική αξιολόγηση της βιολογικής του συμπεριφοράς.

**Πίνακας 10: Κλινικομορφολογικοί δείκτες βιολογικής συμπεριφοράς των NENs.**

<b>Κλινικομορφολογικοί δείκτες βιολογικής συμπεριφοράς των NENs</b>
Ανατομική εντόπιση (ιστός προέλευσης)
Μέγεθος όγκου
Διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης – Παρουσία μεταστάσεων (staging)
Διαφοροποίηση όγκου - αρχιτεκτονική διάταξη των κυττάρων του όγκου, κυτταρολογικά χαρακτηριστικά
Βαθμός κακοήθειας (grading) – μιτωτική δραστηριότητα, δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67, παρουσία νεκρώσεων
Παρουσία ορμονικής παραγωγής/κλινικού συνδρόμου
Παρουσία οικογενούς, κληρονομικού συνδρόμου

#### **ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

Η ιστοπαθολογική ανάλυση των δειγμάτων ιστού αποτελεί το “gold standard” της διάγνωσης των NENs. Τα δείγματα προέρχονται από βιοψίες είτε του πρωτοπαθούς είτε δευτεροπαθών εστιών του όγκου, λαμβανόμενα μέσω χειρουργικής ή ενδοσκοπικής εκτομής. Μετά τη μονιμοποίηση των ιστών, απαιτείται μία λεπτομερή, συνολική εξέταση του δείγματος για να επιλεγθούν οι κατάλληλες περιοχές που θα αναλυθούν ιστολογικά, αλλά και να αξιολογηθεί η σταδιοποίηση (staging) κατά TNM. Πρώτο στάδιο της ιστολογικής αξιολόγησης των NENs αποτελεί η συμβατική μορφολογική ανάλυση τους, η οποία συμπληρώνεται από τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, που απαιτούνται για να τεκμηριωθεί ο νευροενδοκρινής φαινότυπος του όγκου και να εκτιμηθεί ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του(91).

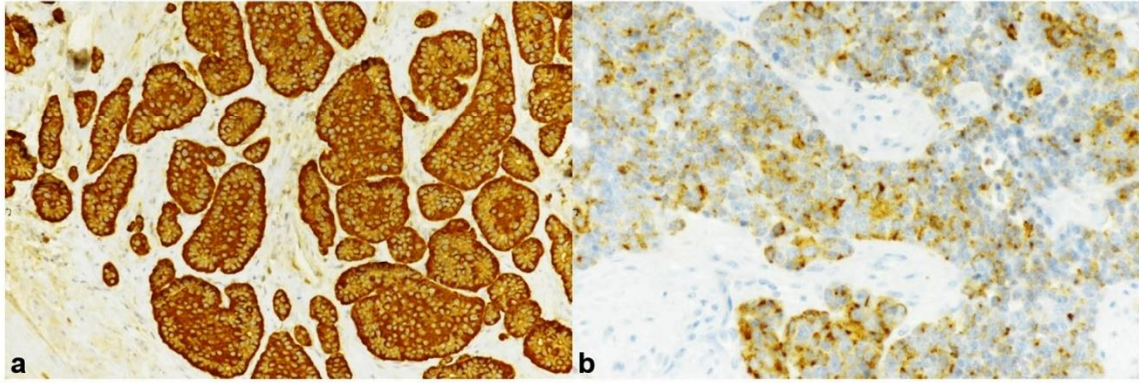
#### **Μορφολογία**

Βάσει της μορφολογίας τους, τα NENs διαιρούνται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα καλώς και πτωχώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα. Η διαφοροποίηση αφορά τον βαθμό στον οποίο το νεόπλασμα μοιάζει με το μη νεοπλασματικό γειτονικό του ιστό, ή, στην περίπτωση των παγκρεατικών νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων, στα νησίδια του Langerhans. Οι καλώς διαφοροποιημένοι NETs είναι συνήθως μονήρεις, σαφώς αφοριζόμενοι όγκοι που χαρακτηρίζονται

από ένα ευρύ φάσμα πιθανών προτύπων ανάπτυξης. Πιο συχνά, παρουσιάζουν οργανοειδή διάταξη, σχηματίζοντας δοκίδες, ροζέτες, νησίδια, αδενοειδείς ή συμπαγείς σχηματισμούς. Αποτελούνται από κύτταρα ομοιόμορφα, με μικρό ωοειδή πυρήνα, συνήθως χωρίς εμφανές πυρήνιο, με κοκκιώδη χρωματίνη («salt and pepper») και σχετικά άφθονο, ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Αντίθετα, τα NECs χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό πλειομορφίας, ανώμαλους πυρήνες και υπερχρωμασία. Εμφανίζουν άφθονες μιτώσεις, καθώς και εκτεταμένες νεκρώσεις. Βάσει της ιστολογικής μορφολογίας των κυττάρων τους, διακρίνονται σε νεοπλάσματα από μεγάλα και μικρά κύτταρα.

### **Ανοσοϊστοχημεία**

Η μορφολογική διάγνωση των NENs θα πρέπει περαιτέρω να επιβεβαιωθεί μέσω της ανοσοϊστοχημείας, όπως απαιτείται από τα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης της ENETS και του WHO. Η CgA και η συναπτοφυσίνη, οι οποίες χαρακτηρίζονται από κυτταροπλασματικό πρότυπο χρώσης, αποτελούν σήμερα τους πιο ειδικούς και τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες ταυτοποίησης της νευροενδοκρινούς φύσης ενός νεοπλάσματος. Η CgA αποτελεί μία διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη που εντοπίζεται στα μεγάλα εκκριτικά κοκκία του κυτταροπλάσματος και το επίπεδο έκφρασής της εξαρτάται από τον αριθμό των εκκριτικών κοκκίων. Έτσι, τα πτωχώς διαφοροποιημένα NECs παρουσιάζουν μειωμένη, εστιακή ή/και απουσία ανοσοϊστοχημικής θετικότητας για τη CgA (Εικόνα 23) Η CgA μπορεί να έχει περιορισμένη ευαισθησία σε κάποιες ομάδες NENs, όπως τα NENs του οπίσθιου αρχέγονου εμβρυϊκού εντέρου (που προέρχονται από το αριστερό εγκάρσιο κόλον έως το ορθό και τον πρωκτό), στα οποία θετική χρώση εντοπίζεται μόνο στο 20-50% των περιπτώσεων. Η συναπτοφυσίνη είναι μία μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, που ανιχνεύεται στα προσυναπτικά, μικρά κοκκία, αποτελώντας έναν αξιόπιστο δείκτη για τα νευροενδοκρινή κύτταρα και τα NENs. Έχει χαμηλότερη ειδικότητα αλλά υψηλότερη ευαισθησία για νευροενδοκρινή διαφοροποίηση σε σύγκριση με τη CgA και είναι πιθανότερο η έκφρασή της να διατηρηθεί και στα πτωχώς διαφοροποιημένα NENs. Εκτός της CgA και τη συναπτοφυσίνης, διάφοροι άλλοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ιστολογική διάγνωση των NENs, όπως η ειδική νευρωνική ενολάση (neuro-specific enolase -NSE), η πανκρεατίνη (AE1/AE3), το CD56/NCAM (neuron cell adhesion molecule) και το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου 9.5 (PGP9.5). Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης ειδικότητάς τους, έχει περιοριστεί και δεν προτείνεται πλέον η χρήση τους(92).



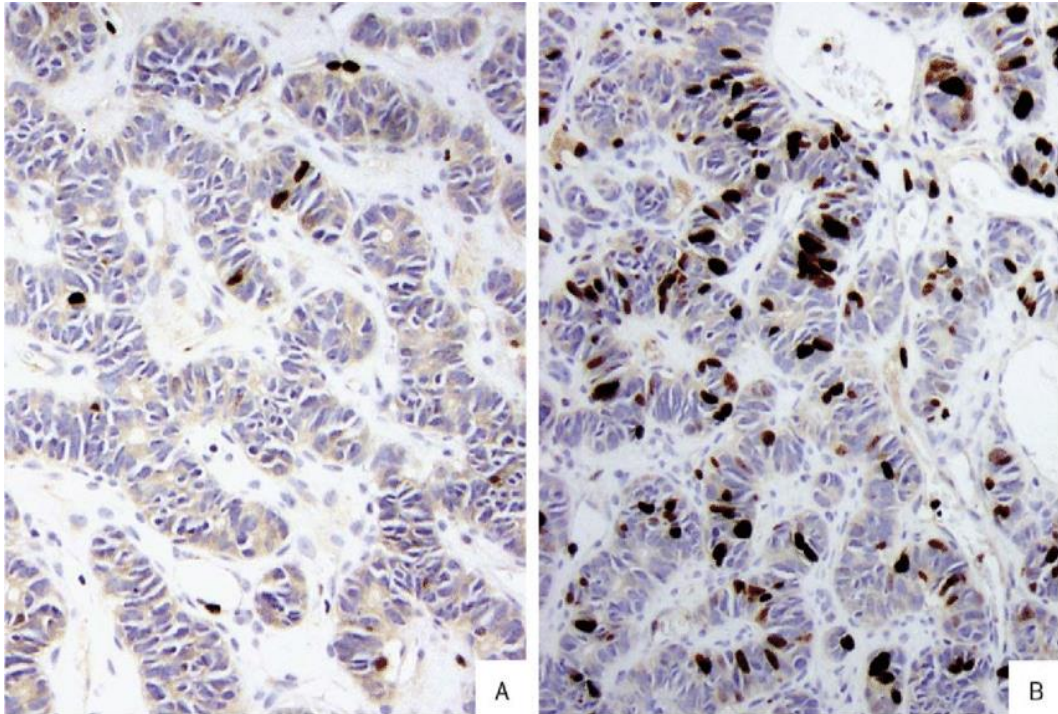
Εικόνα 23 : Στα καλώς διαφοροποιημένα NENs, η ανοσοθετικότητα στη CgA είναι διάχυτη και ισχυρή στην πλειονότητα των νεοπλασματικών κυττάρων (a). Αντίθετα, στα πτωχώς διαφοροποιημένα NECs, ιδιαίτερα στον υπότυπο των μικρών κυττάρων, η έκφραση της CgA είναι εστιακή και συνήθως παρουσιάζει μία παραπυρηνική, δίκην κουκκίδων ανοσοαντιδραστικότητα.

Αφότου ταυτοποιηθεί η νευροενδοκρινής φύση του όγκου, θα πρέπει στη συνέχεια να αξιολογηθεί ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του, είτε μέσω του δείκτη Ki-67 είτε μέσω των μιτώσεων, ώστε να διαμορφωθεί το grading του όγκου βάσει των ταξινομήσεων του WHO και του Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC).

Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, που ανακαλύφθηκε το 1983 από τους Gerdes, Schwab, Lemke και Stein. Ο Ki-67 «επισημαίνει» τους πυρήνες των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται, αναγνωρίζοντας μία πυρηνική πρωτεΐνη, που εμπλέκεται στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και εκφράζεται σε όλες του τις φάσεις (G1, S, G2). Μετρώνται όλοι οι πυρήνες που βάφονται, ανεξάρτητα της έντασης και του τύπου χρώσης και στη συνέχεια εκφράζονται σε ποσοστό. Για τον σωστό υπολογισμό του δείκτη, επιλέγονται περιοχές «hot spots», όπου απαιτείται καταμέτρηση τουλάχιστον 500-1000 κύτταρων, ενώ χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, μεταξύ των οποίων η χειροκίνητη μέτρηση των κυττάρων που βάφονται σε φωτογραφικές/εκτυπωμένες εικόνες (camera-captured/printed images-CCPI), που έχει επικρατήσει.

Στα NENs, ο Ki-67 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 1990 και πλέον αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δείκτες ταξινόμησης και διαστρωμάτωσης των ασθενών με NENs, αφού έχει συσχετιστεί με σημαντικούς δείκτες πρόγνωσης, όπως η επιβίωση και η πρόοδος νόσου σε διάφορες κατηγορίες των NENs. Συχνά προβλήματα που μπορούν να προκύψουν στην αξιολόγηση του δείκτη Ki-67 είναι η ετερογένεια στη χρώση είτε εντός της πρωτοπαθούς εστίας του όγκου είτε μεταξύ της πρωτοπαθούς και των μεταστατικών εστιών νωρίς ή αργότερα κατά την πορεία της νόσου, καθώς και οι μέθοδοι μέτρησης του Ki-67, ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται οι βελτιωμένες αυτοματοποιημένες μέθοδοι χρώσης (Εικόνα 24). Άλλοι παράγοντες που

επηρεάζουν την αναπαραγωγικότητα του δείκτη περιλαμβάνουν τις διαφορές στην επεξεργασία των ιστών και ιδιαίτερα τις μεθόδους μονιμοποίησης, την απώλεια της αντιγονικότητας με την πάροδο του χρόνου και τη δυσκολία αξιολόγησης των ελαφρά χρωματισμένων πυρήνων (93).



**Εικόνα 24:** Ανοσοϊστοχημική χρώση του Ki-67. Δύο εικόνες που ελήφθησαν από το ίδιο παγκρεατικό NEN αναδεικνύουν σημαντική ετερογένεια στη χρώση του Ki-67, που κυμαίνεται από 1,4% στην περιοχή A έως 21,5% σε μία άλλη περιοχή B.

Τέλος, η μεθοδική ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση ενός NEN, μετά τα ανωτέρω στάδια, ολοκληρώνεται με τη χρήση ειδικών χρώσεων προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο ιστός προέλευσης των NENs ή να προσδιοριστεί η ανατομική προέλευση μιας μεταστατικής εστίας σε περιπτώσεις όγκων αγνώστου πρωτοπαθούς. Ειδικότερα, στις περιπτώσεις μεταστάσεων, η αναγνώριση της πρωτοπαθούς εστίας μπορεί να αποτελέσει πρόκληση για τον παθολογοανατόμο. Σήμερα, έχουμε στη διάθεσή μας μία σειρά ανοσοϊστοχημικών δεικτών, μεταξύ των οποίων πεπτιδικές ορμόνες, ένζυμα ή μεταγραφικούς παράγοντες, που μπορούν να μας δώσουν καίριες πληροφορίες σε τέτοιες περιπτώσεις.

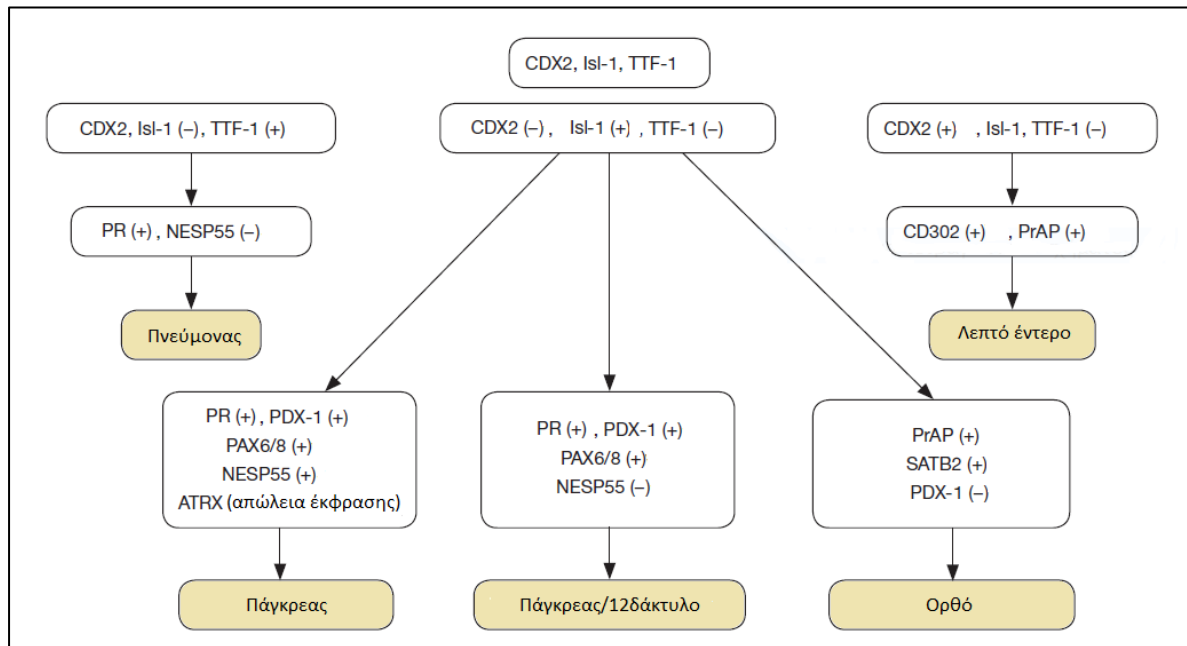
Ειδικότερα, ο δείκτης VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2) εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα γαστρικά NENs. Θετική χρώση για σεροτονίνη υποδεικνύει πρωτίστως ειλεϊκή προέλευση του NEN, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε NENs της νήστιδας ή της σκωληκοειδούς απόφυσης, ή και λιγότερο συχνά σε νεοπλασμάτα από άλλους ιστούς, όπως ο πνεύμονας ή το πάγκρεας. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της σωματοστατίνης και της γαστρίνης συνηγορεί υπέρ παγκρεατικής ή δωδεκαδακτυλικής πρωτοπαθούς εστίας, ενώ θετική κυτταροπλασματική χρώση για τους δείκτες

NESP-55 (neuroendocrine secretory protein-55), ινσουλίνη, γλυκαγόνη και παγκρεατικό πολυπεπτίδιο μας κατευθύνει κατά κύριο λόγο προς παγκρεατικά NENs. Ο μεταγραφικός παράγοντας CDX2 (Caudal Type Homeobox 2) εκφράζεται κυρίως σε NENs του λεπτού εντέρου, ενώ πυρηνική χρώση θετική για τον παράγοντα Isl-1 υποδεικνύει παγκρεατική προέλευση του όγκου. Τέλος, αμφιλεγόμενα αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την αξιοπιστία του παράγοντα TTF-1 (thyroid transcription factor 1) για την αναγνώριση των πνευμονικών NENs. Αν και ένα υποσύνολο των καρκινοειδών του πνεύμονα είναι TTF-1 (+), υπάρχουν και άλλα NENs, όπως το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, που εκφράζουν το δείκτη αυτό. Ως εκ τούτου, τα ανοσοϊστοχημικά αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, η έκφραση του ATRX/DAXX θα πρέπει να αξιολογηθεί στα παγκρεατικά NENs, αφού η απουσία του συσχετίζεται με επιθετική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Ανοσοϊστοχημικός εντοπισμός των SSTR, ιδιαίτερα του SSTR2, είναι δυνατός και ενδείκνυται επί απουσίας in vivo μελετών σωματοστατίνης. Τέλος, πρόσφατα μελετήθηκε στα NENs η έκφραση του δείκτη PD-L1, η αναστολή του οποίου αποτελεί τη παθοφυσιολογική βάση της ανοσοθεραπείας, που έχει εφαρμοστεί σε άλλες κατηγορίες καρκίνου με αξιοσημείωτη επιτυχία. Συγκεκριμένα, στα GEP-NENs η έκφραση του δείκτη PD-L1 φάνηκε πως συσχετίζεται θετικά με μεγαλύτερο grading και ήταν σαφώς ισχυρότερη σε πτωχώς διαφοροποιημένα NECs, σε σύγκριση με NENs χαμηλού grading. Έτσι, η στοχευμένη έναντι του PD-L1 θεραπεία μπορεί να είναι μελλοντικά μια εναλλακτική αποτελεσματική θεραπεία και η ανοσοϊστοχημικώς τεκμηριωμένη έκφραση PD-L1 να αντιπροσωπεύει έναν προγνωστικό δείκτη για την επιλογή των ασθενών με GEP-NENs που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την ανοσοθεραπεία(92, 94).

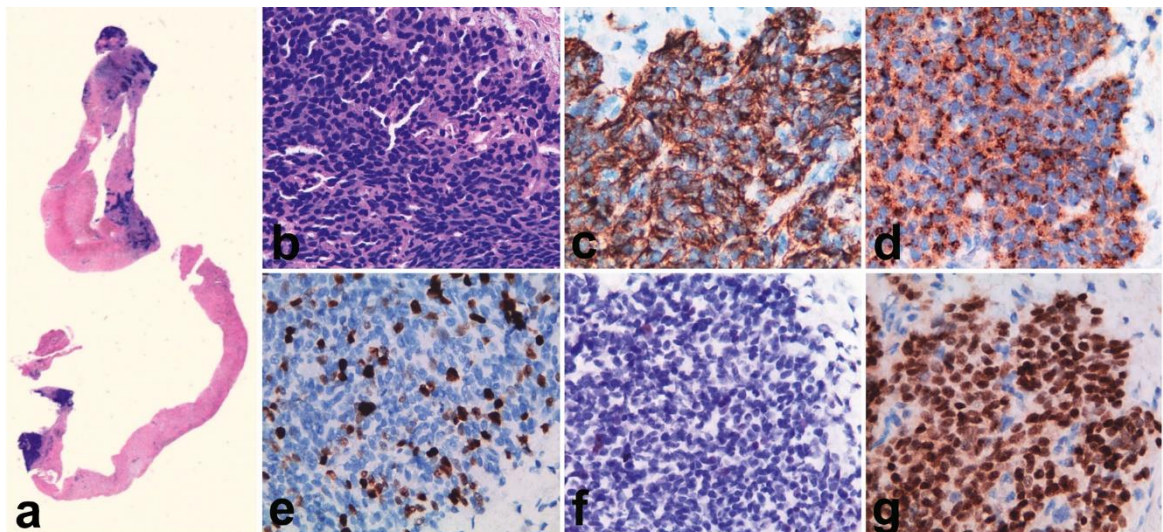
Συνολικά, η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της διαγνωστικής προσέγγισης και της προγνωστικής αξιολόγησης των ασθενών με NENs. Τόσο οι παθολογοανατόμοι όσο και οι υπόλοιπες ειδικότητες που ασχολούνται με τη μελέτη των NENs οφείλουν να γνωρίζουν τη σημασία των διάφορων ανοσοϊστοχημικών δεικτών που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική πρακτική. Ο ελάχιστος κατάλογος δεικτών για την σωστή ταξινόμηση και την κατηγοριοποίηση των NENs περιλαμβάνει τους γενικούς νευροενδοκρινείς δείκτες (συναπτοφυσίνη και CgA) και τον Ki-67. Πρόσθετοι δείκτες, χρήσιμοι στη διάγνωση, την πρόγνωση ή την ανταπόκριση στη θεραπεία, ποικίλουν ανάλογα με την πρωτοπαθή εντόπιση και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν. Μία ολοκληρωμένη με κριτική σκέψη προσέγγιση, βάσει πρωτίστως των κλινικών, ακτινολογικών και ιστολογικών δεδομένων, μπορεί να κατευθύνει τον παθολογοανατόμο στην επιλογή των σωστών ανοσοϊστοχημικών δεικτών, που θα αποτελέσουν τη βάση για μία αποτελεσματική, εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση (Εικόνες 25,26)(94, 95).



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Εικόνα 25: Αλγόριθμος ιστοπαθολογικής προσέγγισης των NENs. CDX2, caudal type homeobox 2; Isl-1, islet 1; TTF-1, thyroid transcription factor-1; PR, progesterone receptor; NESP55, neuroendocrine secretory protein 55; PrAP, prostatic acid phosphatase; PDX-1, pancreatic and duodenal homeobox 1; PAX6/8, paired box genes 6/8; ATRX, alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked; SATB1, special AT-rich sequence binding protein 1.



Εικόνα 26: Δείγμα βιοψίας (a) μίας μάζας μεσοθωρακίου, μεγέθους 6 εκ, με συνοδά αμφοτερόπλευρα οζίδια σε πνεύμονες, που εμφανίζει μία καλώς διαφοροποιημένη μορφολογία, χωρίς νεκρώσεις στο διαθέσιμο υλικό (b). Η ανοσοϊστοχημεία ανέδειξε πανκρεατίνη (AE1/AE3) - θετική χρώση (c), διάχυτα θετική CgA - θετική χρώση (d), με μέτριο ρυθμό πολλαπλασιασμού Ki-67 έως 25% (e), εστιακή και αδύναμη p53 χρώση (f) και ισχυρά θετική χρώση TTF-1 (g)

Στον Πίνακα 11 συνοψίζονται όλα τα απαραίτητα δεδομένα που πρέπει να περιέχονται σε μία ολοκληρωμένη ιστολογική έκθεση ενός NEN, όπως αυτά έχουν καθοριστεί στις πρόσφατες

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS, ώστε να επιτυγχάνεται ο ακριβής χαρακτηρισμός των NENs, η ορθή ταξινόμηση τους και κατ' επέκταση η ενδεδειγμένη θεραπευτική τους αντιμετώπιση(91).

Πίνακας 11: Ελάχιστα ιστοπαθολογικά δεδομένα που πρέπει να περιέχονται σε μία ιστολογική έκθεση για το χαρακτηρισμό ενός NEN

<b>Ελάχιστα ιστοπαθολογικά δεδομένα που πρέπει να περιέχονται σε μία ιστολογική έκθεση για το χαρακτηρισμό ενός NEN (δίδεται το παράδειγμα ενός παγκρεατικού NEN)</b>	
<b>Είδος δείγματος</b>	Βιοψία, χειρουργικό παρασκεύασμα, (πχ βιοψία, παγκρεατεκτομή, χειρουργείο Whipple)
<b>Εντόπιση όγκου</b>	Ανατομική εντόπιση όγκου (πχ κεφαλή-σώμα-ουρά παγκρέατος)
<b>Μέγεθος όγκου</b>	Σε cm, σε 3 διαστάσεις
<b>Εστιακότητα όγκου</b>	Μονοεστιακό ή πολυεστιακό νεόπλασμα
<b>Λειτουργικότητα όγκου</b>	Έλεγχος εκκρινόμενων ορμονών (πχ ινσουλίνωμα, γαστρίνωμα, VIPωμα κλπ)
<b>Ιστολογική διαφοροποίηση</b>	Καλώς διαφοροποιημένο ή πτωχώς διαφοροποιημένο νεόπλασμα
<b>Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού</b>	Ki-67 και προαιρετικά μιτωτική δραστηριότητα
<b>Νεκρώσεις</b>	Παρουσία ή απουσία νεκρώσεων
<b>Μικροσκοπική έκταση όγκου</b>	Εντοπίζεται εντός του οργάνου, επεκτείνεται στους γύρω ιστούς ή όργανα
<b>Εγχειρητικά όρια</b>	Όρια ελεύθερα από τον όγκο, πλησιέστερο όριο σε cm, όρια διηθημένα από τον όγκο
<b>Λεμφοαγγειακή και περινευριδιακή διήθηση</b>	Παρουσία ή απουσία
<b>TNM staging</b>	
<b>Λεμφαδένες</b>	Παρουσία διηθημένων λεμφαδένων ή όχι

#### ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Η βαθύτερη ιστολογική ανάλυση των NENs, σε συνδυασμό με την ανακάλυψη ολοένα και σημαντικότερων δεδομένων της κλινικής τους πορείας, οδήγησαν στη διαμόρφωση νέων συστημάτων ταξινόμησης, σε μία προσπάθεια να δημιουργηθούν παγκοσμίως αποδεκτά κριτήρια στην ονοματολογία, την προγνωστική διαστρωμάτωση και το staging των NENs. Παρότι η 1<sup>η</sup> ταξινόμηση κατά WHO το 2000 προσπάθησε να ενσωματώσει όλα αυτά τα δεδομένα στην κλινικοπαθολογική ταξινόμηση των NENs, εξακολουθούσαν να υπάρχουν ορολογίες και κατηγοριοποιήσεις που προκαλούσαν σύγχυση στην κλινική πράξη. Με τη συνδρομή της ENETS, προτάθηκαν νέες ταξινομήσεις που συνδύαζαν την ετερογένεια των NENs και τον ιστό προέλευσής τους, με την διαφοροποίηση των όγκων και το δυναμικό κακοήθειας. Επιπρόσθετα, όπως και σε άλλες κακοήθειες, ενσωματώθηκε στο σύστημα ταξινόμησης TNM, ώστε να αξιολογηθεί η

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ανατομική έκταση της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο όργανο προέλευσης ταξινομούνται ως I ή II, ανάλογα με το μέγεθος και την έκτασή τους, όγκοι με εξάπλωση σε περιοχικούς λεμφαδένες ταξινομούνται ως III και αυτοί με απομακρυσμένες μεταστάσεις ως σταδίου IV. Αυτή η ταξινόμηση υιοθετείται με την πρόθεση οι κατηγορίες εντός κάθε ομάδας να είναι κατά το μάλλον ή ήττον ομοιογενείς όσον αφορά την επιβίωση.

Έτσι, σταδιακά φτάσαμε στην Ταξινόμηση κατά WHO του 2010, όπου ο όρος «νευροενδοκρινής» υιοθετείται πλήρως για να αποδώσει το χαρακτήρα και τον κλινικό φαινότυπο των NENs, ενώ ταυτόχρονα χρησιμοποιείται ο ρυθμός πολλαπλασιασμού για τη δημιουργία 3 διαφορετικών κατηγοριών grading των NENs (G1, G2, G3). Συγκεκριμένα, στα NENs πνεύμονα χρησιμοποιείται και η παρουσία νεκρώσεων ως βασικό κριτήριο ταξινόμησης. Τέλος, στην ίδια ταξινόμηση, περιγράφεται μία διακριτή κατηγορία νεοπλασμάτων, τα μεικτά άδανο-νευροενδοκρινή καρκινώματα (MANEC). Τα νεοπλάσματα αυτά έχουν έναν φαινότυπο ο οποίος μορφολογικά συνδυάζει τόσο επιθηλιακά, που σχηματίζουν αδένες, κύτταρα, όσο και νευροενδοκρινή, και χαρακτηρίζονται ως καρκινώματα, καθώς αμφότερα είναι κακοήθη και χρήζουν ιστολογικής ταξινόμησης. Αυθαίρετα έχει οριστεί ότι τουλάχιστον 30% του κάθε μορφολογικού υποτύπου θα πρέπει να αναγνωρισθεί, ώστε να πληρούνται οι προϋποθέσεις του ορισμού (Πίνακες 12 και 13)(96).

Πίνακας 12: Ταξινόμηση κατά WHO (2010) των GEP-NENs

Ταξινόμηση κατά WHO (2010) των GEP-NENs		
Ταξινόμηση/Grade	Ki-67	
<b>Καλώς διαφοροποιημένα NENs:</b>		
NET G1	<3%	<2
NET G2	3-20%	2-20
<b>Πτωχώς διαφοροποιημένα ή υψηλού grading NENs:</b>		
NEC G3	>20%	>20
<b>Μεικτά άδανο-νευροενδοκρινή καρκινώματα (MANEC)</b>		
<b>Υπερπλαστικοί ή προνεοπλασματικοί όγκοι</b>		

Πίνακας 13: Ταξινόμηση κατά WHO (2010) των NENs πνεύμονα

Ταξινόμηση κατά WHO (2010) των NENs πνεύμονα			
Ταξινόμηση/Grade	Αριθμός μιτώσεων	Παρουσία νεκρώσεων	Ki-67

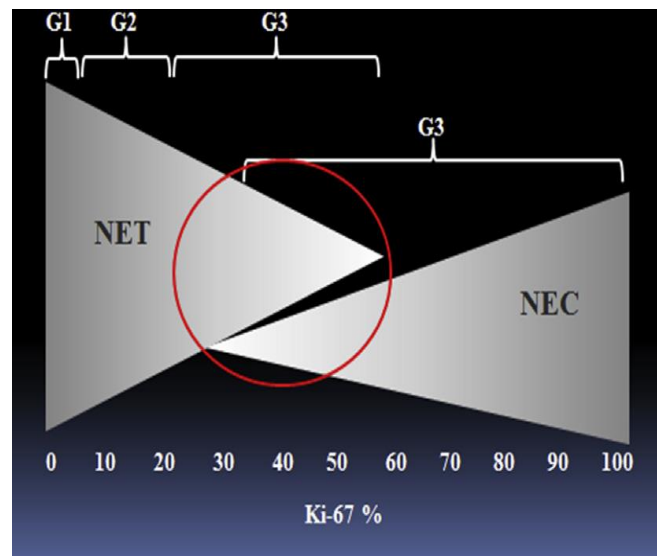


ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

<b>Καλώς διαφοροποιημένα NENs:</b>			
Τυπικό καρκινοειδές G1	0-1	Όχι	<5%
Άτυπο καρκινοειδές G2	2-10	Εστιακές (αν παρούσες)	5-20%
<b>Πτωχώς διαφοροποιημένα ή υψηλού grading NENs:</b>			
NEC από μεγάλα κύτταρα G3 (LCNEC)	>10 (μ.ο. 70)	Ναι	40-80%
NEC από μικρά κύτταρα G3 (SCNEC)	>10 (μ.ο. 80)	Ναι	50-100%

Παρότι η προγνωστική αξία της ταξινόμησης κατά WHO 2010 των NENs επιβεβαιώθηκε σε πολλαπλές μελέτες, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στην υπο-ομάδα των G3 GEP-NENs, αφού το μεγάλο εύρος του grading (21-100%) θα μπορούσε να περιλαμβάνει σε μεγάλο βαθμό διαφορετικά νεοπλάσματα, με διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι είχαν Ki-67<55% και δεν ανταποκρίνονταν σε χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με πλατίνα, ενώ πτωχώς διαφοροποιημένοι όγκοι είχαν υψηλότερα επίπεδα Ki-67 (

Ki-67 > 55%) και ανταποκρίνονταν στη χημειοθεραπεία. Επιπρόσθετα, υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση όσον αφορά τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των καλώς διαφοροποιημένων G3 NETs και των πτωχώς διαφοροποιημένων G3 NECs. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην υποκατηγοριοποίηση των G3 όγκων βάσει της διαφοροποίησής τους, σε καλώς διαφοροποιημένα G3 νεοπλάσματα, που ονομάστηκαν G3-NETs, και σε πτωχώς διαφοροποιημένα G3 νεοπλάσματα, που ονομάστηκαν G3-NECs (Εικόνα 27)(97).



Εικόνα 27: Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα κατηγοριοποιημένα, βάσει Ki-67 και της μορφολογίας του. Ο κόκκινος κύκλος καταδεικνύει την αλληλοεπικάλυψη στο δείκτη Ki-67 που παρατηρείται μεταξύ των G3NETs και των NECs.

Έτσι, εστιάζοντας αρχικά στα NENs

παγκρέατος διαμορφώθηκε μία νέα ταξινόμηση κατά WHO το 2017, όπου εισήχθη ο νέος όρος των G3 – NETs (Πίνακας 14)(98). Μεταξύ των καλώς διαφοροποιημένων NENs, η επιθετικότητα αυξάνει καθώς αυξάνει το grading του όγκου. Ωστόσο, οι όγκοι αυτοί παραμένουν λιγότερο επιθετικοί σε σχέση με τα παγκρεατικά NECs. Πρόσδος από G1 σε G3 μπορεί να παρατηρηθεί στα παγκρεατικά NETs, αλλά πολύ σπάνια θα μεταλλαχθούν σε NECs. Σε γενικές γραμμές, τα G3-NETs εμφανίζουν

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

χαμηλότερο Ki-67 (κατά μέσο όρο περίπου 40%), σε σχέση με τα G3 NECs (κατά μέσο όρο >70%), αλλά ο Ki-67 δεν μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα αυτές τις δύο κατηγορίες. Για το λόγο αυτό, σε περιπτώσεις όπου η μορφολογία δεν είναι διαγνωστική έχουν χρησιμοποιηθεί γενετικοί δείκτες για τη διάκριση μεταξύ των δύο νεοπλασμάτων. Συγκεκριμένα, η απώλεια έκφρασης του DAXX/ATRX εντοπίζεται κυρίως στα καλώς διαφοροποιημένα NETs, ενώ αντίθετα απώλεια του Rb ή διαταραγμένη έκφραση του p53 παρατηρείται κατά κανόνα στα πτωχώς διαφοροποιημένα NECs του παγκρέατος. Πρόσθετοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στη διάκριση αυτών των δύο οντοτήτων (Εικόνα 28)(95).

Πίνακας 14: Ταξινόμηση κατά WHO (2017) των NENs παγκρέατος. MiNEN: μεικτό μη νευροενδοκρινές-νευροενδοκρινές νεόπλασμα, SCC: πλακώδες καρκίνωμα

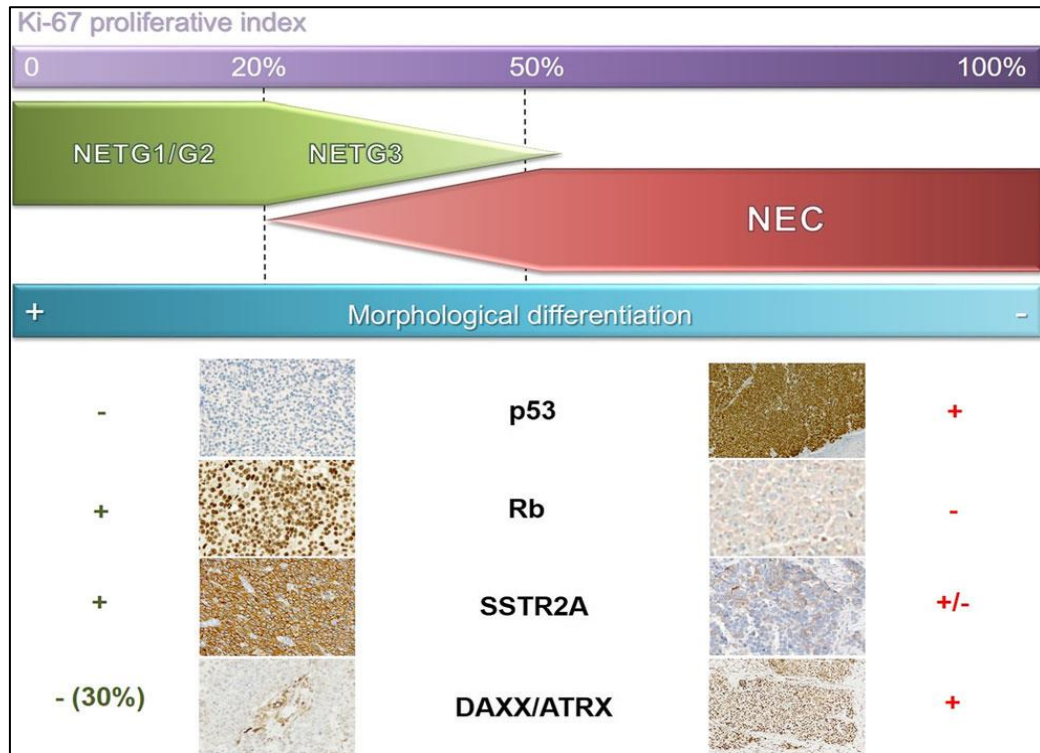
Ταξινόμηση κατά WHO (2017) των NENs παγκρέατος					
Νεόπλασμα				Πολλαπλασιασμός	
Τύπος	Βαθμός διαφοροποίησης	Ορισμός	Grade	Ki-67	Αριθμός μιτώσεων
NEN	Καλώς διαφοροποιημένα	NET	G1	<3	<2
			G2	3-20	2-20
			G3	>20	>20
	Πτωχώς διαφοροποιημένα	NEC	G3	>20	>20
MiNEN	Καλώς/ πτωχώς διαφοροποιημένα	NET ή NEC ΑδενοCa ή SCC	G1-G3		

Συνολικά, η δημιουργία αυτής της νέας υποκατηγορίας των G3 NENs, τα G3 – NETs, φαίνεται πώς έχει σημαντικό αντίκτυπο στην κλινική πράξη, αφού μπορεί να κατευθύνει καταλυτικά την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Έτσι, για τα G3 GEP- NETs, η θεραπευτική αντιμετώπιση θα μπορούσε να ήταν ίδια με εκείνη των G2 NETs, περιλαμβάνοντας βιολογικές θεραπείες, PRRT και στοχευμένες για το ήπαρ θεραπείες. Αντίθετα, στα G3 GEP-NECs με Ki-67<55% χημειοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες θα μπορούσε να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, ενώ στα G3 GEP-NECs με Ki-67>55% (μορφολογία από μικρά κύτταρα) χημειοθεραπεία με πλατίνα και ετοποσίδη θα μπορούσε να καθιερωθεί ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής(99).

Παρότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα ήταν περιορισμένα και προκαταρκτικά, η κλινική οντότητα του G3 NET καθιερώθηκε πολύ πρόσφατα, πέραν των παγκρεατικών NENs, και στα GEP – NENs, σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση κατά WHO 2019. Έτσι, η τελευταία αυτή ταξινόμηση περιλαμβάνει 3 κατηγορίες (G1, G2 και G3) για τα καλώς διαφοροποιημένα NETs, ενώ τα πτωχώς

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

διαφοροποιημένα NECs χαρακτηρίζονται εξ ορισμού υψηλού grading και κατηγοριοποιούνται σε NECs από μεγάλα και μικρά κύτταρα(100).



Εικόνα 28 : Σχηματική παρουσίαση της ταξινόμησης των GEP-NENs, λαμβάνοντας υπόψιν την μορφολογική διαφοροποίηση, τον Ki-67, αλλά και γενετικούς δείκτες.

Στον Πίνακα 15, περιλαμβάνονται αναλυτικά όλα τα τρέχοντα συστήματα ταξινόμησης κατά WHO των διαφόρων NENs, με βάση την ανατομική τους εντόπιση, περιλαμβάνοντας, τα NENs του παγκρέατος, ΓΕΣ, πνευμόνων, κεφαλής-τραχήλου, ουροποιογεννητικού συστήματος και του μαστού (10).

Πίνακας 15: Σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης των NENs, με βάση την ανατομική τους εντόπιση.

Σύγκριση των τρεχόντων συστημάτων ταξινόμησης κατά WHO των NENs του παγκρέατος, γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ), πνευμόνων, κεφαλής-τραχήλου, ουροποιογεννητικού συστήματος και μαστού						
Πάγκρεας 2017	ΓΕΣ 2019	Πνεύμονες & Θύμος 2015	Κεφαλή-τραχήλος 2016	Ουροποιητικό 2016	Γεννητικά όργανα 2014	Μαστός 2012
NET G1, Ki67 <3%	NET G1 Ki67 <2%	τυπικό καρκινοειδές	Καλώς διαφοροποιημένο NEC	Καλώς διαφοροποιημένο NET	καρκινοειδές (τραχήλος, μήτρα)	NEC, καλώς διαφοροποιημένο
NET G2, Ki67 3-20%	NET G2 2-20%	άτυπο καρκινοειδές	Μερικώς διαφοροποιημένο NEC		άτυπο καρκινοειδές (τραχήλος)	
NET G3, Ki67 >20%	NET G3, Ki67 >20%					
NEC, Ki67 >20%, από μικρά κύτταρα	NEC, από μικρά κύτταρα	NEC, από μικρά κύτταρα	Πτωχώς διαφοροποιημένο NEC (από μικρά κύτταρα)	Μικροκυτταρικό NEC	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, πνευμονικού τύπου (ωσθήκη), Μικροκυτταρικό NEC (κόλπος, τραχήλος, μήτρα)	
NEC, Ki67 >20%, από μεγάλα κύτταρα	NEC, από μεγάλα κύτταρα	NEC, από μεγάλα κύτταρα	Πτωχώς διαφοροποιημένο NEC (από μεγάλα κύτταρα)	Μεγαλοκυτταρικό NEC	Μεγαλοκυτταρικό NEC (κόλπος, τραχήλος, μήτρα)	NEC, πτωχώς διαφοροποιημένο (Μικροκυτταρικό καρκίνωμα)
MiNEN	MANEC	Μεικτό, μικροκυτταρικό NEC		Αδενοκαρκίνωμα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση (προστάτης)		Καρκίνωμα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση
NET = νευροενδοκρινής όγκος, NEC = νευροενδοκρινές καρκίνωμα, MiNEN = μεικτό νευροενδοκρινές-μη νευροενδοκρινές νεόπλασμα, MANEC = μεικτό άδανο-νευροενδοκρινές- καρκίνωμα						

## **V. ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

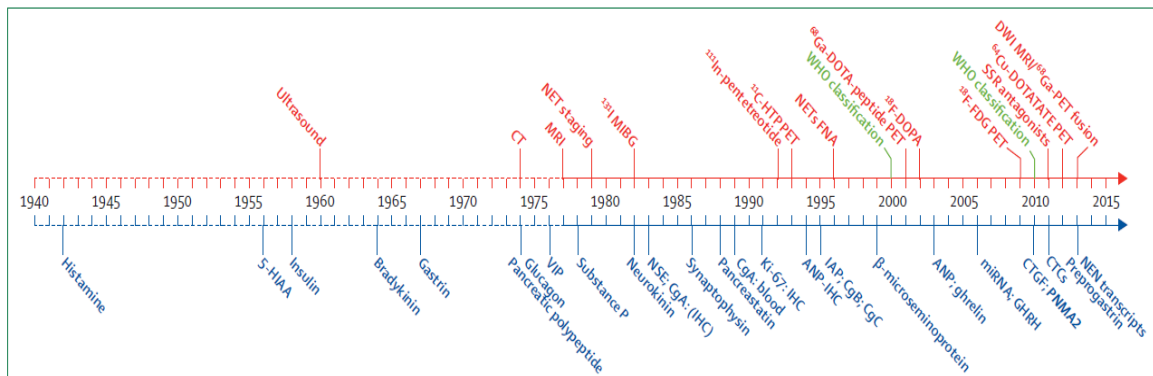
---

Τα NENs και η αντιμετώπισή τους αποτελούν ένα από τα πιο πολύπλοκα προβλήματα της σύγχρονης Ενδοκρινικής Ογκολογίας, δεδομένου των περιορισμένων γνώσεων μας για τη βιολογική πορεία της νόσου, την καθυστερημένη εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, τη σχετικά χαμηλή ευαισθησία των διαθέσιμων απεικονιστικών μέσων και την έλλειψη προβλέψιμα αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών. Ένας επιπρόσθετος κρίσιμος περιορισμός που τίθεται στα παραπάνω είναι η έλλειψη ακριβών βιοδεικτών, που θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τη διαχείριση των ασθενών με NENs και να παράσχουν μία προγνωστική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της εξέλιξης της νόσου. Σαν αποτέλεσμα, αρκετά συχνά διαγιγνώσκονται σχετικά καθυστερημένα, σε προχωρημένο στάδιο, έχοντας δώσει ήδη μεταστάσεις.

Η παρουσία αξιόπιστων κυκλοφορούντων βιοδεικτών είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της διάγνωσης, της προγνωστικής διαστρωμάτωσης των ασθενών με NENs, της παρακολούθησης και του καθορισμού της θεραπευτικής στρατηγικής. Με την πάροδο των ετών, μία σειρά γενικών και εξειδικευμένων κυκλοφορούντων βιοδεικτών αναπτύχθηκε για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NENs. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 29, τουλάχιστον σαράντα διαφορετικοί κυκλοφορούντες βιοδείκτες, με ποικίλες ευαισθησίες και ειδικότητες έχουν αναπτυχθεί από το 1942. Ωστόσο, δεδομένης της πολυπλοκότητας της νεοπλασματικής διαδικασίας, της ετερογένειας των NENs και της αλληλεπίδρασης του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, είναι αναμενόμενο πως ένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν είναι αρκετά αποτελεσματικός

## ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

και ικανός να αντικατοπτρίσει την παθοβιολογική ποικιλομορφία των NENs, ενώ η χρήση του μπορεί να χαρακτηρίζεται από εγγενείς ατέλειες(101).



Εικόνα 29: Χρονοδιάγραμμα των διαγνωστικών ανακαλύψεων στα NENs. Σαράντα διαφορετικοί κυκλοφορούντες βιοδείκτες, με ποικίλες ευαισθησίες και ειδικότητες έχουν αναπτυχθεί από το 1942 (μόνο εκείνα με κλινική χρήση φαίνονται στην εικόνα). Απεικονιστικές τεχνικές (ανατομικές και λειτουργικές) απεικονίζονται με κόκκινο χρώμα, ως πλαίσιο σύγκρισης με την ανάπτυξη βιοχημικών δεικτών (μπλε). Με πράσινο χρώμα σημειώνονται τα χρονικά ορόσημα των ταξινομήσεων κατά WHO (2000 και 2010). IHC= ανοσοϊστοχημεία. CTGF= αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού. CTC= κυκλοφορούντα κύτταρα όγκου

Ός βιολογικοί δείκτες (βιοδείκτες) ορίζονται οι «κυτταρικές, βιοχημικές ή μοριακές μεταβολές που είναι μετρήσιμες σε βιολογικά μέσα όπως ανθρώπινοι ιστοί, κύτταρα ή υγρά». Ο ορισμός αυτός έχει διευρυνθεί για να συμπεριλάβει βιολογικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μετρηθούν αντικειμενικά και να αξιολογηθούν ως δείκτες φυσιολογικών και παθολογικών βιολογικών διεργασιών ή φαρμακευτικών αποκρίσεων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Συνολικά, οι βιοδείκτες αποτελούν εργαλεία και τεχνολογίες που μπορούν να διευκολύνουν την πρόβλεψη, διάγνωση, παρακολούθηση της εξέλιξης, υποτροπής ή της θεραπευτικής έκβασης της νόσου. Τέτοιες πληροφορίες μπορεί να προκύψουν από μια ποικιλία πηγών, μεταξύ των οποίων ο ανθρώπινος ιστός, σωματικά υγρά και απεικόνιση. Συνολικά, οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες είναι κυτταρικές ή εκκρινόμενες πρωτεΐνες. Υποψήφιοι βιοδείκτες που εκφράζονται στον πυρήνα ή το κυτταρόπλασμα εμφανίζουν περιορισμούς, αφού είναι πιο δύσκολα προσβάσιμοι από τις εργαστηριακές μεθόδους.

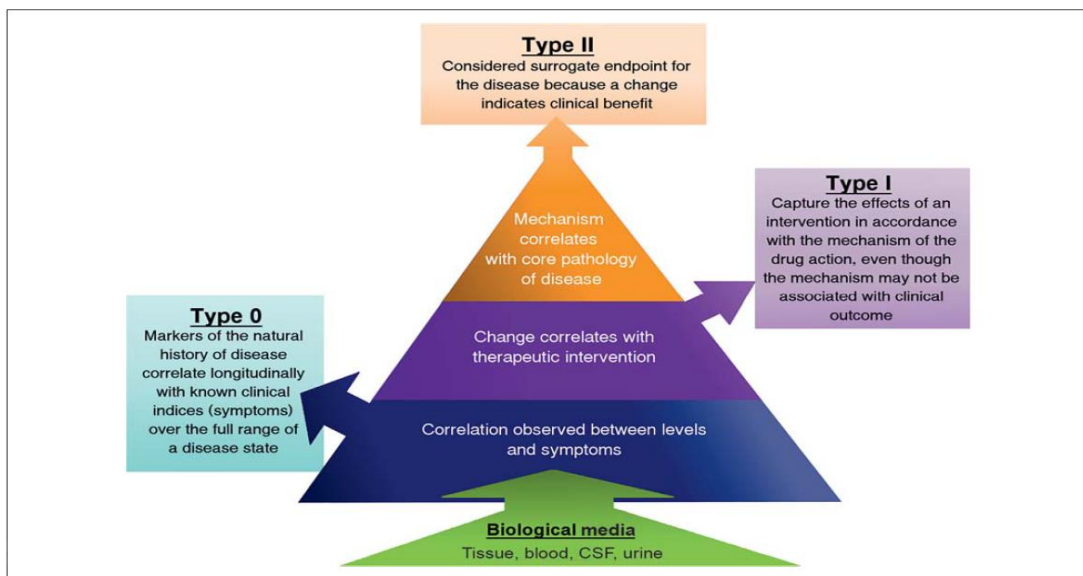
Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας της Αμερικής (National Institutes of Health-NIH) πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης των βιοδεικτών με βάση την αξία και την κλινική χρήση τους (Εικόνα 30), το οποίο περιλαμβάνει τις ακόλουθες κατηγορίες.

- Κατηγορία 0 : δείκτες της φυσικής πορείας της νόσου. Οι δείκτες αυτοί συσχετίζονται με τη διάγνωση, πρόγνωση και έκβαση της νόσου, αλλά η συσχέτιση μπορεί να είναι επιφανειακή ή ασαφής.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Κατηγορία I : δείκτες που μπορούν να αντικατοπτρίσουν τα αποτελέσματα μίας θεραπευτικής παρέμβασης. Ένας δείκτης αυτής της κατηγορίας αντανακλά τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας, χωρίς απαραίτητα να σχετίζεται με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που χρησιμοποιείται.
- Κατηγορία II : χρησιμοποιούνται ως δείκτες κλινικών «τελικών σημείων», όπως η επιβίωση, υγεία και λειτουργικό προφίλ του ασθενούς.

Κατ' αναλογία, οι βιοδείκτες των NENs μπορούν να ταξινομηθούν στις ανωτέρω κατηγορίες, αν και η πολυπλοκότητα και η ετερογένειά τους μπορεί να δημιουργήσει αρκετές δυσκολίες (Πίνακας 16)(102).



Εικόνα 30 : Το σύστημα ταξινόμησης των βιοδεικτών κατά NIH περιλαμβάνει 3 διακριτές κατηγορίες. Κατηγορία 0: συσχετίζονται με τη διάγνωση, την πρόγνωση και την έκβαση, Κατηγορία I: αντικατοπτρίζουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, Κατηγορία II: αποτελούν δείκτες κλινικών τελικών σημείων.

Πίνακας 16: Βιοδείκτες των NENs και ταξινόμησή τους, βάσει του συστήματος ταξινόμησης τους κατά NIH. Επιπρόσθετα, παρατίθενται οι κυριότερες εντοπίσεις των NENs, στις οποίες μπορεί να ανευρεθούν παθολογικές τιμές των δεικτών, καθώς και η ευαισθησία και η ειδικότητά τους.

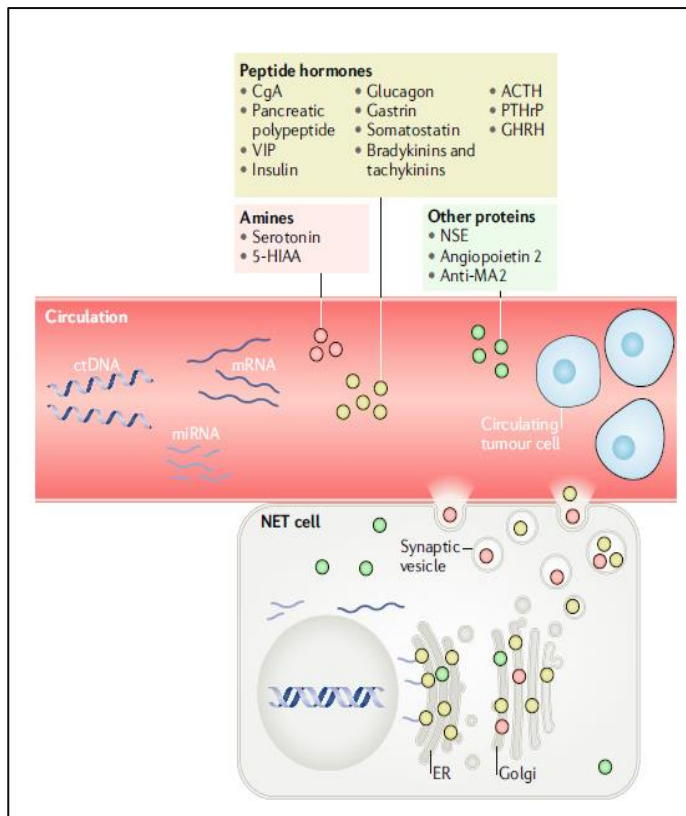
	Κατηγορία βιοδείκτη	Εντόπιση πρωτοπαθούς όγκου	Ευαισθησία	Ειδικότητα
<b>CgA</b>	0-2	Σε όλες τις εντοπίσεις	43-100%	10-96%
<b>5-HIAA</b>	0-2	Μέσο εμβρυϊκό έντερο	35%	Έως 100%
<b>NETest</b>	0-1	Σε όλες τις εντοπίσεις	90-98%	90-98%
<b>Ουσία P</b>	0	Μέσο εμβρυϊκό έντερο	32%	85%
<b>Pancreatic Polypeptide (PP)</b>	0	Πάγκρεας, Μέσο εμβρυϊκό έντερο	31-63%	Έως 67%
<b>Παγκρεαστατίνη</b>	1	Πάγκρεας, Μέσο εμβρυϊκό έντερο	64%	58-100%



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

<b>NSE</b>	1	Σε όλες τις εντοπίσεις	33%	Έως 100%
<b>Νευροκίνη Α</b>	1	Μέσο εμβρυϊκό έντερο	88%	Άγνωστο
<b>CgB</b>	1	Σε όλες τις εντοπίσεις, κόλον	57-99%	Έως 100%
<b>CTCs</b>	0,2	Πάγκρεας, Μέσο εμβρυϊκό έντερο	<40%	95%
<b>Γαστρίνη</b>	0,2	Στομάχι, 12δάκτυλο, Πάγκρεας	Έως 100%	<20%
<b>Ινσουλίνη</b>	0,2	Πάγκρεας	Έως 100%	<20%
<b>NT-proBNP</b>	2	Μέσο εμβρυϊκό έντερο	87%	80%

Αρχικά, η πλειονότητα των κυκλοφορούντων βιοδεικτών που χρησιμοποιούνταν στα NENs ήταν μεμονωμένοι δείκτες (monoanalytes), που μετρούνταν μέσω ενζυματικών ανοσοπροσοφητικών δοκιμασιών. Ωστόσο, οι περιορισμοί που προκύπταν λόγω της πολυπλοκότητας και της χαμηλής τους ειδικότητας περιόρισαν των αρχικό ενθουσιασμό για την κλινική τους χρησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια δημιουργούνται ολοένα και περισσότεροι νέοι βιοχημικοί δείκτες, που αντικατοπτρίζουν τη βιολογική συμπεριφορά, το μικροπεριβάλλον και το μοριακό προφίλ των NENs. Αυτό επετεύχθη μέσω της μεθόδου της «υγρής βιοψίας», η οποία σε σχέση με τις παραδοσιακές βιοψίες ιστών, δίνει τη δυνατότητα διαχρονικής άντλησης πληροφοριών για την εξέλιξη του όγκου, καθώς και για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων μέσω της ανάλυσης του περιφερικού αίματος. Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται τα κυκλοφορούντα κύτταρα των όγκων (circulating tumor cells-CTCs), το κυκλοφορούν DNA του όγκου (circulating tumor DNA-ctDNA) και mRNA και τα πρόσφατα micro-RNAs (miRNAs), που εισέρχονται στην κυκλοφορία κατά την εξέλιξη των NENs. Σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς, οι νέοι αυτοί βιοδείκτες μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για την ετερογένεια ενός όγκου, αλλά και για την εξέλιξη ενός



Εικόνα 31: Επισκόπηση των σημαντικότερων (παλαιότερων και σύγχρονων) κυκλοφορούντων βιοδεικτών των NENs.

NEN σε τακτά χρονικά διαστήματα και σε πραγματικό χρόνο, με έναν εύκολα αναπαραγωγίμο και λιγότερο επεμβατικό τρόπο (Εικόνα 31)(75, 103).



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στον Πίνακα 17 καταγράφονται οι σημαντικότεροι γενικοί και ειδικοί βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση των ασθενών με NENs. Στη συνέχεια, θα αναπτυχθούν λεπτομερώς οι σημαντικότερες ενδείξεις τόσο αυτών όσο και των πιο σύγχρονων βιοδεικτών, που αναμένεται να ενταχθούν άμεσα στην καθημερινή κλινική πρακτική.

**Πίνακας 17:** Γενικοί και ειδικοί βιοδείκτες, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση ασθενών με NENs.

Γενικοί βιοχημικοί δείκτες	Σχετικές ενδείξεις
CgA	Σχεδόν σε όλα τα NENs (follow-up, περιορισμένη χρήση σε διάγνωση)
NSE	Άτυπα καρκινοειδή, πνευμονικά NECs
PP	Παγκρεατικά NENs
α-υπομονάδα (α-subunit), hCG	Παγκρεατικά, πνευμονικά NENs
Ειδικοί βιοχημικοί δείκτες	Σχετικές ενδείξεις
Σεροτονίνη, 5-HIAA	Καλώς διαφοροποιημένα NENs
Γαστρίνη	Σύνδρομο Zollinger-Ellison
Ινσουλίνη	Παγκρεατικά NENs που εκκρίνουν ινσουλίνη
Γλυκαγόνη, VIP, σωματοστατίνη	Καλώς διαφοροποιημένα παγκρεατικά NENs
Κατεχολαμίνες	Φαιοχρωμοκύττωμα/ Παραγαγγλίωμα
Καλσιτονίνη	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς Παγκρεατικά NENs
PThrp, ACTH, CRH, GHRH	Έκτοπη έκκριση από (κυρίως) πνευμονικά ή παγκρεατικά NENs
NTpro-BNP	Καρκινοειδές σύνδρομο (καρδιακή νόσος του καρκινοειδούς)

## ΓΕΝΙΚΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

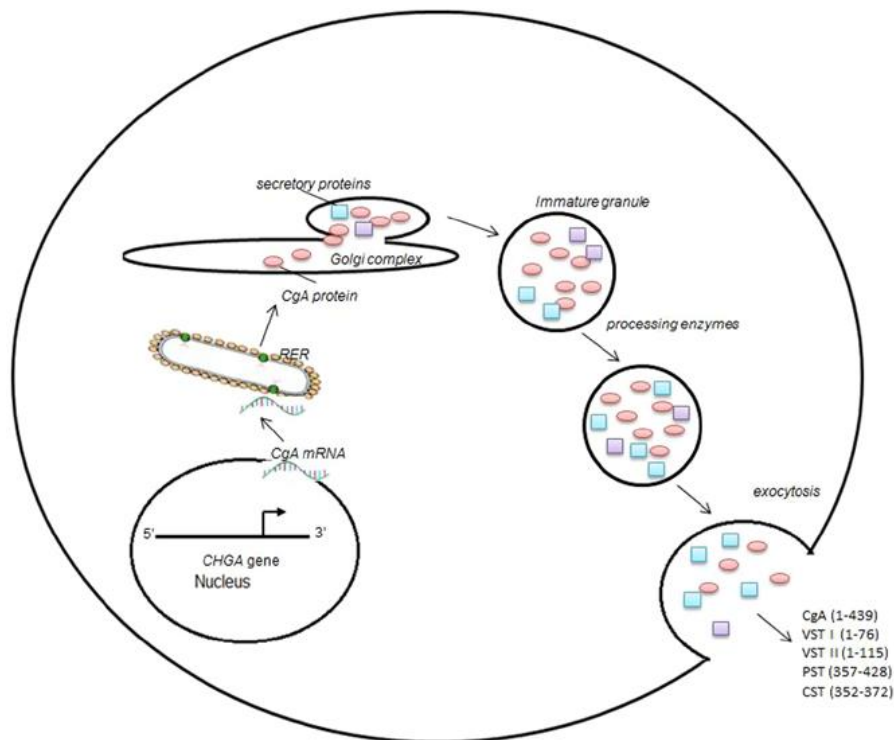
### *Χρωμογρανίνη Α (CgA)*

Η CgA είναι μία γλυκοπρωτεΐνη 439 αμινοξέων που εντοπίζεται στα εκκριτικά πυκνά κοκκία της πλειονότητας των νευροενδοκρινικών κυττάρων. Ανήκει στην οικογένεια των χρωμογρανινών, η οποία περιλαμβάνει διάφορες όξινες, υδατοδιαλυτές γλυκοπρωτεΐνες, που επίσης αποτελούν φυσιολογικά συστατικά των πυκνών εκκριτικών κοκκίων, με κυριότερους εκπροσώπους τη CgA και τη χρωμογρανίνη Β (CgB). Η ανθρώπινη CgA κωδικοποιείται από το γονίδιο CHGA, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 14q32.12. Το γονίδιο μεταφράζεται σε μία πρωτεΐνη 439 αμινοξέων που διαθέτει 10 διακριτά σημεία, τα οποία μπορούν να υποστούν πρωτεολυτική διάσπαση και να δώσουν γένεση σε μία σειρά πεπτιδίων με ξεχωριστές βιολογικές δράσεις(104, 105). (Πίνακας 18, Εικόνα 32)

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πίνακας 18: Η οικογένεια των γρανινών, τα πεπτιδία που προέρχονται από την πρωτεολυτική διάσπαση της CgA και οι βιολογικές τους δράσεις.

Οικογένεια γρανινών	Πεπτιδία που προέρχονται από τη CgA	Βιολογικές δράσεις
Chromogranin A (Cg A)		Συμμετέχουν στη ρύθμιση του/της: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταβολισμού γλυκόζης</li> <li>• Μεταβολισμού λιπιδίων</li> <li>• Καρδιαγγειακού συστήματος</li> <li>• Απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών</li> <li>• Ανοσοποιητικού συστήματος</li> <li>• Έκκριση PTH</li> </ul>
Chromogranin B (CgB)		
Secretogranin (Sg) II (CgC)	Vasostatin-1 (VST I: hCgA1–76)	
Sg III (1B1075)	Vasostatin-2 (VST II: hCgA1–115)	
Sg IV (HISL-19)	Pancreastatin (PST: hCgA357–428)	
Sg V (7B2)	Catestatin (CST: hCgA352–372)	
Sg VI (NESP55)	Parastatin (PARA: pCgA347–419)	
VEGF (Sg VII)		
proSAAS (SgVIII)		



Εικόνα 32: Η φυσιολογία της παραγωγής και της έκκρισης της CgA και των προερχόμενων από τη CgA πεπτιδίων.

Η CgA εκκρίνεται επίσης από ποικίλους νευροενδοκρινικής προέλευσης όγκους, μεταξύ των οποίων τα NENs του πρόσθιου, μέσου και τελικού εμβρυϊκού εντέρου, το φαιοχρωμοκύττωμα, νευροβλάστωμα, το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς και σε κάποιους όγκους της υπόφυσης.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μάλιστα, αποτελεί έναν από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NENs. Παθολογικά επίπεδα μπορούν να παρατηρηθούν τόσο σε λειτουργικούς, όσο και σε μη λειτουργικούς όγκους, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα της CgA παρατηρούνται στα μεταστατικά NENs του μέσου εμβρυικού εντέρου, καθώς και στα NENs του παγκρέατος. Η ευαισθησία της CgA προσεγγίζει το 60-90%, όταν έχει ήδη τεθεί η διάγνωση του NEN, αλλά δεν αποτελεί ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση των NENs. Όσον αφορά την ειδικότητα, οι μετρήσεις της CgA δεν θεωρούνται ειδικές, καθώς υπάρχουν ποικίλες άλλες καταστάσεις, στις οποίες η CgA μπορεί να βρεθεί αυξημένη (Πίνακας 19). Τέλος, οι εργαστηριακές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της CgA συνήθως δεν είναι τυποποιημένες (lack of standardization), με αποτέλεσμα η ερμηνεία τους να χρήζει ιδιαίτερης προσοχής για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων(106, 107).

**Πίνακας 19 : Αίτια αυξημένων επιπέδων CgA, εκτός των NENs.**

<b>Αίτια αυξημένων επιπέδων CgA</b>		
<b>Μη νεοπλασματικά αίτια</b>	<b>Νεοπλασματικά αίτια</b>	<b>ΙΑτρογενή</b>
Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα	Καρκίνος μαστού	Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)
Παγκρεατίτιδα	Καρκίνος στομάχου	H2 ανταγωνιστές ισταμίνης
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου	Καρκίνος κόλου	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος	
Ηπατική κίρρωση	Καρκίνος ωοθήκης	
Χρόνια ηπατίτιδα	Καρκίνος προστάτη	
Νεφρική ανεπάρκεια	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Νευροβλάστωμα	
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς	
Υπερθυρεοειδισμός		
Ρευματοειδής αρθρίτιδα		
Υπέρταση		
Οξεία στεφανιαία σύνδρομα		

Η CgA εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία από την NSE, σε όλους τους υποτύπους των NENs. Η ειδικότητά της για τη διάγνωση των NENs εξαρτάται από το είδος του όγκου και την έκταση της νόσου (ειδικότητα 100% έχει καταγραφεί σε μεταστατικές περιπτώσεις), ενώ τα αυξημένα επίπεδα CgA έχει δειχθεί ότι είναι πιο ευαίσθητα σε σύγκριση με το 5-HIAA ούρων σε ασθενείς με μεταστατικά NENs μέσου εμβρυικού εντέρου. Συνολικά, η μέτρηση της CgA και η ερμηνεία των

αποτελεσμάτων της σε ασθενείς με NENs εμφανίζει μειονεκτήματα και κρύβει παγίδες, παρότι αποτελεί ένα σημαντικό βιοδείκτη στην κλινική πράξη. Στον Πίνακα 20 περιλαμβάνονται κάποιες γενικές παρατηρήσεις για τη CgA και πώς πρέπει να τη χρησιμοποιούμε στην καθημερινή διαχείριση των ασθενών με NENs(79).

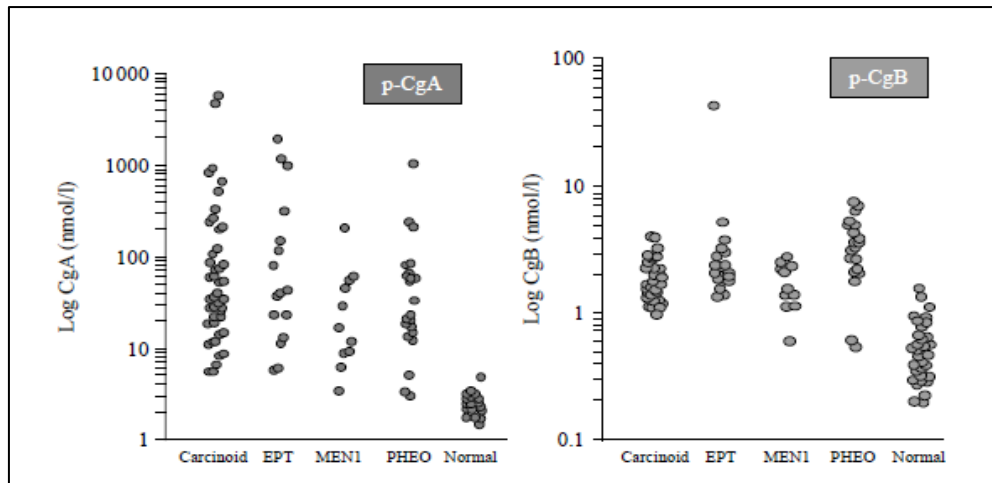
#### Πίνακας 20: Γενικές παρατηρήσεις για τη χρήση της CgA σε ασθενείς με NENs

##### Γενικές παρατηρήσεις για τη χρήση της CgA σε ασθενείς με NENs:

- Η CgA αποτελεί τον πιο πρακτικό και πιο χρήσιμο γενικό βιοχημικό δείκτη των ασθενών με NENs.
- Αυξημένα επίπεδα μπορεί να παρατηρηθούν και σε υγιή άτομα που δεν πάσχουν από NENs, αλλά συνήθως τα επίπεδα είναι σημαντικά χαμηλότερα.
- Η ευαισθησία της CgA ποικίλει ανάλογα με το είδος του NEN και την έκταση της νόσου.
- Για τη μέτρηση της CgA, θα πρέπει να προτιμώνται εργαστήρια αναφοράς.
- Τα επίπεδα αναφοράς μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τις διάφορες εργαστηριακές τεχνικές και τα kit που χρησιμοποιούνται, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η άμεση σύγκριση.
- Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είναι καλύτερο να πραγματοποιούνται στο ίδιο εργαστήριο.
- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με υπεργαστριναιμία, ή όταν λαμβάνουν PPIs ή H2 ανταγωνιστές ισταμίνης. Όταν είναι δυνατό, τα PPIs θα πρέπει να διακόπτονται (κάθαρση μετά από τουλάχιστον 3 χρόνους ημίσειας ζωής), πριν τη μέτρηση της CgA.

#### **Χρωμογρανίνη Β (CgB)**

Η χρωμογρανίνη Β (CgB) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη 70 kDa, αποτελούμενη από 657 αμινοξέα, . Η CgB υπάρχει στα εκκριτικά κοκκία των νευροενδοκρινικών κυττάρων, συνήθως αποθηκευμένη μαζί με τη CgA. Τα επίπεδα πλάσματος της CgB δεν επηρεάζονται από τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, τη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα ή από τη θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs). Για το λόγο αυτό, αποτελεί έναν ιδιαίτερα ελκυστικό βιοδείκτη για τους ασθενείς με NENs, συμπληρωματικό στη CgA, ιδίως σε εκείνα τα NENs όπου η CgA δεν έχει μεγάλη προγνωστική αξία, όπως τα NENs του ορθού. Τέλος, η CgB αποτελεί μία από τις κυριότερες γρανίνες του μυελού των επινεφριδίων και θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ευαίσθητο δείκτη σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα (Εικόνα 31)(108).



Εικόνα 33: Τα επίπεδα CgA και CgB σε ασθενείς με διάφορα NENs, σε σύγκριση με υγιή άτομα. EPT: ενδοκρινικοί παγκρεατικοί όγκοι, PHEO: φαιοχρωμοκύττωμα.

### **Παγκρεαστατίνη (Pancreastatin)**

Η παγκρεαστατίνη αποτελεί προϊόν διάσπασης της CgA και αποτελείται από 49 αμινοξέα. Οι βιολογικές της δράσεις περιλαμβάνουν την αναστολή απελευθέρωσης της παραθορμόνης, της CgA, καθώς και της επαγόμενης από την γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης. Αυξημένα επίπεδα παγκρεαστατίνης στον ορό ή στο πλάσμα ανευρίσκονται σε διάφορους υποτύπους των NENs, μεταξύ των οποίων NENs γαστρεντερικού και παγκρέατος, γαστρινώματα και στα μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά την κλινική και προγνωστική της αξία στα NENs παραμένουν αμφιλεγόμενα. Ενδεικτικά, μελέτες έχουν δείξει ότι μείωση των τιμών της παγκρεαστατίνης > 20% μετά από χημειοεμβολισμό ήπατος συσχετιζόνταν με καλύτερη πρόγνωση, σε σύγκριση με μείωση < 20% που συσχετίστηκε με πτωχά αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα παγκρεαστατίνης προ της έναρξης θεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης αποτελούσαν προβλεπτικό δείκτη για πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία. Ωστόσο, σε μία μελέτη των Stridsberg et al, η προγνωστική αξία της παγκρεαστατίνης απεδείχθη κατώτερη των CgA και CgB σε ασθενείς με NENs γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος.

### **Ειδική νευρωνική ενολάση (neuro specific enolase – NSE)**

Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο, το οποίο εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των νευροενδοκρινικών και νευρωνικών κυττάρων. Το ένζυμο αυτό εκφράζεται σε διάφορους όγκους με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση. Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με πτωχώς διαφοροποιημένα NECs, όπως το SCLC, καθώς και σε 30-50% των ασθενών με καρκινοειδή, παγκρεατικά NENs, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα. Αυξημένα επίπεδα NSE έχουν συσχετιστεί με πτωχή διαφοροποίηση του όγκου. Η ευαισθησία της NSE κυμαίνεται 30-40%, αλλά μπορεί να βελτιωθεί

σημαντικά με σύγχρονη μέτρηση της CgA (103). Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με προχωρημένα παγκρεατικά NENs ανευρέθη ότι η πρώιμη ανταπόκριση της NSE μπορούσε να προβλέψει τη θετική ανταπόκριση σε θεραπεία με αναστολείς mTOR (everolimus)(109).

#### ***Παγκρεατικό Πολυπεπίδιο (pancreatic polypeptide – PP)***

Το PP είναι ένα πεπτίδιο 36 αμινοξέων, το οποίο εκκρίνεται από τα PP κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και του εντερικού βλεννογόνου. Αποτελεί μέλος της ίδιας οικογένειας με το νευροπεπίδιο Υ (NPY) και το πεπτίδιο ΥΥ (PYY). Η έκκριση του PP διεγείρεται από την κατανάλωση τροφής (ιδίως αν περιέχει πρωτεΐνη), την άσκηση και την υπογλυκαιμία, ενώ αναστέλλεται από την ενδοφλέβια γλυκόζη. Το PP ανευρίσκεται συχνά αυξημένο σε ασθενείς με NENs, με υπολογιζόμενη ευαισθησία 50-80%, η οποία φτάνει το 95% στα μη λειτουργικά παγκρεατικά NENs όταν συνδυάζεται με μέτρηση της CgA. Ωστόσο, το PP μπορεί να είναι αυξημένο σε διάφορες μη ογκολογικές καταστάσεις, όπως διαρροϊκά σύνδρομα, κατάχρηση καθαρτικών, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, χρόνια νεφρική νόσος και σε μεγάλη ηλικία(106).

#### ***Ανθρώπινη Χοριονική Γοναδοτροπίνη (Human Chorionic Gonadotropin – hCG)***

Η hCG είναι μία γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από μία α- και μία β-υπομονάδα. Συνήθως, τα κύτταρα των NENs δεν έχουν την ικανότητα να ενώνουν τις δύο υπομονάδες, με αποτέλεσμα να απελευθερώνουν ελεύθερες α- ή β-υπομονάδες, οι οποίες μπορεί να ανευρεθούν αυξημένες σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs. Έχουν σαφώς μικρότερη ευαισθησία, και κατ' επέκταση κλινική χρησιμότητα, σε σύγκριση με τη CgA. Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα της β-υπομονάδας της hCG έχουν συσχετιστεί με μικρότερα ποσοστά επιβίωσης(106).

#### ***Νευροκίνη-α (Neurokinin a)***

Η Νευροκίνη-α, γνωστή και ως ουσία K, είναι ένα νευροπεπίδιο που ανήκει στην οικογένεια των ταχυκινινών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης στα καρκινοειδή του μέσου εμβρυϊκού εντέρου. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη, η νευροκίνη-α αποτελούσε τον μόνο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, ενώ ασθενείς υπό θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης και συνεχώς αυξανόμενα επίπεδα νευροκίνης-α είχαν σημαντικά πτωχότερη επιβίωση, σε σχέση με εκείνους που είχαν σταθερά ή μειούμενα επίπεδα(106).

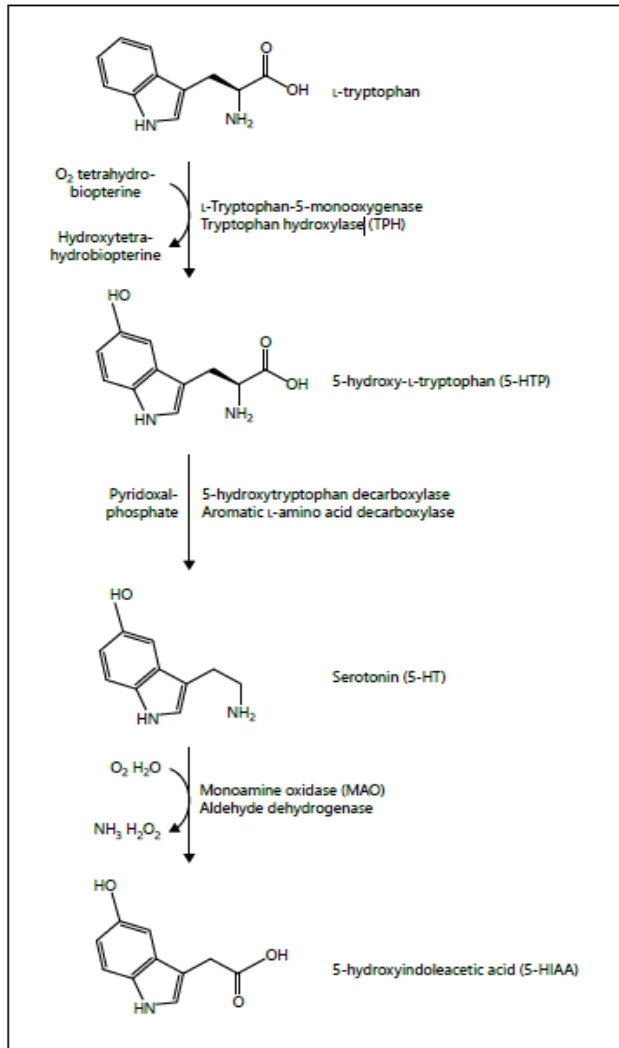
### **ΕΙΔΙΚΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

#### ***5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA)***

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, που εντοπίζονται κυρίως στο λεπτό έντερο, εκκρίνουν σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) για τη ρύθμιση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα NENs του λεπτού εντέρου προέρχονται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και έχουν τη δυνατότητα να υπερπαράγουν σεροτονίνη. Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) είναι μία βιογενής αμίνη που προέρχεται από την τρυπτοφάνη, μέσω αποκαρβοξυλίωσης της 5-υδροξυτρυπτοφάνης, και αποθηκεύεται σε κοκκία στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, στα αιμοπετάλια και τους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η σεροτονίνη προάγει τη συστολή των λείων μυϊκών ινών, προκαλεί αγγειοσύσπαση και εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τη νευροδιαβίβαση. Το ήπαρ μεταβολίζει πλήρως τη σεροτονίνη που παράγεται από τα NENs του γαστρεντερικού, μέσω της πυλαίας φλέβας. Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης παρατηρούνται μόνο σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου ή όταν παρακάμπτεται η πυλαία κυκλοφορία, όπως για παράδειγμα στα NENs ωθήκης. Συνεπώς, οι συστηματικές επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων σεροτονίνης, το καρκινοειδές σύνδρομο, διαγιγνώσκεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, κυρίως στο ήπαρ.

Το 5-HIAA αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη της σεροτονίνης, μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα και στα ούρα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NENs και καρκινοειδές σύνδρομο. Παγκοσμίως, το 5-HIAA ούρων είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εργαστηριακή δοκιμασία για τη διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου. Το 5-HIAA ορού μπορεί να αποτελέσει μελλοντικά ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, αφού υπάρχουν αρκετές σύγχρονες μελέτες που



Εικόνα 34: Η σύνθεση και ο μεταβολισμός της σεροτονίνης

καταδεικνύουν ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ των τιμών 5-HIAA ορού και ούρων, με παρόμοιες διαγνωστικές ευαισθησίες και ειδικότητες.

Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα του 5-HIAA ούρων στο καρκινοειδές σύνδρομο προσεγγίζει το 70% και 90%, αντίστοιχα. Στα NENs μέσου εμβρυικού εντέρου, όπου το καρκινοειδές σύνδρομο είναι πιο συχνό, η ειδικότητα του 5-HIAA ούρων είναι ακόμη μεγαλύτερη (>90%). Τα επίπεδα 5-HIAA ούρων μπορεί να εξαρτώνται από την έκταση της νόσου και να είναι φυσιολογικά σε ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως η συσχέτιση μεταξύ των τιμών HIAA και της κλινικής σοβαρότητας του καρκινοειδούς συνδρόμου δεν είναι πάντοτε ανάλογη. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε διακυμάνσεις της εκκρινόμενης σεροτονίνης είτε στην παρουσία άλλων βιολογικά ορμονών, που μπορούν να εκκρίνονται επίσης από το NEN. Πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει το 5-HIAA ούρων ως προγνωστικό δείκτη σε αυτούς τους ασθενείς. Παρότι τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενδιαφέροντα, δεν είναι αρκετά για να τεκμηριώσουν ότι το 5-HIAA ούρων είναι ένας συνεπής, αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα 5-HIAA έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα της καρδιακής νόσου του καρκινοειδούς συνδρόμου. Προσθέτοντας τη μέτρηση του NT-proBNP στον εργαστηριακό έλεγχο, η ακρίβεια για την πρόβλεψη της καρδιακής νόσου του καρκινοειδούς συνδρόμου αυξάνεται σημαντικά.

Ποικίλες νοσηρότητες και διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν τα μετρούμενα επίπεδα των 5-HIAA ούρων. Ψευδώς χαμηλά επίπεδα 5-HIAA ούρων μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, υψηλά επίπεδα μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με δυσαπορρόφηση, που πάσχουν από κοιλιοκάκη, νόσο Whipple ή κυστική ίνωση. Ποικίλες τροφές πλούσιες σε τρυπτοφάνη, καθώς και φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα 5-HIAA, θα πρέπει να αποφεύγονται τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την μέτρηση (Πίνακας 21)(79).

### ***Ινσουλίνη (Insulin)***

Η ινσουλίνη είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, αποτελούμενη από δύο πεπτιδικές αλυσίδες, ενωμένες μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς, που εκκρίνεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος και κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην ομοιοστασία της ενέργειας και του μεταβολισμού. Αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης παρατηρούνται στα παγκρεατικά NENs που εκκρίνουν ινσουλίνη (ινσουλινώματα), στη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και στον ΣΔ τύπου 2 και στην προκαλούμενη από εξωγενή λήψη ινσουλίνης ή σουλφονουλουριών υπογλυκαιμία. Τα ινσουλινώματα εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στο πάγκρεας και αποτελούν τον πιο συχνό



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

λειτουργικό όγκο του παγκρέατος. Περίπου 10% είναι κακοήθη, ενώ 5-10% παρουσιάζονται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1. Οι ασθενείς με ινσουλινώματα εμφανίζουν υπογλυκαιμικά συμπτώματα, συνήθως τόσο αδρενεργικά (πείνα, εφίδρωση, τρόμος, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, νευρικότητα, ναυτία, αδυναμία), όσο και νευρογλυκοπενικά (θολή όραση, κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, παράξενη συμπεριφορά, λήθαργος, αμνησία, επιληπτικές κρίσεις, κώμα). Κλασικά, τα συμπτώματα εμφανίζονται το πρωί, πριν το πρωινό, ή επάγονται από την άσκηση, αλλά μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας.

**Πίνακας 21: Παράγοντες που παρεμβαίνουν στη μέτρηση του 5-HIAA ούρων**

Παράγοντες που παρεμβαίνουν στη μέτρηση του 5-HIAA ούρων	
Τροφές	Φάρμακα
<b>Παράγοντες που προκαλούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα</b>	
Αβοκάντο	Ακεταμινοφαίνη
Μπανάνα	Acetanilide
Σοκολάτα	Καφεΐνη
Καφές	Fluorouracil
Μελιτζάνα	Salicylates
Καρύδια	L-DOPA
Ανανάς	Melphalan
Δαμάσκηνα	Mephenesin
Τσάι	Metamphetamine
	Methocarbamol
	Methysergide maleate
	Phenmetrazine
	Reserpine
<b>Παράγοντες που προκαλούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα</b>	
Καμία	Corticotropin
	p-chlorophenylalanine
	Chlorpromazine
	Heparin
	Imipramine
	Isoniazid
	Methenamine maleate
	Methyldopa

Για τη διάγνωση των παγκρεατικών NENs που παράγουν ινσουλίνη (ινσουλινώματα) πρέπει να τεκμηριωθεί η παρουσία ενδογενούς υπερινσουλιτισμού, με δυσανάλογα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη νησιδιοβλάστωση, την τεχνητή υπογλυκαιμία από εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία, την υπογλυκαιμία που προκαλείται από αυξητικούς παράγοντες της ινσουλίνης

και τη νόσο Addison. Το ινσουλίνωμα θα πρέπει να υποπτευθεί σε ασθενείς με παρουσία της τριάδας του Whipple: 1. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας, 2. Επίπεδα γλυκόζης <40 mg/dl και 3. Υποχώρηση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης. Η δοκιμασία «gold standard» για τη διάγνωση του ινσουλινώματος είναι η 72ωρη δοκιμασία νηστείας. Η νηστεία αποκαλύπτει την αυτόνομη έκκριση ινσουλίνης και την αδυναμία καταστολής της κατά την υπογλυκαιμία. Ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η ευαισθησία της 72ωρης δοκιμασίας νηστείας για τον εντοπισμό ινσουλινωμάτων μπορεί να αγγίξει το 100%, με την πλειονότητα των ασθενών να εκπληρώνει την τριάδα του Whipple τις πρώτες 48 ώρες(110).

### ***Γαστρίνη (Gastrin)***

Η γαστρίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη η οποία υπάρχει σε 3 διαφορετικές μορφές, αποτελούμενη από 14, 17 και 34 αμινοξέα αντίστοιχα. Παράγεται από κύτταρα G του άντρου του στομάχου. Η απελευθέρωσή της διεγείρεται από τη διάταση του άντρου, παρασυμπαθητική διέγερση, την παρουσία πρωτεϊνών που πέπτονται και από την υπερασβεστιαμία, ενώ αναστέλλεται από τα χαμηλά επίπεδα γαστρικού pH, τη σωματοστατίνη, τη γλυκαγόνη και την καλσιτονίνη. Δεδομένου ότι η έκκριση γαστρίνης διεγείρεται με την πρόσληψη τροφής, η μέτρηση της γαστρίνης στον ορό πρέπει να λαμβάνεται μετά από ολονύκτια νηστεία. Η γαστρίνη, με τη σειρά της, διεγείρει την έκκριση γαστρικών υγρών, συμπεριλαμβανομένου του πεψινογόνου, διεγείρει την παγκρεατική έκκριση και την κένωση της χοληδόχου κύστης επηρεάζοντας την απορρόφηση και τη μεταφορά νερού και ηλεκτρολυτών μέσω του βλεννογόνου του εντέρου, και έχει τροφική επίδραση στο γαστρικό βλεννογόνο. Οι κυριότερες αιτίες υπεργαστριναιμίας είναι η παραγωγή γαστρίνης από NENs (γαστρινώματα) στο δωδεκαδάκτυλο ή το πάγκρεας, προκαλώντας το σύνδρομο Zollinger-Ellison, η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα τύπου A με υψηλό γαστρικό pH, η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη, η υπερπλασία των κυττάρων G του άντρου, η λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, η πυλωρική απόφραξη και η νεφρική ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα γαστρίνης στον ορό, πρέπει να αποσυρθούν, για τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από τη μέτρηση, αν είναι δυνατό, και να αντικατασταθούν από H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές της ισταμίνης.

Βάσει των ανωτέρω, τα βασικά επίπεδα γαστρίνης ορού δεν είναι ικανά από μόνα τους να θέσουν τη διάγνωση του γαστρινώματος και θα πρέπει να ελέγχονται και τα επίπεδα του γαστρικού οξέος. Παρουσία γαστρικού pH < 2, σε συνδυασμό με > 10πλάσια αύξηση της γαστρίνης νηστείας είναι διαγνωστικά για το γαστρίνωμα, ενώ η απουσία υπερέκκρισης γαστρικού οξέος είναι ενδεικτική χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας. Σε ασθενείς με επίπεδα γαστρίνης που κυμαίνονται μεταξύ 200-1000 pg/ml, θα πρέπει να διενεργηθεί η δοκιμασία σεκρετίνης, για να είναι δυνατή η διαφορική

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

διάγνωση μεταξύ γαστρινώματος και άλλων καλοθών παθήσεων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπεργαστριναιμία (Πίνακας 22)(110).

Πίνακας 22: Δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη

Δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη	
Μέθοδος	Χορήγηση 2 u/kg σεκρετίνης iv, μετά από ολονύχτια νηστεία. Δείγματα ορού για γαστρίνη σε χρόνους -15, -1, 2, 5, 10, 15, 20 και 30 min μετά την έναρξη της έγχυσης.
Φυσιολογική απάντηση	Δεν αυξάνονται τα επίπεδα γαστρίνης (σταθερά ή μικρή ελάττωση αυτών)
Ενδείξεις	Διάγνωση γαστρινώματος. Αύξηση γαστρίνης από τα προ διέγερσης επίπεδα $\geq 120$ pg/mL θέτει διάγνωση γαστρινώματος με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ( 94% και 100% αντίστοιχα).
Παρενέργειες- Προβλήματα	Σεκρετίνη διαθέσιμη μόνο κατόπιν παραγγελιών. Αναφυλακτικές αντιδράσεις (αντένδειξη σε ιστορικό βρογχικού άσθματος, αλλεργίας στην πενικιλίνη), flushing

**Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive Intestinal Peptide – VIP)**

Πρόκειται για ένα νευροπεπτίδιο 28 αμινοξέων, που εντοπίζεται στις νευρικές απολήξεις του γαστρεντερικού, στο πάγκρεας, στο ουρογεννητικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Οφείλει το όνομά του στις σπλαχνικές αγγειοδιασταλτικές δράσεις του, αλλά επίσης διεγείρει τη σύσπαση των εντερικών λείων μυϊκών ινών και την παγκρεατική εξωκρινή έκκριση, ενώ αναστέλλει την έκκριση του γαστρικού οξέος. Μέσω αυτών των μηχανισμών, η υπερέκκριση του VIP χαρακτηρίζεται από σοβαρό διαρροϊκό σύνδρομο και αχλωρυδρία, που οδηγούν σε οξέωση και υποκαλιαιμία, και παρατηρείται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs. Σε φυσιολογικά άτομα, τα κυκλοφορόντα επίπεδα VIP είναι  $< 20$  pmol /L. Σε μεγάλες σειρές ασθενών με περίπου 1.000 ασθενείς με διάρροια, παρατηρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα VIP ( $> 60$  pmol / l) είχαν VIPομα, καταδεικνύοντας την υψηλή ειδικότητά του ως βιοδείκτη. Ωστόσο, φυσιολογικά επίπεδα VIP δεν αποκλείουν την παρουσία VIPοματος, καθότι σε περιπτώσεις μικρών όγκων τα επίπεδα VIP μπορεί να είναι φυσιολογικά. Τέλος, αυξημένα επίπεδα VIP μπορεί να παρατηρηθούν στο μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, το φαιοχρωμοκύττωμα, τα βρογχικά καρκινοειδή και τα νευροβλαστώματα(103).

**Γλυκαγόνη ( glucagon)**

Η γλυκαγόνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 29 αμινοξέων, που συντίθενται στα α κύτταρα του παγκρέατος, ως μία προ-ορμόνη (προγλυκαγόνη), από την οποία διασπάται ενζυματικά η γλυκαγόνη. Η προγλυκαγόνη παράγεται επίσης στα εντερικά L κύτταρα, από την οποία παράγονται

τα προσομοιάζοντα στη γλυκαγόνη πεπτίδια. Η γλυκαγόνη κατέχει σημαντική θέση στην ομοιοστασία της γλυκόζης, διεγείροντας τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση. Αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης μπορεί να παρατηρηθούν σε παγκρεατικά NENs που παράγουν γλυκαγόνη (γλυκαγονώματα), οδηγώντας στην κλινική έκφραση του χαρακτηριστικού συνδρόμου γλυκαγονώματος, με εμφάνιση του νεκρολυτικού, μεταναστευτικού ερυθήματος, σακχαρώδους διαβήτη ή δυσανεξίας στη γλυκόζη, απώλειας βάρους και καχεξίας. Αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις απορυθμισμένου διαβήτη(106).

### ***Σωματοστατίνη (Somatostatin)***

Ακόμα και πριν τις πρώτες περιγραφές του σωματοστατινώματος τη δεκαετία του 1970, οι επιστήμονες γνώριζαν ότι η σωματοστατίνη εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Τα NENs που εκκρίνουν σωματοστατίνη προέρχονται κατά κύριο λόγο από το δωδεκαδάκτυλο ή το πάγκρεας και οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν χολολιθίαση, στεατόρροια και σακχαρώδη διαβήτη λόγω πολυεκκριτικής ανεπάρκειας, ως αποτέλεσμα της υπερέκκρισης της σωματοστατίνης. Τα επίπεδα της σωματοστατίνης μπορούν να μετρηθούν στον ορό, αλλά δεδομένης της σπανιότητας αυτών των NENs, η μέτρησή της θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με παγκρεατικά ή 12δακτυλικά NENs με τα ανωτέρω κλασικά συμπτώματα(103).

### ***Καλσιτονίνη (Calcitonin)***

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς προέρχεται από τα παραθυλακικά κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων μυελοειδούς καρκινώματος (75-80%) είναι σποραδικές, αλλά περίπου 20-25% είναι οικογενείς. Λεμφαδενικές μεταστάσεις ανευρίσκονται σε 35-50% των ασθενών και απομακρυσμένες μεταστάσεις σε 10-15% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Ο κυριότερος βιοδείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με μυελοειδές καρκίνωμα είναι η καλσιτονίνη, ένα πολυπεπτίδιο 32 αμινοξέων που παράγεται από τα κύτταρα C και συσχετίζεται θετικά με το φορτίο του όγκου. Ωστόσο, η καλσιτονίνη μπορεί να ανευρεθεί αυξημένη και σε άλλους νευροενδοκρινείς όγκους, όπως τα παγκρεατικά NENs ή τα καρκινοειδή, με τα επίπεδά της βέβαια να είναι σαφώς χαμηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μεταστατικά μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς. Η διαγνωστική ευαισθησία της καλσιτονίνης είναι 75-90% για το μυελοειδές καρκίνωμα. Η καλσιτονίνη μπορεί να προκαλέσει ένα κλινικό σύνδρομο παρόμοιο με εκείνο του καρκινοειδούς συνδρόμου, με παρουσία flushing και διαρροιών. Τέλος, ένας ακόμη χρήσιμος δείκτης στο μυελοειδές καρκίνωμα είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), το οποίο ανευρίσκεται αυξημένο σε περισσότερο από το 50% των ασθενών.

### **Κατεχολαμίνες**

Οι κατεχολαμίνες, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, είναι βιογενείς αμίνες. Η νορεπινεφρίνη συντίθεται εκλεκτικά στα περιφερικά συμπαθητικά νευρικά κύτταρα, ενώ η επινεφρίνη παράγεται κυρίως στο μυελό των επινεφριδίων. Αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης παρατηρούνται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτταρα, ενώ αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης παρατηρούνται τόσο στο φαιοχρωμοκύττωμα όσο και στα λειτουργικά (συμπαθητικά) παραγαγγλιώματα. Οι ελεύθερες μετανεφρίνες πλάσματος (μεταβολίτης των κατεχολαμινών) αποτελεί το κυριότερο βιοχημικό δείκτη για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος/παραγαγγλιώματος. Η CgA μπορεί επίσης να ανευρεθεί αυξημένη στο φαιοχρωμοκύττωμα και να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο. Ο συνδυασμός CgA και μετανεφρινών αυξάνει ακόμη περισσότερο τη διαγνωστική απόδοση, με 100% ευαισθησία και 95% ακρίβεια(106).

### **ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ NENS**

#### ***Κυκλοφορούντα κύτταρα των όγκων (circulating tumor cells-CTCs)***

Τα κυκλοφορούντα κύτταρα των όγκων (CTCs) έχουν μελετηθεί εκτενώς ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες ποικίλων όγκων, αλλά περιγράφονται για πρώτη φορά ως βιοδείκτες των NENs το 2011. Εκκρίνονται είτε από την πρωτοπαθή εστία είτε από τις μεταστατικές εναποθέσεις των NENs. Αρχικές μελέτες είχαν εντοπίσει CTCs στην κυκλοφορία 43% των NENs μέσου εμβρυικού εντέρου, 21% των παγκρεατικών NENs και στο 31% των μεταστατικών NENs πνεύμονα. Η παρουσία τους έχει συσχετιστεί με αυξημένη έκταση νόσου και grading, ενώ έχει φανεί ότι αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες για την συνολική επιβίωση των ασθενών. Έτσι, άρχισαν να χρησιμοποιούνται ως δείκτες παρακολούθησης των ασθενών με NENs σε τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και μετά από τις οποιοσδήποτε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα ή σημαντικά μειωμένα (>50%) επίπεδα CTCs, σε σύγκριση με baseline επίπεδα, παρουσίαζαν ακτινολογική ανταπόκριση και καλύτερη συνολική επιβίωση. Παρά τα ενθαρρυντικά βιβλιογραφικά δεδομένα, η μέτρησή τους παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς και για το λόγο αυτό, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, δεν είναι αρκετά ειδική και ευαίσθητη για όλους τους υποτύπους των NENs και δεν μπορεί να παράσχει αξιόπιστες πληροφορίες για την έκταση της νόσου και το grading (75).

#### ***Κυκλοφορούν DNA του όγκου (circulating tumor DNA-ctDNA)***

Τα νουκλεϊκά θραύσματα των καρκινικών κυττάρων μπορούν να αποκαλύψουν υπάρχουσες γονιδιακές μεταλλάξεις, που θα μπορούσαν να έχουν σημαντική προγνωστική σημασία και να

αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο. Αυτό φαίνεται να βρίσκει περισσότερο εφαρμογή στα παγκρεατικά NENs, που φέρουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις, ενώ είναι λιγότερο χρήσιμα στα NENs λεπτού εντέρου που φέρουν γονιδιακές μεταλλάξεις του CDKN1B σε λιγότερο από 8% των περιπτώσεων. Ωστόσο, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ακόμη περιορισμένα σχετικά με την κλινική χρήση του ctDNA στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών με NENs.

### ***MicroRNAs (miRNAs)***

Τα microRNAs (miRNAs) αποτελούν μία οικογένεια βραχέων (<30 νουκλεοτίδια) μη κωδικοποιούμενων RNA, που εμπλέκονται στη ρύθμιση μιας ποικιλίας βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της καρκινογένεσης, όπου μπορούν να λειτουργήσουν είτε ως ογκογονίδια, είτε ως ογκοκατασταλτικά γονίδια. Ο ρόλος τους είναι να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων στο βέλτιστο επίπεδο, ή με άλλα λόγια είναι υπεύθυνα για τη "λεπτή ρύθμιση" της γονιδιακής έκφρασης. Οι μελέτες για τα miRNAs στα NENs είναι σχετικά περιορισμένες, περιλαμβάνοντας κατά κύριο λόγο πληθυσμούς λίγων ασθενών, και σημαντικά ετερογενείς, που χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθοδολογίες χωρίς ομάδες controls. Η έκφραση των miRNAs στους ιστούς έχει μελετηθεί σε διάφορα NENs, κυρίως σε εκείνα του πνεύμονα, του λεπτού εντέρου και παγκρέατος, ενώ μελέτες για τα κυκλοφορούντα miRNAs είναι ακόμη πιο σπάνιες. Μεταξύ των πολλών miRNA που έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία, το πιο συχνά διαταραγμένο miRNA στα NENs του λεπτού εντέρου και του παγκρέατος είναι το MiR-21. Ωστόσο, περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες είναι απαραίτητες, ώστε ο βιοδείκτης αυτός να εδραιωθεί στη καθημερινή κλινική πρακτική.

### ***NETest***

Λόγω της περιορισμένης ακρίβειας των διαθέσιμων βιοδεικτών και των γνωστών περιορισμών των μεμονωμένων δεικτών (monoanalytes) στην κλινική πράξη, αναπτύχθηκε πρόσφατα ένας μη επεμβατικός βιοδείκτης που μετρά και συνδυάζει την έκφραση γονιδίων (multianalyte liquid biopsy) που εμπλέκονται στην αιτιολογία των NENs στο αίμα και ονομάζεται NETest. Αποτελεί μία εναλλακτική λύση στη μέτρηση των μεμονωμένων αναλυτών και παρουσιάζει μια ισχυρή, αναπαραγωγίμη εργαστηριακή δοκιμασία πολύ-ανάλυσης με βάση την polymerase chain reaction (PCR) για την ανίχνευση NENs. Συγκεκριμένα, μετρώνται ταυτόχρονα στο περιφερικό αίμα 51 διαφορετικοί γονιδιακοί βιοδείκτες των NENs, με ευαισθησία και ειδικότητα που μπορεί να φτάσει το 85–98% και 93–97% στα GEP-NENs, υπερσχύοντας των κλασικών μεμονωμένων βιοδεικτών, όπως η CgA. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη που αξιολόγησε τις επιδόσεις του NETest στην αναγνώριση των NENs του παγκρέατος και του λεπτού εντέρου, ανέδειξε ότι η διαγνωστική του

ακρίβεια φτάνει το 93%. Επιπλέον, το NETest φαίνεται πως μπορεί να αξιολογήσει την ανταπόκριση των ασθενών στις συστηματικές θεραπείες και να ανιχνεύσει την πρώιμη υποτροπή της νόσου, αφού οι μεταβολές στο NETest εμφανίζονται πριν από εκείνες της απεικόνισης. Παρότι το NETest φαίνεται ένας ιδανικός βιοδείκτης για τη διάγνωση, την παρακολούθηση και την συνολική πρόγνωση των NENs, δεν είναι ακόμα ευρέως διαθέσιμο και χρήζει επικύρωσης σε διάφορες ομάδες ασθενών(75).

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το κυριότερο συμπέρασμα όλων των ανωτέρω, όσον αφορά τους βιοδείκτες των NENs, είναι ότι υπάρχει μία κρίσιμη, ανεκπλήρωτη ανάγκη για την καθιέρωση υψηλής ακριβείας βιοδείκτες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ασθενών με NENs, με την πολυδιαστατικότητα να αποτελεί ένα επιθυμητό χαρακτηριστικό των βιοδεικτών ώστε να μπορούν οι κλινικοί ιατροί να έχουν περισσότερες πληροφορίες για τη διάγνωση, την πρόγνωση, την έκταση της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Κανένας βιοδείκτης, τη δεδομένη στιγμή, δεν πληροί τα ανωτέρω κριτήρια και οι απαραίτητες διαγνωστικές και προγνωστικές απαιτήσεις για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου συνήθως δεν τηρούνται. Παρότι έχουμε στη διάθεσή μας αρκετά ευαίσθητα απεικονιστικά εργαλεία, η ανάγκη για βιοχημικούς βιοδείκτες που θα μπορούσαν να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες στην βέλτιστη αντιμετώπιση των NENs, συνεχίζει να υπάρχει. Τέλος, ιδιαίτερη μέριμνα θα μπορούσε να δοθεί στην ανάπτυξη ενός συνδυαστικού συστήματος, όπου απεικονιστικοί, γονιδιακοί και βιοχημικοί βιοδείκτες θα συνεκτιμώνται για να προσφέρουν στοχευμένες πληροφορίες, που θα μπορούσαν να προβλέψουν την κλινική πορεία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των NENs.

## VI. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

---

Λόγω της ετερογένειας αλλά και της συχνά υποκλινικής τους πορείας, η ακτινολογική απεικόνιση των NENs αποτελεί μία σημαντική παράμετρο που συμβάλλει καταλυτικά στην έγκαιρη διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους της ακτινολογικής απεικόνισης είναι να προσδιορίσει την πρωτοπαθή εστία, την έκταση της νόσου και το συνολικό φορτίο όγκου του ασθενούς (σταδιοποίηση-staging) και να αξιολογήσει εάν είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Ωστόσο, ταυτόχρονα η απεικόνιση του όγκου μπορεί να παράσχει πληροφορίες όσον αφορά την πρόγνωση, την επιλογή των θεραπευτικών μεθόδων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανεγχείρητης νόσου, καθώς και να καθορίσει το follow-up των ασθενών με NENs.

Η απεικόνιση και η σταδιοποίηση των NENs πραγματοποιείται είτε με μορφολογικές τεχνικές (μέσω της κλασικής ακτινολογίας), είτε με λειτουργικές τεχνικές (μέσω της πυρηνικής ή μοριακής απεικόνισης), οι οποίες είναι εξίσου σημαντικές και έχουν συμπληρωματικό ρόλο. Συγκεκριμένα, η κλασική απεικόνιση των NENs περιλαμβάνει την αξονική τομογραφία (computerized tomography - CT) ή την μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging – MRI), οι οποίες επιλέγονται βάσει του ιστού που θέλουμε να απεικονίσουμε ή βάσει της διαθεσιμότητας. Επιπρόσθετα, υπερηχοτομογραφικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με της έκταση της νόσου, ή του βαθμού διήθησης ή ιστολογική επιβεβαίωση είναι απαραίτητες. Από την άλλη, η λειτουργική απεικόνιση των NENs, μέσω της χρήσης υβριδικών τεχνικών, είτε με τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (single photon emission CT - SPECT)



είτε με την πιο πρόσφατη τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ως SPECT/CT ή PET/CT, μπορεί επίσης να παράσχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες και να καθοδηγήσει τις θεραπευτικές αποφάσεις.

## **ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ - ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### ***Αξονική τομογραφία (computerized tomography - CT)***

Η CT αποτελεί μία από τις σημαντικότερες διαγνωστικές μεθόδους που διαχρονικά χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό, τη σταδιοποίηση, τη λήψη αποφάσεων και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με NENs. Η σύγχρονη CT υψηλής ευκρίνειας παρέχει τη δυνατότητα απεικόνισης ολόκληρου του ανθρώπινου σώματος, μεταξύ των οποίων του θώρακα, της κοιλιάς και της πυέλου, πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού. Οι όψιμες αρτηριακές φάσεις χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση των ηπατικών και παγκρεατικών μορφωμάτων, ενώ εικόνες της φλεβικής φάσης χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των λοιπών ανατομικών δομών. Πιθανές παγίδες που μπορεί να κρύβονται σε αυτή τη μορφή απεικόνισης είναι τα μειωμένα ποσοστά ανίχνευσης μικρών σε μέγεθος (<1cm) διηθημένων λεμφαδένων και οστικών μεταστάσεων. Η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της CT για τον εντοπισμό των NENs εκτιμάται περίπου στο 82% και 86% αντίστοιχα, με υψηλότερα ποσοστά να περιγράφονται στις περιπτώσεις παγκρεατικής ή ηπατικής προσβολής (Πίνακας 23). Πιο συγκεκριμένα, για την διερεύνηση της ηπατικής νόσου, η οποία αποτελεί τη συχνότερη περιοχή μεταστάσεων των NENs, είναι απαραίτητη η διενέργεια CT τριπλής φάσης, η οποία περιλαμβάνει απεικόνιση πριν (χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση) και μετά την ενδοφλέβια σκιαγραφική ενίσχυση στην όψιμη αρτηριακή (πυλαία φλεβική εισροή) και στη φλεβική φάση.

Όσον αφορά τα NENs του λεπτού εντέρου που μπορεί να έχουν μέγεθος μικρότερο του 1 cm και πολλαπλή εντόπιση, η CT εντερόκλυση φαίνεται να έχει σχετικά χαμηλή και με μεγάλο εύρος ευαισθησία (50-85%) και ειδικότητα (25-97%) (Πίνακας 23). Επιπρόσθετες πληροφορίες μπορεί να ληφθούν μέσω της ενδοσκοπικής κάψουλας, η οποία μπορεί να εντοπίσει μορφώματα σε 50% των περιπτώσεων. Τέλος, ένα χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα στα NENs λεπτού εντέρου είναι η δεσμοπλαστική αντίδραση, η οποία παρατηρείται σε περιπτώσεις με μεταστάσεις στο μεσεντέριο και χαρακτηρίζεται ως μία μάζα μαλακών μορίων με ασβεστώσεις, περιβαλλόμενη από ινώδεις λωρίδες.

Προκειμένου να υπάρχει ομοιογένεια στα πρότυπα περιγραφής και στα κριτήρια αναφοράς για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-

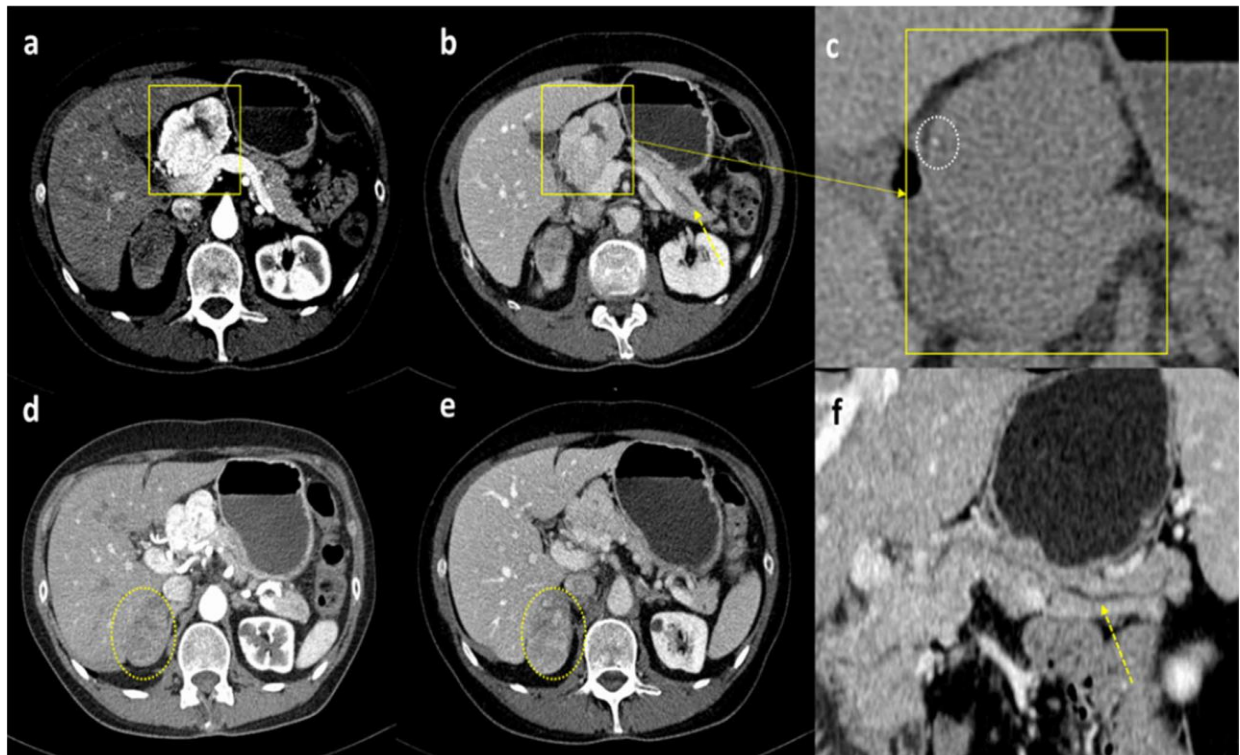
ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

RECIST). Ένας συχνός περιορισμός της CT απεικόνισης, ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαχρονική παρακολούθηση, είναι η χορηγούμενη ιοντίζουσα ακτινοβολία, η δόση της οποίας ποικίλει ανάλογα με το πρωτόκολλο εξέτασης και τον τύπο μηχανήματος της CT(75, 111).

Στην εικόνα 34 αντικατοπτρίζεται παραστατικά ο σημαντικός ρόλος της CT στην διαγνωστική προσέγγιση των NENs(112).

Πίνακας 23: Ευαισθησία και ειδικότητα της CT για τη διάγνωση των NENs, όπως αυτή εκτιμήθηκε μετά από ανάλυση 18 μελετών στις τελευταίες Κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS(111).

Ρόλος της CT στη διάγνωση των NENs.			
Είδος NEN	Μέση Ευαισθησία (εύρος)	Μέση ειδικότητα (εύρος)	Ασθενείς/Μελέτες
Όλα τα NENs	82% (77-85)	86% (71-85)	253/4
NENs Παγκρέατος	82% (67-96)	96%	119/2
Ηπατικές μεταστάσεις	84% (75-100)	92% (83-100)	342/5
Εξωηπατικές μεταστάσεις στην κοιλιά	70% (60-100)	96% (87-100)	451/6
Οστικές μεταστάσεις	61% (46-80)	99% (98-100)	337/3
CT εντερόκλυση για NENs λεπτού εντέρου	50-85%	25-97%	27/2



Εικόνα 34: Ασθενής με σύνδρομο MEN. Η CT κοιλιάς ανέδειξε την παρουσία παγκρεατικού όγκου (εικόνες a,b,c), καθώς και φαιοχρωμοκυττώματος (d, e). Το παγκρεατικό NEN περιγράφηκε ως μία ετερογενής, υπεραγγειούμενη μάζα με μία μικροαποτιτάνωση (εικόνα c - λευκός κύκλος). Δεν παρατηρήθηκε διάταση των χοληφόρων (εικόνα f). Ταυτόχρονα, στο ΔΕ επινεφρίδιο απεικονίστηκε μάζα, με απεικονιστικά χαρακτηριστικά υπέρ φαιοχρωμοκυττώματος (εικόνες d και e).

### **Μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI)**

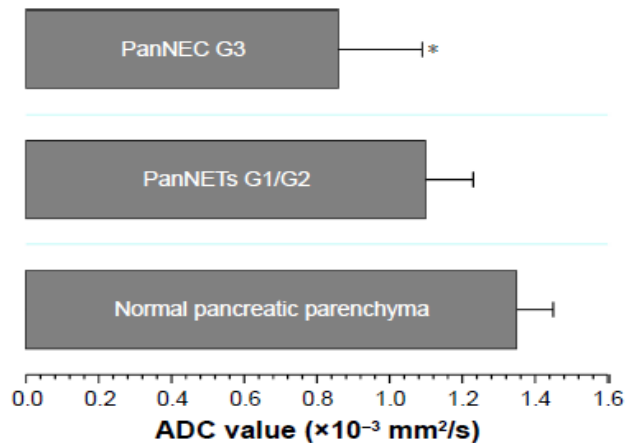
Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της MRI είναι ότι δεν χρησιμοποιεί καθόλου ιοντίζουσα ακτινοβολία, γεγονός που την καθιστά απεικονιστική μέθοδο εκλογής σε ασθενείς που χρειάζονται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Ωστόσο, παράλληλα, η MRI φαίνεται να είναι ανώτερη σε σύγκριση με την CT, όσον αφορά την απεικόνιση του ήπατος και του παγκρέατος, καθώς και την ανίχνευση μεταστατικής νόσου στα οστά και τον εγκέφαλο. Με τα σύγχρονα μηχανήματα των 1.5 – 3 Tesla, υπάρχει η δυνατότητα λήψης αλληλουχίας εικόνων των T1 και T2 ακολουθιών, οι οποίες περαιτέρω μπορούν να ενισχυθούν με τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, επιτυγχάνοντας συνολική ευαισθησία 79% και ειδικότητα σχεδόν 100% για τον εντοπισμό των παγκρεατικών NENs. Εξίσου υψηλά ποσοστά έχουν παρατηρηθεί και για τον εντοπισμό των ηπατικών μεταστάσεων, με την ευαισθησία και την ειδικότητα να αγγίζουν το 75% και 98% αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό εντοπισμού των σχετιζόμενων με NENs μορφωμάτων εκτιμάται στο 76% (εύρος 61-95%). Συνολικά, η αντίθεση εικόνας που επιτυγχάνεται με τη MRI είναι καλύτερη σε σύγκριση με τη CT, ενώ η χρήση πολλαπλών ακολουθιών της MRI παρέχει περαιτέρω διαγνωστική ενίσχυση. Επιπρόσθετα, με την προηγμένη μέθοδο απεικόνισης της MRI με μοριακή διάχυση (Diffusion Weighted Imaging - DWI) παράγεται ακόμα μεγαλύτερη ανάλυση, ακόμα και χωρίς τη χορήγηση οποιουδήποτε σκιαγραφικού μέσου, ενώ η χρήση ηπατοεκλεκτικών σκιαγραφικών μέσων (όπως το Gd-DTPA) αυξάνει σημαντικά την ακρίβεια ανίχνευσης και διάγνωσης των ηπατικών μεταστάσεων. Τέλος, ακόμη πιο πρόσφατα, υιοθετήθηκε ένας νέος δείκτης αξιολόγησης της έκτασης της ηπατικής νόσου, ο οποίος, εκφρασμένος ως το ποσοστό του ήπατος που αντικαθίσταται από νεοπλασματικό ιστό, φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία καθοδηγώντας τις θεραπευτικές αποφάσεις ιδίως όσον αφορά τις τοπικές θεραπείες αντιμετώπισης της ηπατικής νόσου(75).

Τυπικά, τα NENs εμφανίζουν χαμηλής έντασης σήμα στις T1 και μέτριας-υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες. Η MRI θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση μικρών (<2 cm) παγκρεατικών NENs, η πλειονότητα των οποίων είναι υπεραγγειούμενα νεοπλάσματα τα οποία συνήθως δεν προκαλούν πιεστικά φαινόμενα στον κύριο παγκρεατικό πόρο. Τα μορφώματα αυτά χαρακτηρίζονται από υψηλότερο φαινομενικό συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient- ADC) (Εικόνα 35), σε σύγκριση με πιο επιθετικούς όγκους(113). Για όλους τους ανωτέρω λόγους, η MRI θεωρείται ένα πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση ασθενών που εμφανίζουν τέτοιες βλάβες και ιδιαίτερα για ασθενείς με MEN1, οι οποίοι πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο από την ηλικία των 5 ετών. Τέλος, οι μεταστάσεις των NENs χαρακτηρίζονται από υψηλής εντάσεως σήμα στις T2 ακολουθίες και εμφανίζουν αυξημένη αγγείωση στην ηπατική

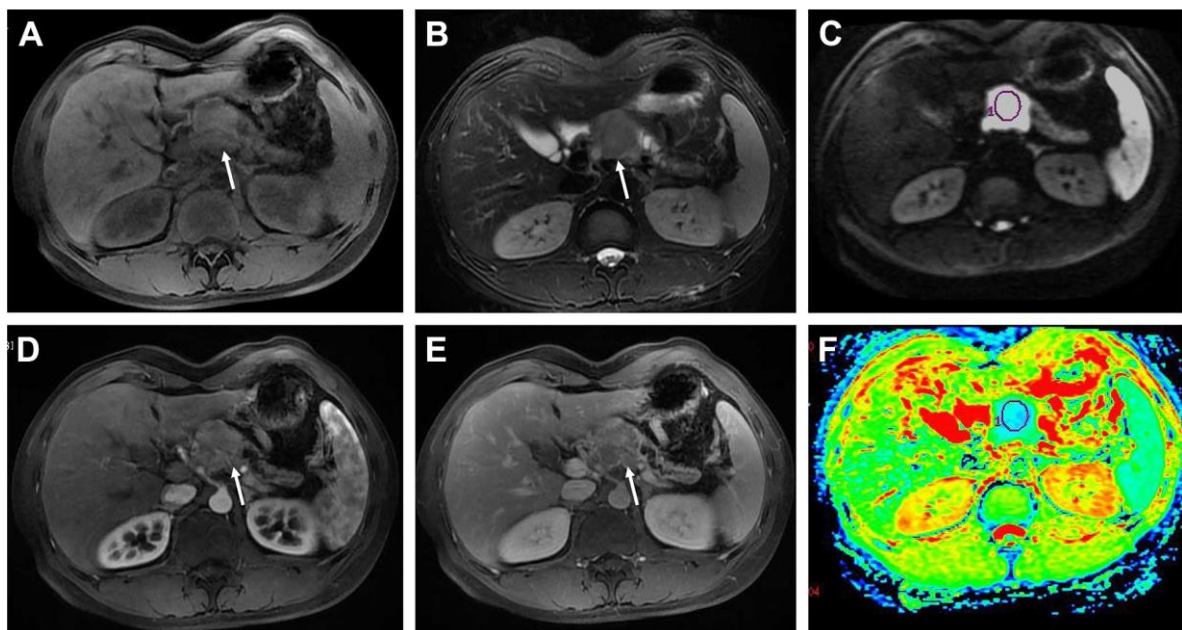
ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

αρτηριακή φάση, ενώ η MRI με μοριακή διάχυση αποτελεί το σημαντικότερο εργαλείο για την ανάδειξη μικρού μεγέθους ηπατικών μεταστάσεων(93).

Στην εικόνα 36 αναδεικνύεται η κλινική χρησιμότητα της MRI στη διαγνωστική προσέγγιση ενός κλινικού περιστατικού με NEN(113).



Εικόνα 35: Επίπεδα του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient- ADC) στο φυσιολογικό παγκρεατικό παρέγχυμα, στα G1-2 παγκρεατικά NETs και στα G3 παγκρεατικά NECs. Παρατηρείται ότι ο ADC είναι σημαντικά μικρότερος, όσο αυξάνει το grading του NEN.



Εικόνα 36 : Κλινικό περιστατικό 32χρονου άντρα με G3 παγκρεατικό NEC στην κεφαλή του παγκρέατος. Στις T1 (a) και T2 (b) ακολουθεί ο όγκος εμφανίζει ίσης και μικρότερης έντασης σήμα, αντίστοιχα. Στην απεικόνιση μοριακής διάχυσης (C) παρατηρήθηκε υψηλής έντασης σήμα. Ο όγκος είχε ετερογενή ενίσχυση στην αρτηριακή (D) και στην πυλαία φάση (E), ενώ ο ADC υπολογίστηκε περίπου  $0.84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

#### Υπέρηχοι και συναφείς εφαρμογές

Η συμβατική κοιλιακή υπερηχοτομογραφία αποτελεί μία απεικονιστική μέθοδο που εξαρτάται σημαντικά από την ικανότητα του χειριστή και παρουσιάζει συνολικά χαμηλό ποσοστό ανίχνευσης

των NENs. Ενδεικτικά, για τα παγκρεατικά NENs υπολογίζεται περίπου στο 40%, ενώ ελαφρώς καλύτερα ποσοστά παρατηρούνται στις ηπατικές μεταστάσεις. Συνεπώς, το συμβατικό υπερηχογράφημα δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NENs.

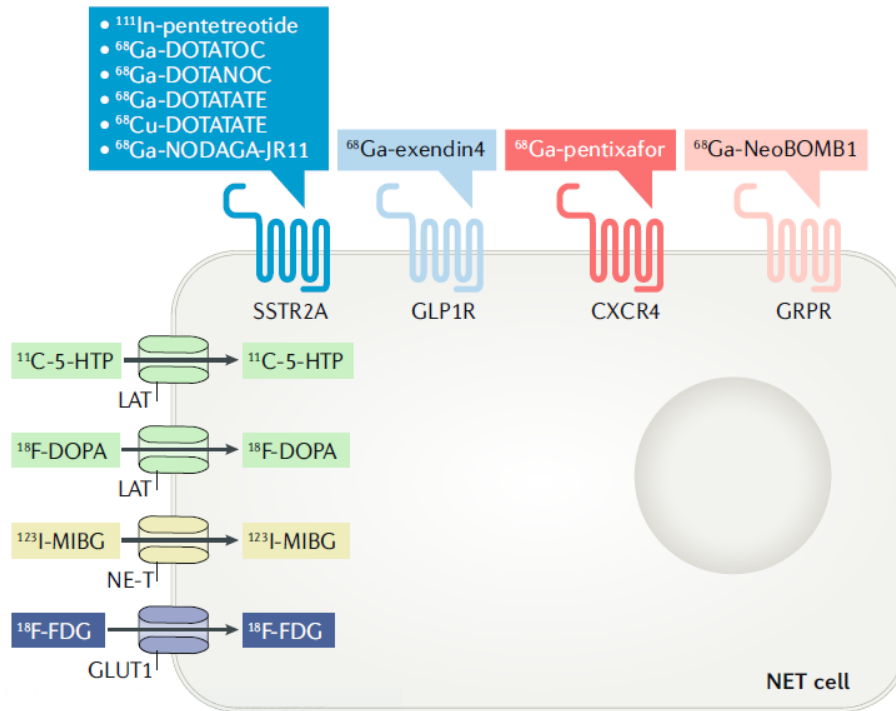
Αντίθετα, ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS), που εξαρτάται εξίσου από την ικανότητα του χειριστή, αποτελεί ένα ευαίσθητο εργαλείο για τον εντοπισμό των παγκρεατικών NENs, με μέσο ποσοστό ανίχνευσης που αγγίζει το 92% (εύρος 74-96%). Τα ποσοστά ανίχνευσης είναι μικρότερα όταν τα μορφώματα εντοπίζονται στην ουρά του παγκρέατος, ενώ για τα 12δακτυλικά νεοπλάσματα ή τους παρακείμενους λεμφαδένες υπολογίζονται περίπου στο 63%. Επιπρόσθετα, το EUS μπορεί να διεξαχθεί προ- ή/και διεγχειρητικά, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη λήψη δείγματος ιστού, διευκολύνοντας την επιβεβαίωση της διάγνωσης και παρέχοντας πληροφορίες για το grading του όγκου. Η εκτίμηση του grading του NEN μέσω της EUS καθοδηγούμενης παρακέντησης με λεπτή βελόνη (fine needle aspiration - FNA) και κυτταρολογικής ανάλυσης εμφανίζει χαμηλά ποσοστά επιπλοκών και ικανοποιητική διαγνωστική συμφωνία με τα ιστολογικά ευρήματα των χειρουργικών παρασκευασμάτων. Ωστόσο, έχει επίσης αναφερθεί υποεκτίμηση του grading των όγκων από την EUS-FNA, ειδικά σε μικρούς όγκους και υποκυτταρικά δείγματα. Συνολικά, σήμερα, το EUS παγκρέατος θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό εργαλείο στην παρακολούθηση των ασθενών με σύνδρομο MEN1, οι οποίοι συχνά εμφανίζουν μικρά και πολλαπλά παγκρεατικά NENs. Πληθώρα μελετών στη βιβλιογραφία έχουν προσπαθήσει να συγκρίνουν το EUS με την MRI, όσον αφορά την ευαισθησία τους στον εντοπισμό των παγκρεατικών NENs προεγχειρητικά. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση 18 μελετών, όπου υπολογίστηκε η ευαισθησία διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων, φάνηκε ότι το EUS είναι πιο ευαίσθητο σε σχέση με την MRI για τον εντοπισμό των παγκρεατικών NENs (ευαισθησία 80% για το EUS vs 66% για την MRI), ιδίως όταν αυτό διεξάγεται από εξειδικευμένο ενδοσκοπιστή(114).

Τέλος, το EUS είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον προσδιορισμό του βάθους επέκτασης των τύπου 1 και 2 γαστρικών NENs και των NENs του 12δακτύλου και ορθού, συντελώντας καταλυτικά στη σταδιοποίηση της νόσου και καθοδηγώντας τις περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις και την παρακολούθηση των ασθενών (75, 115).

#### **ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ - ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η λειτουργική απεικόνιση των NENs, μέσω των σύγχρονων εφαρμογών της πυρηνικής ιατρικής, μπορεί να παρέχει ακόμη περισσότερες πληροφορίες για τη βιολογική συμπεριφορά των NENs, οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν εξίσου σημαντικές με την ιστολογική ανάλυση του όγκου για τη

διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου του ασθενούς. Διάφοροι ιχνηθέτες (tracers) έχουν αναπτυχθεί για την απεικόνιση των NENs, ο καθένας από τους οποίους χρησιμοποιεί σε κυτταρικό επίπεδο διαφορετικούς μοριακούς στόχους (Εικόνα 37). Πέραν της διαγνωστικής τους σημασίας, η λειτουργική απεικόνιση έχει εξέχοντα θεραπευτικό ρόλο, καθώς μόνο μέσω αυτής είναι δυνατή η ανάδειξη των ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με PRRT (103).



Εικόνα 37: Επισκόπηση των μοριακών στόχων της λειτουργικής απεικόνισης των NENs. Οι ραδιοϊχνηθέτες που χρησιμοποιούνται στη λειτουργική απεικόνιση των NENs, όπως το ίνδιο ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide) και το γάλλιο ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE και  $^{68}\text{Ga}$ -exendin4) στοχεύουν σε κυτταρικές πρωτεΐνες (κυρίως G-πρωτεΐνες) των NENs και εκμεταλλεύονται τους μηχανισμούς του μεταβολισμού της γλυκόζης και των αμινοξέων. Η πρόσληψή τους πραγματοποιείται μέσω διάφορων κυτταρικών υποδοχέων [πχ οι υποδοχείς I- type amino acid transporter (LAT), noradrenaline transporter (NE-T) και glucose transporter type 1 (GLUT1)]. Οι ιχνηθέτες  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) και  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide είναι κατάλληλοι για τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου, ενώ οι υπόλοιποι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο PET/CT.  $^{11}\text{C}$ -5-HTP:  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxy-tryptophan,  $^{18}\text{F}$ -DOPA:  $^{18}\text{F}$ -3,4-dihydroxyphenylalanine, CXCR4: CXC-chemokine receptor 4, GLP1R: glucagon-like peptide 1 receptor, GRPR: gastrin-releasing peptide receptor, SSTR2A: somatostatin receptor type 2A.

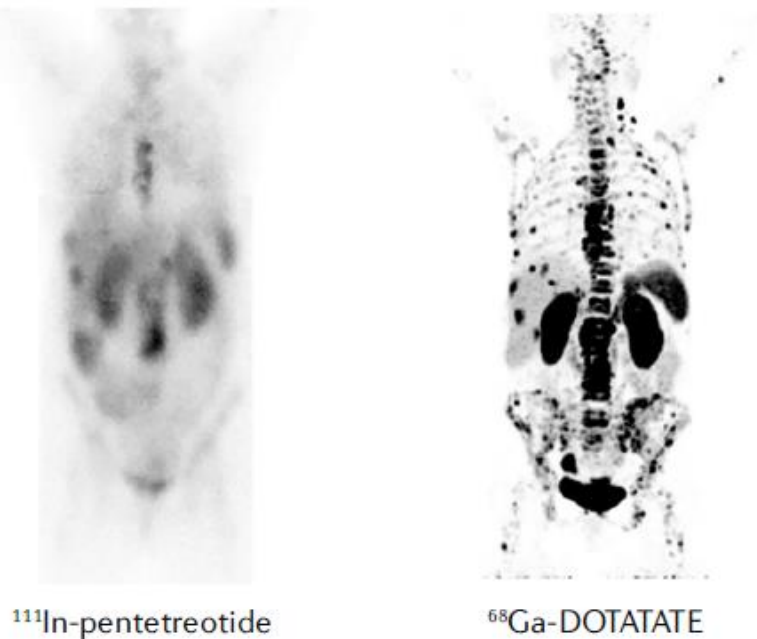
### Απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης (Somatostatin Receptor Imaging - SRI)

Η κλινική σημασία της απεικόνισης των SSTR βασίζεται στην καθολική έκφρασή τους από τα NENs, παρέχοντας πληροφορίες για τον εντοπισμό των πρωτοπαθών ή μεταστατικών εστιών σε ολόκληρο το σώμα, που μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές από τις συμβατικές ανατομικές μεθόδους απεικόνισης. Επιπρόσθετα, χαρακτηρίζονται από έναν προγνωστικό ρόλο, καθώς η έκφραση των SSTR συνήθως είναι θετική σε καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα, ενώ επιπλέον η ποσοτικοποίηση της πρόσληψης των ραδιονουκλιδίων μπορεί να προσφέρει ακόμη περισσότερες



προγνωστικές πληροφορίες. Τέλος, αυτή η απεικονιστική μέθοδος μπορεί να προσδιορίσει τους ασθενείς εκείνους που είναι υποψήφιοι για PRRT, βάσει της έντασης έκφρασης των SSTR(75).

Η κλασική μέθοδος απεικόνισης των υποδοχέων σωματοστατίνης με το σπινθηρογράφημα SPECT με ίνδιο ( $^{111}\text{In}$ - pentetretotide), γνωστό ως OctreoScan, έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με NENS. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται σημαντικά η χρήση της πιο σύγχρονης μεθόδου της PET/CT με επισημασμένων με γάλλιο ιχνηθετών ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-somatostatin analogs -  $^{68}\text{Ga}$ -SSA). Χαρακτηρίζεται από καλύτερη διαγνωστική απόδοση, εκθέτει τον ασθενή σε λιγότερη ραδιενέργεια και ολοκληρώνεται σε λίγες ώρες, σε σύγκριση με το OctreoScan που διαρκεί ημέρες. Επιπλέον, η PET/CT έχει υψηλότερη ανάλυση σε σχέση με τη SPECT και καλύτερη αντίθεση μεταξύ του υγιούς και του νεοπλασματικού ιστού (Εικόνα 38)(103). Παρότι υπάρχουν διάφοροι ιχνηθέτες  $^{68}\text{Ga}$ -SSA, όπως οι  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, δεν υπάρχει κάποιο σαφές πλεονέκτημα υπέρ της επιλογής κάποιου συγκεκριμένου, καθώς όλα τα NENS εκφράζουν εκλεκτικά τους τύπου 2 SSTR (SSTR2), στους οποίους προσδένονται έντονα όλοι οι παραπάνω ιχνηθέτες.



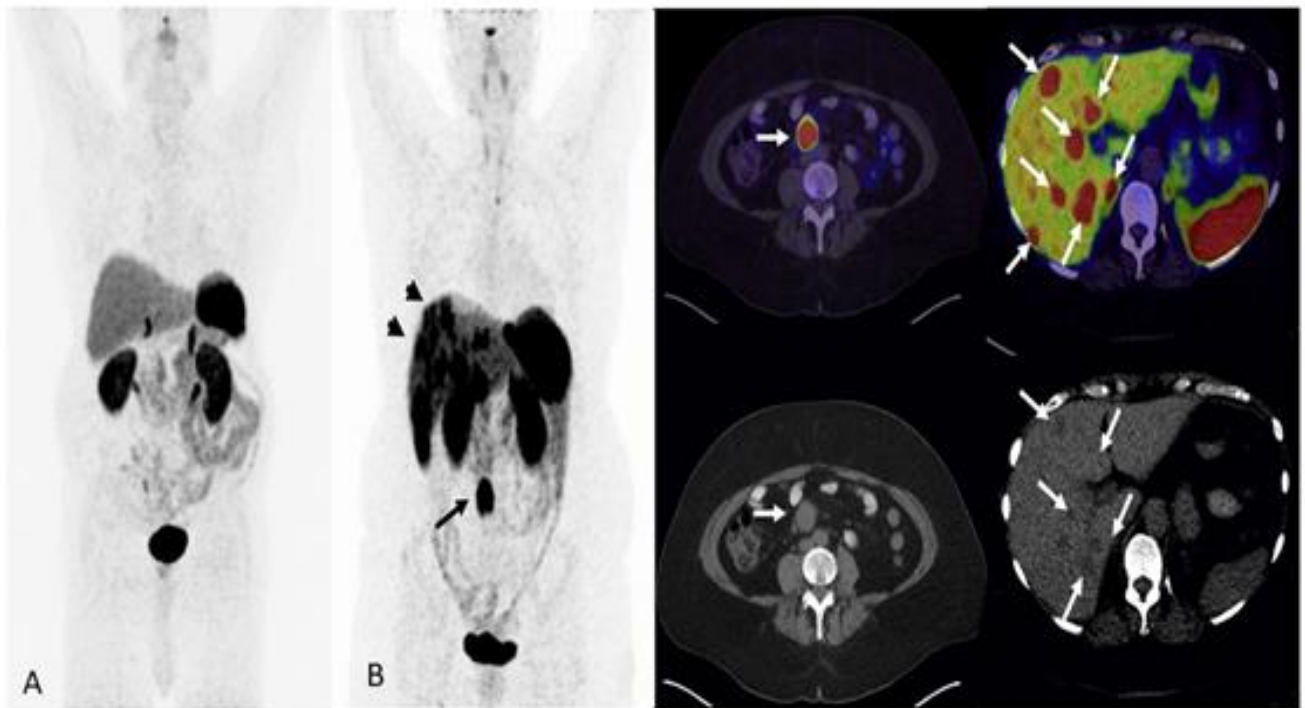
Εικόνα 38: Απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης με δύο διαφορετικές απεικονιστικές τεχνικές. Σε έναν ασθενή, το OctreoScan με  $^{111}\text{In}$ - pentetretotide (αριστερή εικόνα) 2 χρόνια πριν από το  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT (δεξιά εικόνα). Στην απεικόνιση με CT, δεν παρατηρήθηκε πρόοδος νόσου μεταξύ των δύο απεικονίσεων. Ωστόσο, πολλαπλές οστικές μεταστάσεις που δεν ήταν ορατές στο σπινθηρογράφημα, ανευρίσκονται εκτεταμένα στη σπονδυλική στήλη, τη λεκάνη, τις πλευρές, το κρανίο και τα μηριαία οστά στο PET. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν την υπεροχή της απεικόνισης με  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT.

Συνολικά, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα του PET/CT με  $^{68}\text{Ga}$ -SSA υπολογίζεται περίπου 88-93% και 88-95% αντίστοιχα. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η διενέργεια αυτής της

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

απεικονιστικής μεθόδου οδήγησε σε τροποποίηση του θεραπευτικού πλάνου του 44% του συνόλου των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτή, ενώ σε 4 μελέτες, στις οποίες είχε προηγηθεί απεικόνιση με OctreoScan, το ποσοστό αυτό ήταν 39%. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι αυτοί οι ιχνηθέτες, πέραν της ανώτερης διαγνωστικής τους αξίας, μπορεί να υπερέχουν και σε θεραπευτική αξία στην PRRT, σε σύγκριση με αυτούς που χρησιμοποιήθηκαν έως τώρα(116). Σε περιοχές όπου δεν είναι διαθέσιμη η SRI, η ανοσοϊστοχημεία των SSTR2 υποδοχέων αποτελεί μία ικανοποιητική εναλλακτική επιλογή, με >90% συμφωνία με την απεικόνιση, για την επιλογή ασθενών που μπορούν να λάβουν θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης(75).

Στην εικόνα 39, παρουσιάζεται η φυσιολογική κατανομή του  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT στο ανθρώπινο σώμα, καθώς και ένα κλινικό περιστατικό με παθολογικό  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT(117).



Εικόνα 39: Το  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT αποτελεί πολύτιμο απεικονιστικό εργαλείο στους ασθενείς με NENs. Στην εικόνα A απεικονίζεται η φυσιολογική κατανομή του  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE στο ανθρώπινο σώμα. Αυξημένη πρόσληψη αναμένεται σε ιστούς με υψηλή πυκνότητα σε υποδοχείς SSTR2, μεταξύ των οποίων ο σπλήνας, τα επινεφρίδια, οι νεφροί και η υπόφυση. Μέτρια πρόσληψη παρατηρείται σε ήπαρ, θυρεοειδή και σιελογόνους αδένες. Στις εικόνες B απεικονίζεται το περιστατικό ενός 53χρονου άντρα που παραπονιόταν για επιγαστρική και απεδείχθη ότι πάσχει από μεταστατικό καλώς διαφοροποιημένο NEN μετά από βιοψία ήπατος. Λόγω αυξημένων επιπέδων CgA και 5-HIAA, διενεργήθη  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT, το οποίο ανέδειξε μία μάζα μαλακών μορίων στο μεσεντέριο και πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις (βέλη).

#### ***$^{18}\text{F}$ - fluoro-deoxy-glucose PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT)***

Σε γενικές γραμμές, η έκφραση των SSTR υποδοχέων περιορίζεται, καθώς αυξάνει ο βαθμός πολλαπλασιασμού, και το  $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE PET/CT γίνεται αρνητικό, καθώς αυξάνει το grading του



όγκου, ειδικά στα NECs. Η απεικόνιση με το  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT χρησιμοποιείται ευρέως στην ογκολογία για να αποκαλύψει καρκινικές βλάβες που δεν είναι ορατές, βάσει του φαινομένου Warburg. Για NENs υψηλού grading και ειδικότερα για τα NECs, το  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT αποτελεί τη λειτουργική μέθοδο απεικόνισης εκλογής. Ωστόσο, μπορεί να ανευρεθεί θετικό και σε G2-G3 NETs, όπου μπορεί να υπάρχει επικάλυψη με την απεικόνιση με  $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET/CT. Παρότι δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο όριο του ki-67, πάνω από το οποίο ανευρίσκεται θετικό το  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, εκτιμάται ότι νεοπλάσματα με ki-67>15% είναι πιο πιθανό να συνοδεύονται από ένα θετικό  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Επιπρόσθετα, ένα θετικό  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT αποτελεί προγνωστικό δείκτη μίας πιο επιθετικής πορείας και μη ανταπόκρισης σε PRRT. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η τάση να διενεργούνται και οι δύο απεικονιστικές μεθόδους, ιδίως σε G2 και G3 όγκους, καθώς φαίνεται πως έχουν συμπληρωματικό ρόλο.

### ***Άλλοι ιχνηθέτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη***

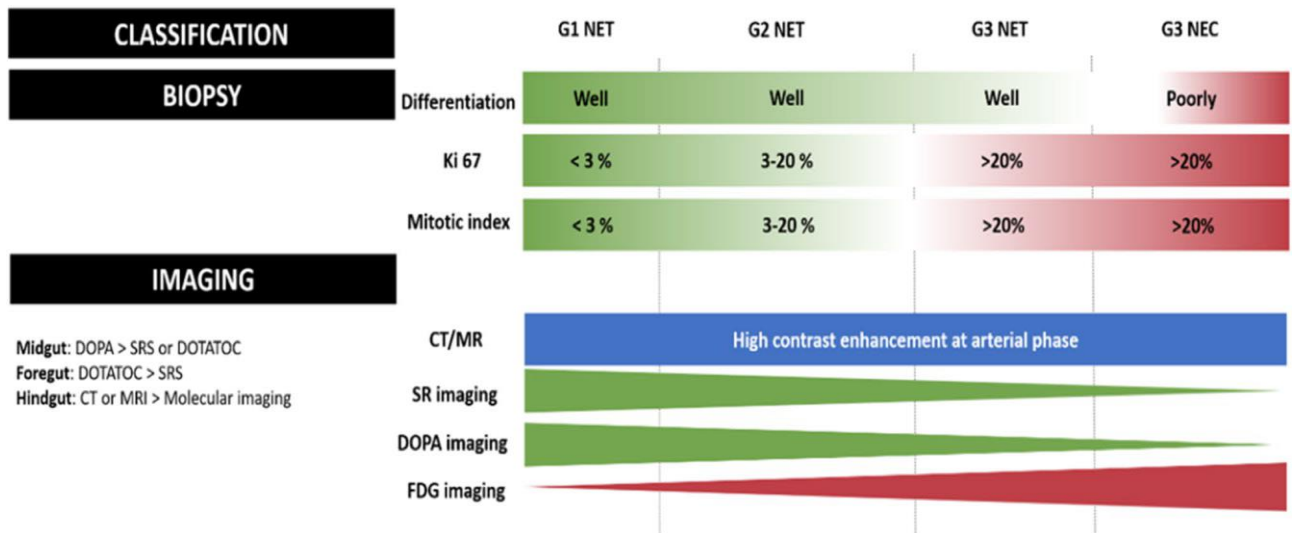
Στα ισουλινώματα, το ποσοστό έκφρασης των SSTR2 υποδοχέων εκτιμάται περίπου στο 50%, με αποτέλεσμα το  $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET/CT να είναι αρνητικό αρκετά συχνά. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει φανεί ότι  $^{68}\text{Ga}$  ιχνηθέτες που χρησιμοποιούν ως χειλικό παράγοντα τον GLP1 υποδοχέα υπερέχουν. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη με 51 ύποπτους για ισουλίνωμα ασθενείς, το  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-exendin-4 PET/CT υπερέιχε του  $^{111}\text{In}$ -DOTA-exendin-4 SPECT/CT και της CT/MRI στον εντοπισμό των καλοηθών ισουλινωμάτων. Επιπρόσθετα, απεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET-CT φαίνεται πως έχει υψηλότερη διαγνωστική αξία σε σύγκριση με το συμβατικό OctreoScan, ειδικότερα για τα NENs λεπτού εντέρου, αλλά χαμηλότερη σε σχέση με το  $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET/CT. Στη βιβλιογραφία έχει επίσης μελετηθεί η χρήση του πρόδρομου μορίου της σεροτονίνης  $^{11}\text{C}$ -5-υδροξυ-τρυπτοφάνης, αλλά η μέθοδος αυτή δεν είναι ευρέως διαθέσιμη στην κλινική πράξη. Τα ραδιοϊσότοπα με  $^{64}\text{Cu}$  έχουν διαφορετικές ιδιότητες και παρότι εμφανίζουν ανάλογη ευαισθησία, η απεικόνιση με  $^{64}\text{Cu}$ -based SSTR/PET μπορούσε να ανιχνεύσει περισσότερες βλάβες σε σχέση με  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT. Ο υποδοχέας C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) εκφράζεται στα NENs και φαίνεται να έχει περιορισμένο ρόλο στον εντοπισμό καλώς διαφοροποιημένων NETs. Ωστόσο, αυξημένη έκφραση του υποδοχέα φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο grading όγκου. Η απεικόνιση με  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4(pentixafor) PET/CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα μη επεμβατικό μέσο για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της PRRT έναντι του CXCR σε προχωρημένα SSTR-αρνητικά νεοπλάσματα(75).

### **ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ & Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΣΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ**

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Από όλα τα παραπάνω, καθίσταται εμφανές ότι ένα σύνολο διαφορετικών βιολογικών δεικτών (συμπεριλαμβανομένων της ιστολογικής αξιολόγησης, της λειτουργικής πυρηνικής απεικόνισης και της μοριακής διάγνωσης) θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί, ώστε να διαμορφωθεί μία εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή διάγνωση, η οποία θα είναι ικανή να παράσχει προγνωστική διαστρωμάτωση και να υπαγορεύσει τις θεραπευτικές αποφάσεις. Παρότι η προσέγγιση αυτή μπορεί να μην είναι πάντα εφαρμόσιμη, είναι αυτή που θα οδηγήσει στην ορθότερη και πιο εξατομικευμένη φροντίδα των ασθενών.

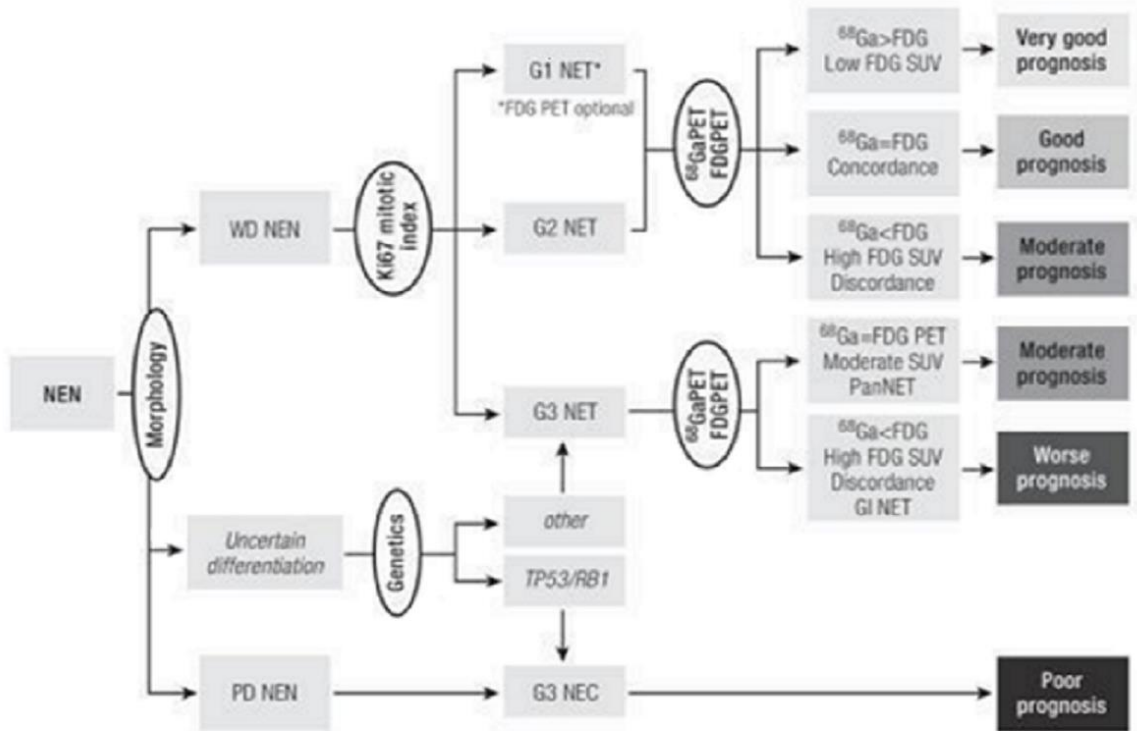
Ενδεικτικά, στην εικόνα 40, καταδεικνύεται πως η συνολική αξιολόγηση των διαφόρων απεικονιστικών μέσων μπορεί να καθοδηγήσει τους κλινικούς ιατρούς όσον αφορά το grading ενός παγκρεατικού NEN(112).



Εικόνα 40 : Ο απεικονιστικός «φαινότυπος» ενός παγκρεατικού NEN μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες για το grading του νεοπλάσματος. DOPA: dihydroxyphenylalanine, SRS: somatostatin receptor scintigraphy.

Τέλος, στην εικόνα 41 παρουσιάζεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος όπου συναξιολογούνται, ιστολογικά, γονιδιακά και απεικονιστικά δεδομένα, ώστε να εκτιμηθεί η πρόγνωση των διαφόρων ασθενών με NENs και να ληφθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές αποφάσεις.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Εικόνα 41 : Διαγνωστικός αλγόριθμος των ασθενών με NENs. Η ιστολογική ανάλυση του NEN, με αξιολόγηση της μορφολογίας του και του ρυθμού πολλαπλασιασμού του, ο έλεγχος του γονιδιακού υποβάθρου, αλλά και τα απεικονιστικά ευρήματα, μπορεί να συμβάλουν καταλυτικά στην προγνωστική διαστρωμάτωση των ασθενών με NENs και να κατευθύνουν στη λήψη των ενδεδειγμένων θεραπευτικών μέτρων.

## VII. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

---

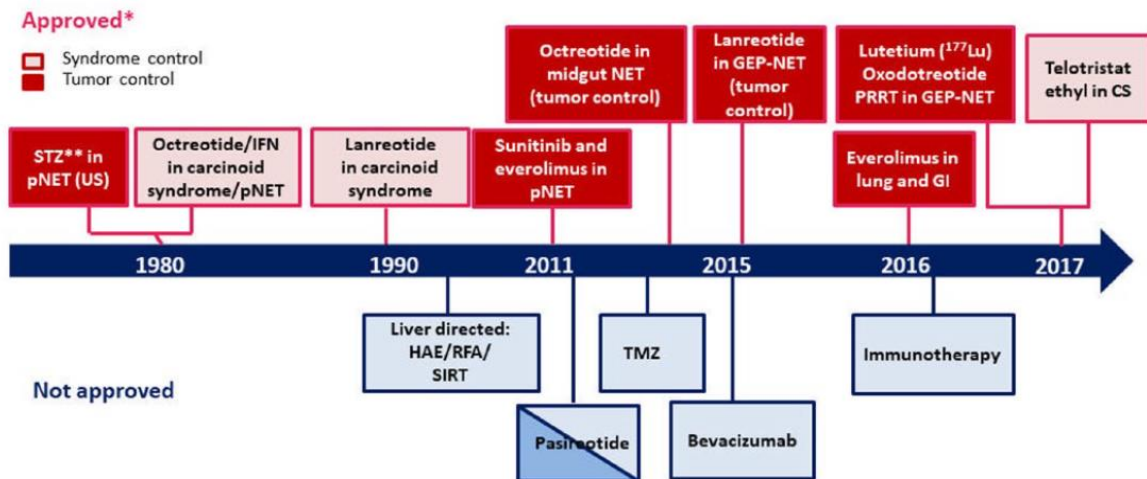
Η χαρακτηριστική προέλευση των NENs και η μοναδική βιολογική τους πορεία έχουν καταστήσει τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση μία διακριτή θεραπευτική κατηγορία στον κλάδο της ογκολογίας. Συγκεκριμένα, πέραν της διαχείρισης της νοσηρότητας και της θνητότητας που προκαλεί η αύξηση του όγκου, οι κλινικοί ιατροί των ασθενών με NENs θα πρέπει να είναι ικανοί να αναγνωρίζουν και να θεραπεύουν τις ορμονικές εκδηλώσεις που μπορεί να προκύψουν. Έτσι, συνολικά, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής του κάθε ασθενούς τόσο οι επιπλοκές της αύξησης, όσο και της ορμονικής δραστηριότητας των NENs.

Η θεραπεία των NENs για πολλά χρόνια θεωρούνταν πως ήταν κατά κύριο λόγο χειρουργική. Έως τη δεκαετία του 1990, το χειρουργείο και η χημειοθεραπεία αποτελούσαν τις μοναδικές θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, τις τελευταίες 2 δεκαετίες, έχει σημειωθεί μία σημαντική πρόοδος όσον αφορά τις μη χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές που έχουμε στη διάθεση μας, αλλάζοντας ριζικά τη συνολική προσέγγιση αυτών των ασθενών (Εικόνα 42).

Πιο αναλυτικά, στα G1-G2 NENs, η χειρουργική επέμβαση με στόχο τη πλήρη θεραπεία αποτελεί τον πρωταρχικό θεραπευτικό σκοπό, ακόμα και επί παρουσίας λεμφαδενικών ή/και ηπατικών μεταστάσεων. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, τεχνικές μείωσης του φορτίου του όγκου (tumor debulking), όπως ο εμβολισμός των ηπατικών αρτηριών (hepatic artery embolization-HAE), η εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία (selective internal radiotherapy - SIRT), η ακτινοθεραπεία και οι παρηγορητικές κυτταρομειωτικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να μειώσουν σημαντικά το φορτίο του όγκου και να οδηγήσουν σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της ορμονικής

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

υπερέκκρισης. Εκτός αυτού, σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας σε σταδίου IV ασθενείς με NECs, εφόσον είναι εφικτή, μπορεί να έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, αφού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσής τους (118).



Εικόνα 42: Η χρονολογική εξέλιξη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με NENs. CS: Carcinoid Syndrome, GI: gastrointestinal, HAE: hepatic artery embolization; RFA: radiofrequency ablation; SIRT: selective internal radiotherapy, STZ: streptozotocin, TMZ: temozolomide. \*Μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα.

Πέραν των χειρουργικών προσεγγίσεων, μια πλειάδα φαρμακευτικών μέσων βρίσκεται πλέον στη διάθεσή μας. Καθώς η πλειονότητα των NENs εκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης, τα μακράς δράσης SSAs κατέχουν κεντρική θέση στη θεραπεία των ασθενών με NENs, προσφέροντας συμπτωματική, βιοχημική και αντικειμενική ανταπόκριση. Η κατηγορία των συστηματικών θεραπειών περιλαμβάνει επίσης τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, την ιντερφερόνη-α και τις στοχευμένες θεραπείες όπως τον αναστολέα mTOR, everolimus, και τον αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (TKI), sunitinib. Επιπρόσθετα, η PRRT αποτελεί μία εύλογη επιλογή σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν SSTRs, καθώς χαρακτηρίζεται από αντισεπλάσματος αποτελεσματικότητα και βελτίωση των συμπτωμάτων ανθεκτικών ορμονικών συνδρόμων. Τέλος, πρόσφατα δημοσιευμένες σειρές ασθενών αναφέρουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα εφαρμογής της ανοσοθεραπείας στα NENs, διευρύνοντας ακόμη περισσότερο τις θεραπευτικές προσεγγίσεις των NENs(119).

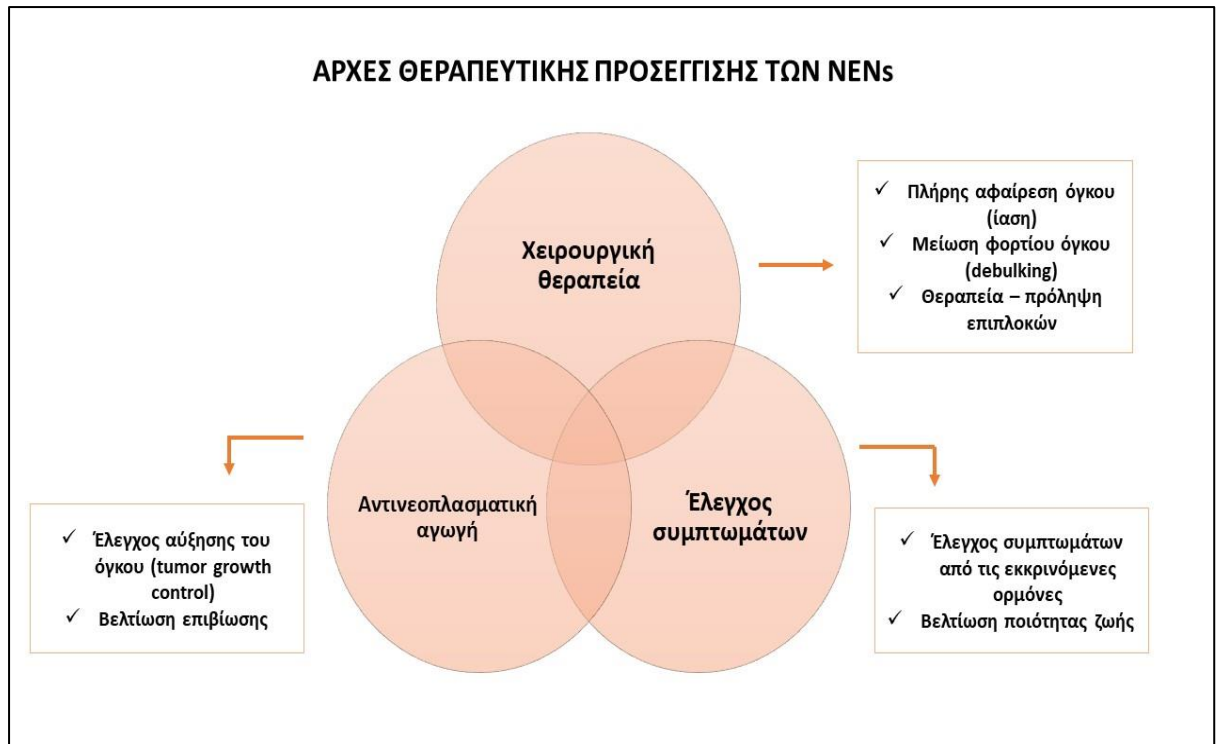
Για να επιλεγεί η καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση από όλες αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω, μία σειρά παραμέτρων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, στοχεύοντας σε εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενή (Πίνακας 24)(120). Όλες οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS και, ιδανικά, θα πρέπει να

λαμβάνονται από διεπιστημονικές ομάδες που περιλαμβάνουν όλες τις απαραίτητες ειδικότητες ιατρών που εμπλέκονται. Ποικίλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ασθενείς με NENs που παρακολουθούνται από διεπιστημονικές ομάδες και κέντρα με μεγάλη εμπειρία, εμφανίζουν καλύτερες θεραπευτικές εκβάσεις και διάμεση συνολική επιβίωση(121).

**Πίνακας 24 :** Παράμετροι που πρέπει λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπευτικής επιλογής, μεταξύ των διαθέσιμων μη χειρουργικών θεραπειών.

<b>Παράμετροι που πρέπει λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπευτικής επιλογής, μεταξύ των διαθέσιμων μη χειρουργικών θεραπειών</b>	
<p><b>Παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστός προέλευσης</li> <li>• Λειτουργικότητα</li> <li>• Grading</li> <li>• Σταδιοποίηση</li> <li>• Έκταση ηπατικής προσβολής</li> <li>• Ρυθμός ανάπτυξης όγκου</li> <li>• Έκφραση SSTR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Ανάλογα σωματοστατίνης</b></li> <li>✓ <b>Χημειοθεραπεία</b></li> <li>✓ <b>Μοριακά στοχευμένες θεραπείες</b></li> <li>✓ <b>Θεραπείες που στοχεύουν σε ήπαρ</b></li> <li>✓ <b>PRRT</b></li> </ul>
<p><b>Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λειτουργική κατάσταση (performance status)</li> <li>• Παρουσία οικογενούς συνδρόμου</li> <li>• Επιλογές του ασθενή</li> </ul>	
<p><b>Παράγοντες που σχετίζονται με οικονομία:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαθεσιμότητα διαφόρων μέσων - μεθόδων</li> </ul>	

Καθώς ο ιστός προέλευσης του όγκου είναι στενά συνδεδεμένος με το μεταστατικό του δυναμικό και την πρόγνωσή του, επιδρώντας περαιτέρω δραστικά στη θεραπευτική τους προσέγγιση, η περιγραφή των σύγχρονα διαθέσιμων αλλά και των εξελισσόμενων θεραπευτικών μέσων θα γίνει βάσει του ιστού προέλευσης του όγκου. Ωστόσο, υπάρχουν 3 κεντρικοί θεραπευτικοί άξονες που διέπουν τη σύγχρονη προσέγγιση όλων των NENs (Εικόνα 43). Οι άξονες αυτοί περιλαμβάνουν τη χειρουργική θεραπεία, η οποία μπορεί να στοχεύει είτε στην ίαση είτε σε μείωση του φορτίου του όγκου και περιορισμό των επακόλουθων επιπλοκών, τον έλεγχο των συμπτωμάτων από τις εκκρινόμενες ορμόνες και την αντινεοπλασματική αγωγή, μέσω της οποίας θα επιτευχθεί έλεγχος της αύξησης της νόσου και βελτίωση της συνολικής επιβίωσης.



Εικόνα 43 : Αρχές της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης των NENS

### Γαστροδωδεκαδακτυλικά NENS

Τα γαστρικά NENS προέρχονται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του στομάχου και χωρίζονται σε 3 βασικές κατηγορίες: γαστρικά NENS τύπου 1, τα οποία σχετίζονται με τη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και την επακόλουθη αχλωρυδρία, τα γαστρικά NENS τύπου 2, που σχετίζονται με το σύνδρομο Zollinger-Ellison και τα γαστρικά NENS τύπου 3, τα οποία είναι σπάνιοι και πιο επιθετικοί όγκοι, που δε σχετίζονται με διαταραχές του γαστρικού βλεννογόνου (Πίνακας 25). Τα γαστρικά NENS τύπου 1 είναι τα πιο συχνά (70-80%), είναι συνήθως G1 νεοπλάσματα που χαρακτηρίζονται από σημαντικά χαμηλό δυναμικό κακοήθειας. Τυπικά, ανευρίσκονται ως πολυποειδή μορφώματα, συνήθως πολλαπλά, στο σώμα και στο θόλο του στομάχου, κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και θεωρείται πως προέρχονται από εστίες προηγηθείσας υπερπλασίας των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων. Σε αυτούς τους ασθενείς, είναι απαραίτητη η μέτρηση των επιπέδων γαστρίνης νηστείας, τα οποία συνήθως είναι αυξημένα, ενώ και τα επίπεδα της CgA μπορεί να διαταραχθούν. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των αυτοαντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου και έναντι του ενδογενούς παράγοντα, καθώς και για τα αντισώματα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, που συχνά συνυπάρχει(122).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πίνακας 25: Ειδικά χαρακτηριστικά των 3 κατηγοριών των γαστρικών NENs

Ειδικά χαρακτηριστικά των 3 κατηγοριών των γαστρικών NENs			
	Τύπου 1	Τύπου 2	Τύπου 3
Συχνότητα (μεταξύ των γαστρικών NENs)	70-80%	5-10%	15-20%
Υπόβαθρο	Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα	Γαστρίνωμα	Φυσιολογικός βλεννογόνος
Αριθμός μορφωμάτων	Πολλαπλά	Πολλαπλά	Μονήρης
Επίπεδα γαστρίνης	Αυξημένα	Αυξημένα	Φυσιολογικά
Γαστρικό pH	Αυξημένο	Μειωμένο	Φυσιολογικό
Υποκείμενος βλεννογόνος	Ατροφικός	Υπερτροφικός	Φυσιολογικός
Μέγεθος	1-2 cm	1 cm	> 2 cm
Διήθηση	Βλεννογόνιος Μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνια	Μυϊκή στιβάδα ή υποβλεννογόνια	Οποιοδήποτε βάθος διήθησης
Grading	G1	G1	G2/3
Μεταστάσεις	Λεμφαδενικές: 5-10% Ήπαρ : 2-5%	Λεμφαδενικές: 10-20% Ήπαρ : 10%	Λεμφαδενικές: 50-100% Ήπαρ : 22-75%
Πρόγνωση	Άριστη	Πολύ καλή	Παρομοια με γαστρικό αδενοκαρκίνωμα
Σχετιζόμενα ενδοκρινικά σύνδρομα	Αυτοάνοσα πολυενδοκρινικά σύνδρομα	Σύνδρομο MEN1	Όχι

Τα γαστρικά NENs τύπου 1 χαρακτηρίζονται από μειωμένο κίνδυνο κακοήθειας, ο οποίος συσχετίζεται στενά με το μέγεθος του όγκου. Το EUS αποτελεί σημαντικό εργαλείο στον καθορισμό του βάθους διήθησης του γαστρικού τοιχώματος από τον όγκο. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS, προτείνεται εξαίρεση όλων των μορφωμάτων, που έχουν διάμετρο > 10 mm ή διηθούν την βλεννογόνιο μυϊκή στιβάδα. Για όγκους < 10 mm, τόσο η εξαίρεση όσο και η απλή παρακολούθηση αποτελούν δύο πιθανές θεραπευτικές επιλογές, καθώς δεν υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που να καταδεικνύουν υπεροχή μίας εκ των 2 επιλογών, ενώ παράλληλα σε πρόσφατες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενοι με τα NENs θάνατοι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή παρακολούθηση(123). Η ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή (endoscopic mucosal resection EMR) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για μορφώματα > 5 mm, ενώ η ενδοσκοπική υποβλεννογονική διατομή (Endoscopic submucosal dissection - ESD) χρησιμοποιείται για την αφαίρεση υποβλεννογόνιων όγκων, καθώς επιτρέπει την πλήρη εξαίρεση και ιστολογική εξέτασή



τους. Τοπική εκτομή ή μερική γαστρεκτομή θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση διήθησης, πέραν της υποβλεννογόνιας στιβάδας ή σε περιπτώσεις θετικών ορίων εκτομής μετά από EMR ή σε περιπτώσεις όγκων υψηλού grading. Επιπρόσθετα, χειρουργική αντιμετώπιση θα πρέπει να ακολουθείται σε περιπτώσεις λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων ή σε πτωχώς διαφοροποιημένους όγκους. Η χειρουργική αντρεκτομή θα μπορούσε να αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή για την καταστολή της υπεργαστριναιμίας. Ωστόσο, συνήθως δεν προτείνεται, καθότι αμφισβητείται η δυνατότητα της ολικής αντρεκτομής.

Όσον αφορά τις φαρμακευτικές θεραπείες, τα SSAs είναι αποτελεσματικά στη μείωση του μεγέθους και του αριθμού των τύπου 1 γαστρικών NENs, αλλά δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά τους, σε σύγκριση με την ενδοσκοπική παρακολούθηση. Έτσι, προτείνονται μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή πολλαπλά μικρά μορφώματα. Η απαιτούμενη διάρκεια χορήγησής τους δεν έχει εξακριβωθεί, καθότι δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμες μελέτες. Μετά τη διακοπή της θεραπείας και την επανεμφάνιση της υπεργαστριναιμίας, ένα ποσοστό των ασθενών αναμένεται να υποτροπιάσει, με εμφάνιση νέων μορφωμάτων. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της γαστρίνης, νεταζεπίδη (netazepide), μειώνει την παραγωγή του γαστρικού οξέος και κατ'επέκταση μπορεί να μειώσει τον αριθμό και το μέγεθος των τύπου 1 (και τύπου 2) γαστρικών NENs, μέσω αναστολής της μιτογόνου δράσης της γαστρίνης. Ωστόσο, περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για να προταθεί η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς. Συνολικά, τα γαστρικά NENs τύπου 1 χαρακτηρίζονται από εξαιρετική πρόγνωση, με ποσοστά επιβίωσης που αγγίζουν το 100%. Ωστόσο, συνεχιζόμενη ενδοσκοπική παρακολούθηση είναι απαραίτητη, καθότι συχνά υποτροπιάζουν και σπάνια (3-5%) μπορεί να παρατηρηθούν μεταστάσεις.

Τα γαστρικά NENs τύπου 2 τυπικά παρουσιάζονται ως μικροί πολύποδες που σχετίζονται με υπεργαστριναιμία, υπερχλωρυδρία και πεπτικά έλκη (σύνδρομο Zollinger–Ellison), που εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με MEN1. Σε περίπου 10-30% των περιπτώσεων, έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις κατά την πρωτοδιάγνωσή τους και σχετίζονται με θνητότητα <10%. Η τοπική χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Ωστόσο, η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται από διεπιστημονικές ομάδες. Χειρουργική εξαίρεση του συνυπάρχοντος 12δακτυλικού ή παγκρεατικού γαστρινώματος θα πρέπει πάντα να εξετάζεται. Επιπρόσθετα, τρέχουσες κλινικές μελέτες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της νεταζεπίδης στα τύπου 2 γαστρικά NENs.

Τέλος, τα γαστρικά NENs τύπου 3 είναι τυπικά μεγάλοι (>1 cm), σποραδικοί όγκοι, που δε σχετίζονται με την υπεργαστριναιμία και εμφανίζουν αυξημένη τάση διήθησης και υψηλό grading.

Αρκετά συχνά έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις κατά την πρωτοδιάγνωση και σχετίζονται με μη ειδικά συμπτώματα όπως αναιμία, δυσπεψία, απώλεια βάρους ή αιμορραγία του γαστρεντερικού. Πιο σπάνια, άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί. Εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος με πολλαπλές απεικονιστικές εξετάσεις, όπως MRI, SRI ή FDG-PET/CT, θα πρέπει να διενεργηθεί για να καθορισθεί η έκταση της νόσου. Θεραπευτικά, τα γαστρικά NENs τύπου 3 αντιμετωπίζονται όπως τα αδενοκαρκινώματα του στομάχου με μερική ή ολική γαστρεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Ενδοσκοπική αφαίρεση έχει προταθεί μόνο για μικρούς όγκους, που περιορίζονται στην υποβλεννογόνο στιβάδα και δεν εμφανίζουν λεμφαγγειακή διήθηση. Συστηματικές θεραπείες μπορεί να είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις μεταστατικών ή ανεγχείρητων όγκων. Δυστυχώς, τα γαστρικά NENs τύπου 3 χαρακτηρίζονται από υψηλή θνητότητα ( 25-30%) και ποσοστά μεταστάσεων (50-100%).

Τα 12δακτυλικά NENs είναι σπάνιοι όγκοι, που αποτελούν το 1-3% του συνόλου των 12δακτυλικών όγκων. Η πλειονότητα αυτών εντοπίζονται στο 1<sup>ο</sup> ή 2<sup>ο</sup> μέρος του 12δακτύλου, ενώ το 20% αυτών εξορμάται από την περιοχή γύρω από το φύμα του Vater. Είναι κατά κανόνα μικροί όγκοι (<2 cm) και περιορίζονται στη βλεννογόνο και υποβλεννογόνο στιβάδα. Ωστόσο, σε ποσοστό περίπου 40-60% και 10% μπορεί να εμφανίσουν λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, αντίστοιχα. Η πλειονότητα (90%) των 12δακτυλικών NENs είναι μη λειτουργικοί, αλλά μπορούν επίσης να συσχετιστούν με το σύνδρομο Zollinger-Ellison (σποραδικό ή στα πλαίσια συνδρόμου MEN1) ή σπανιότερα με καρκινοειδές σύνδρομο. Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης και διάγνωσης των 12δακτυλικών NENs, ενώ και το EUS μπορεί να συνεισφέρει στην αξιολόγηση του βαθμού διήθησης. CT, MRI και SRS μπορεί χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό και την έκταση τυχόν μεταστατικής νόσου. Όλα τα 12δακτυλικά NENs θα πρέπει να εξαιρούνται, εκτός από τις περιπτώσεις μεταστατικής διήθησης. Η ενδοσκοπική εξαίρεση, είτε με EMR είτε με ESD, αποτελεί μία πιθανή επιλογή μόνο για όγκους < 10 mm, που δεν εντοπίζονται γύρω από την περιοχή του φύματος του Vater, περιορίζονται έως τον υποβλεννογόνο χιτώνα και δεν έχουν λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μεγαλύτεροι όγκοι με πιο εκτεταμένη νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Χειρουργική εξαίρεση ή μέθοδοι μείωσης του φορτίου του όγκου θα πρέπει να εξετασθούν ακόμα και σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου, τα SSAs είναι μία χρήσιμη αντί-πολλαπλασιαστική θεραπεία, ιδίως σε G1 όγκους, ενώ η χημειοθεραπεία προτιμάται σε G3 νεοπλάσματα. Χημειοθεραπεία ή PRRT μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεταστατική, προχωρημένη νόσο, βάσει των χαρακτηριστικών του όγκου(119).

### **NENs λεπτού εντέρου**

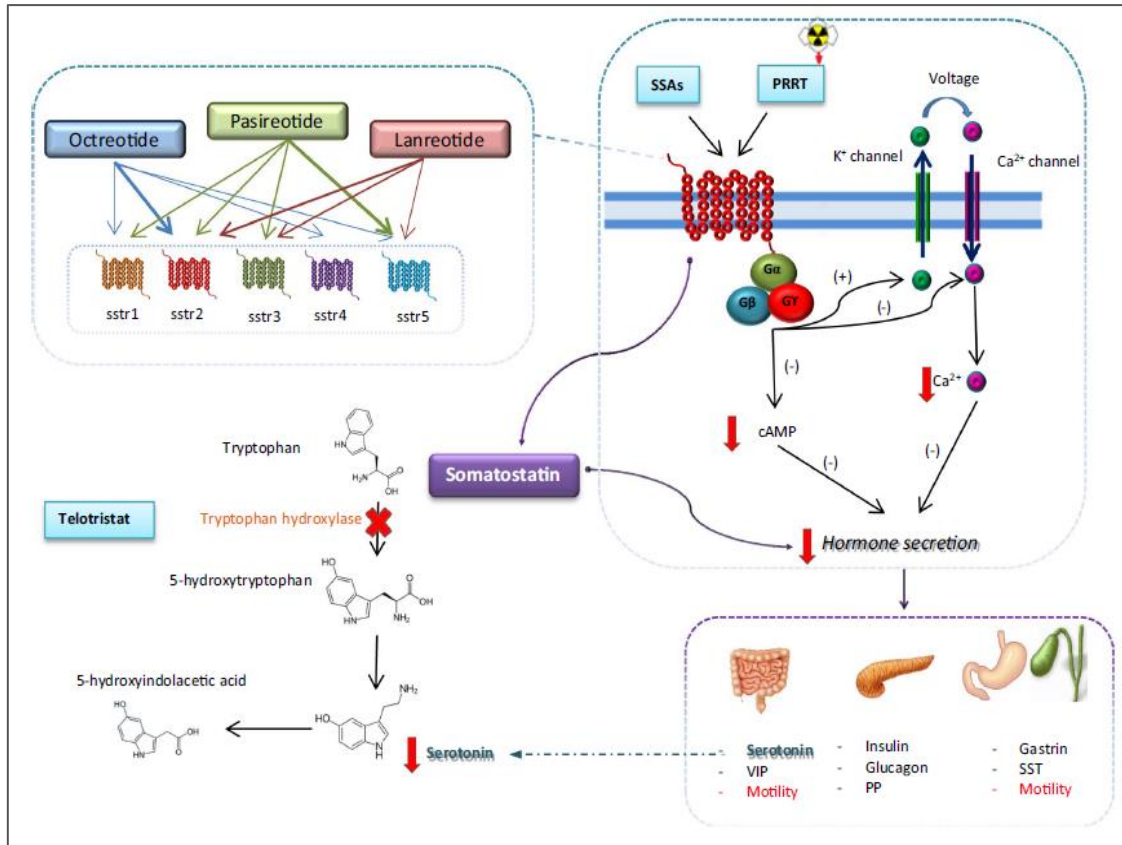
Τα NENs λεπτού εντέρου, ή αλλιώς καρκινοειδείς όγκοι όπως είχαν περιγραφεί από τον Oberdorfer το 1907, προέρχονται από τα σεροτονινοπαραγωγά εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και εμφανίζουν συχνότητα περίπου 0.81 περιστατικά/100000/έτος. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν μη ειδική συμπτωματολογία (κοιλιακό άλγος ή απώλεια βάρους), ενώ 20-30% των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις αναπτύσσουν καρκινοειδές σύνδρομο. Πιο σπάνια, μπορεί να παρατηρηθούν επιπλοκές λόγω της μεσεντερικής ίνωσης ή της καρδιακής νόσου από το καρκινοειδές, ενώ η καρκινοειδική κρίση μπορεί να αποτελέσει μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, στην οποία η αιμοδυναμική αστάθεια, ο βρογχόσπασμος και το υπέρμετρο flushing πρέπει να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν άμεσα. Διάφορες απεικονιστικές τεχνικές, όπως CT, MRI, ενδοσκοπικές τεχνικές, OctreoScan και <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT μπορεί να συμβάλλουν καταλυτικά στον εντοπισμό της πρωτοπαθούς εστίας και τυχόν μεταστάσεων. Τέλος, η CgA ορού και το 5-HIAA ούρων αποτελούν χρήσιμους δείκτες για τη διάγνωση και το follow-up αυτών των ασθενών.

Τα NENs λεπτού εντέρου είναι μικροί, συχνά πολλαπλοί όγκοι με μεγάλη τάση να δίνουν μεταστάσεις, καθώς το 80-90% των ασθενών εμφανίζουν ηπατικές μεταστάσεις ήδη από την πρωτοδιάγνωση. Ωστόσο, παρά την κακοήθη συμπεριφορά τους, οι περισσότεροι από αυτούς ανήκουν ιστοπαθολογικά στην ομάδα G1. Έτσι, όλοι οι ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως υποψήφιοι για θεραπευτική εκτομή. Χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου και των περιοχικών λεμφαδένων, καθώς και του μεσεντερίου, οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση αυτών των ασθενών. Λόγω της συχνής πολυεστιακότητας αυτών των όγκων, πλήρης προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος και εκτενής διεγχειρητική ψηλάφηση είναι απαραίτητα για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών χειρουργικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η παρουσία δεσμοπλαστικής αντίδρασης γύρω από κεντρικά αγγεία μπορεί να εμποδίσει την πλήρη εκτομή του όγκου. Όσον αφορά τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, χειρουργική αντιμετώπιση θα πρέπει να αναζητείται σε όλους τους ασθενείς, είτε με στόχο τη θεραπεία, όταν αυτό είναι εφικτό, είτε παρηγορητικά, ώστε να μειωθεί το φορτίο του όγκου και να περιοριστεί τυχόν ορμονική συμπτωματολογία. Ωστόσο, πρόσφατη αναδρομική μελέτη, που περιλάμβανε 363 ασυμπτωματικούς ασθενείς με NENs λεπτού εντέρου σταδίου IV, έδειξε ότι η προφυλακτική τοπική χειρουργική επέμβαση δεν οδήγησε σε σημαντικό κλινικό όφελος στην επιβίωση, ενώ, αντίθετα, καθυστέρηση του χειρουργείου συσχετίστηκε με λιγότερες επανεπεμβάσεις για εντερική απόφραξη. Τοπικές θεραπευτικές τεχνικές μείωσης του φορτίου του όγκου, όπως HAE, SIRT και η ακτινοθεραπεία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά για την αντιμετώπιση του καρκινοειδούς συνδρόμου ή για τη θεραπεία μη λειτουργικών μεταστατικών όγκων με νόσο

περιορισμένη στο ήπαρ. Προ- και περιεχειρητική θεραπεία με ενδοφλέβια οκτρεοτίδη απαιτείται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ή σε άλλες ελάσσονες επεμβάσεις, ώστε να προληφθεί η εμφάνιση καρκινοειδούς κρίσης(119).

Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, τα SSAs (octreotide, lanreotide) αποτελούν αποτελεσματικά μέσα όχι μόνο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λειτουργικούς όγκους, αλλά και ως αντινεοπλασματική αγωγή σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου. Έτσι, τα SSAs προτείνονται ως 1<sup>ης</sup> γραμμής συστηματική θεραπεία για την πρόληψη ή την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου. Παρότι δεν έχει καθιερωθεί, η χρήση των SSAs γενικά προτιμάται σε όγκους με ki-67 έως 10%, ενώ ασθενείς με πιο περιορισμένο φορτίο όγκου φαίνεται να έχουν καλύτερη ανταπόκριση. Παραμένει ωστόσο αμφιλεγόμενο αν τα SSAs θα πρέπει να χορηγούνται εξ αρχής από τη διάγνωση ή μετά την εμφάνιση προόδου νόσου, σε απουσία λειτουργικού συνδρόμου. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των SSAs περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και χολολιθίαση. Σε περιπτώσεις ανθεκτικού καρκινοειδούς συνδρόμου, πέραν της χρήσης άλλων θεραπευτικών επιλογών, αύξηση της δόσης των SSAs μπορεί να δοκιμασθεί. Τέλος, ένα νεότερο συνθετικό ανάλογο, η πασιρεοτίδη, με υψηλή συγγένεια για όλους τους SSTRs εκτός του SSTR4, έχει φανεί πως είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ελέγχου με την οκτρεοτίδη μακράς δράσης (octreotide long-acting release -LAR) (Εικόνα 44).

Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) αποτελεί 2<sup>ης</sup> γραμμής επιλογή, χρησιμοποιούμενη ως add-on θεραπεία στα SSAs για την αντιμετώπιση του ανθεκτικού καρκινοειδούς συνδρόμου. Μπορεί επίσης να δοκιμασθεί ως αντινεοπλασματική αγωγή για τον έλεγχο ανάπτυξης του όγκου. Ωστόσο, λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, η IFN-α δεν είναι καλώς ανεκτή από μεγάλη μερίδα των ασθενών. Η τελοτριστατή (Telotristat etiprate) αποτελεί έναν από του στόματος αναστολέα του ενζύμου της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης, το οποίο καταλύει τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη. Σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες, η τελοτριστατή έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα διαρροιών, μειωμένα επίπεδα 5-HIAA ούρων και βελτίωση του flushing, όταν χορηγείται σε ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων, παρά τη θεραπεία με SSAs. Επιπρόσθετα, αύξηση του βάρους παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τελοτριστατής που έχουν καταγραφεί, το κοιλιακό άλγος, η ναυτία και ήπια κατάθλιψη αποτελούν τις πιο συχνές. Συνολικά, η τελοτριστατή μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις καρκινοειδούς συνδρόμου ανθεκτικού στα SSAs. Παράλληλα, έχει προταθεί ότι η μείωση των επιπέδων σεροτονίνης μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη περιτοναϊκής και βαλβιδικής ίνωσης, κάτι που όμως πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω (Εικόνα 45)(73).



Εικόνα 44 : Οι σύγχρονα διαθέσιμες θεραπείες για τον έλεγχο των συμπτωμάτων από τις εκκρινόμενες ορμόνες σε ασθενείς με NENs. Τα βραχείας και μακράς δράσης, καθώς και τα ραδιοσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης προσδένονται σε κυτταρικούς υποδοχείς, μειώνοντας την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cyclic adenosine monophosphate -cAMP) και τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου και αναστέλλουν την απελευθέρωση ορμονών. Επίσης, η σωματοστατίνη επηρεάζει την έκκριση ορμονών καθώς και την κινητικότητα ολόκληρου του γαστρεντερικού σωλήνα. Η έκκριση σεροτονίνης μπορεί επίσης να περιοριστεί με την τελοτριστατή, η οποία αναστέλλει το ένζυμο, υδροξυλάση της τρυπτοφάνης.

Η PRRT αποτελεί μία ακόμη θεραπευτική επιλογή για τα SSTR-θετικά NENs λεπτού εντέρου, που χρησιμοποιείται ως 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία μετά την αποτυχία των SSAs. Η πρόσφατη μελέτη NETTER-1 ανέδειξε σημαντική επιμήκυνση της ολικής και χωρίς πρόοδο νόσου επιβίωσης, μετά τη θεραπεία με <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, σε σύγκριση με ασθενείς όπου χορηγήθηκε μόνο αυξημένη δόση octreotide LAR. Επιπρόσθετα, σε ακόμη πιο πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με αρνητικό FDG-PET/CT εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στην PRRT, σε σύγκριση με ασθενείς με θετικό FDG-PET/CT. Έτσι, μία προσέγγιση «διπλού ιχνηθέτη», στην οποία αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς τόσο η έκφραση των SSTR όσο και ο μεταβολισμός γλυκόζης, μπορεί να οδηγήσει σε μία πιο εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών με πρόοδο νόσου, καθώς ασθενείς με πιο επιθετικούς, FDG (+) όγκους μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από το συνδυασμό της PRRT με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως η capecitabine, που φαίνεται πως έχουν ραδιοευσθητοποιητικές ιδιότητες.

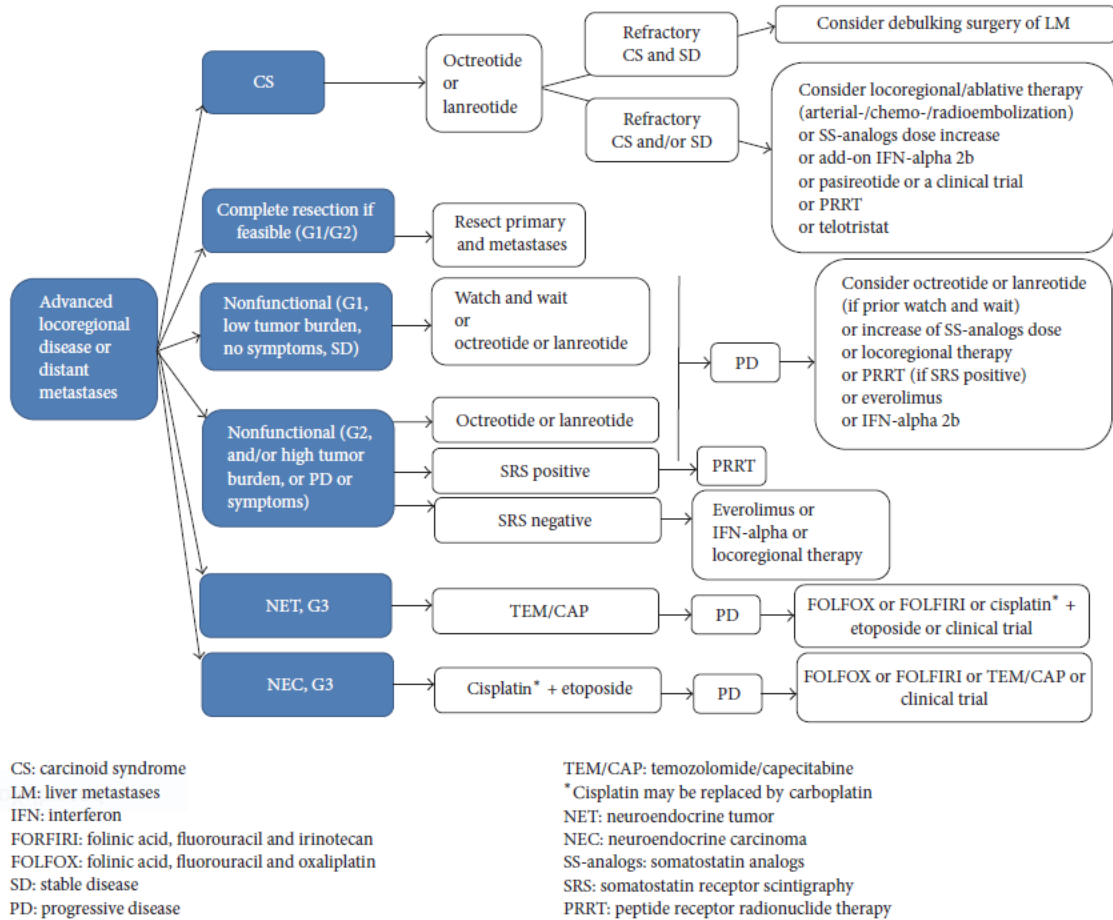
Η μοριακά στοχευμένη θεραπεία με everolimus γενικά προτείνεται ως 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής για τα προχωρημένα NENs λεπτού εντέρου, μετά από αποτυχία των SSAs ή της PRRT. Ωστόσο, το

everolimus έχει συσχετιστεί με συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως στοματίτιδα, δυσανεξία στη γλυκόζη ή διαβήτη και πνευμονίτιδα, που μπορεί να περιορίσουν τη χρήση του. Η χρήση άλλων στοχευμένων θεραπειών όπως το sunitinib και bevacizumab δοκιμάζονται σε εν εξελίξει κλινικές έρευνες. Η συστηματική χημειοθεραπεία δεν προτείνεται γενικά σε καλώς διαφοροποιημένα NENs λεπτού εντέρου. Ωστόσο, ύφεση της νόσου έχει παρατηρηθεί σε πτωχώς διαφοροποιημένα. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα ενός βασισμένου στην τεμοζολομίδη (temozolomide) χημειοθεραπευτικού σχήματος σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς που εμφάνισαν σχετικά πρώιμη πρόοδο νόσου ή παρουσιάζουν εκτεταμένο φορτίο όγκου ή σχετικά υψηλά επίπεδα ki-67. Τέλος, μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο και εκτεταμένη νόσο του ήπατος, ανθεκτική σε συνδυαστική θεραπεία με SSAs, IFN-α, PRRT ή άλλες περιοχικές θεραπείες (Εικόνα 45)(120).

Η καρδιακή νόσος του καρκινοειδούς μπορεί να αναπτυχθεί σε περίπου 60% των ασθενών με NENs και καρκινοειδές σύνδρομο, προσβάλλοντας κατά κύριο λόγο τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Θεραπευτικά, τα SSAs και άλλες μέθοδοι μείωσης του φορτίου του όγκου μπορεί να περιορίσουν την απελευθέρωση αγγειοδραστικών παραγόντων και κατ' επέκταση την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Η τελοτριστατή μπορεί να αποτελέσει μία υποσχόμενη επιλογή είτε θεραπευτικά είτε προληπτικά για τους ασθενείς με καρδιακή νόσο του καρκινοειδούς. Επιπρόσθετα, γενικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως τα διουρητικά αγκύλης και ο περιορισμός υγρών και άλατος μπορεί να περιορίσουν τα συμπτώματα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η οριστική θεραπεία της νόσου είναι η χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας, η οποία αν πραγματοποιηθεί έγκαιρα σχετίζεται και με χαμηλή περιεγχειρητική θνησιμότητα. Εάν η χειρουργική αντικατάσταση δεν είναι δυνατή, η βαλβιδοπλαστική μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή στη στένωση τριγλώχινας ή πνευμονικής βαλβίδας, με ωστόσο βραχυπρόθεσμο κλινικό όφελος.

Τέλος, όσον αφορά την παρακολούθηση των ασθενών με NENs λεπτού εντέρου, ασθενείς με G1/G2 όγκους που υποβλήθηκαν σε πλήρη αφαίρεση του όγκου θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά 6-12 μήνες, με επίπεδα CgA και 5-HIAA, καθώς και με συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους. Σε ασθενείς με G3 όγκους ή με μεταστατική νόσο, απαιτείται πιο εντατικό follow-up. Η πρόγνωση των NENs του λεπτού εντέρου εξαρτάται σημαντικά από το grading και τη σταδιοποίηση κατά TNM. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, η 5ετής επιβίωση φτάνει το 80-100%, ενώ σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου κυμαίνεται στο 35-80%. Η μέση συνολική επιβίωση σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αντικατάσταση βαλβίδας ποικίλει από 6-11 έτη(119).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



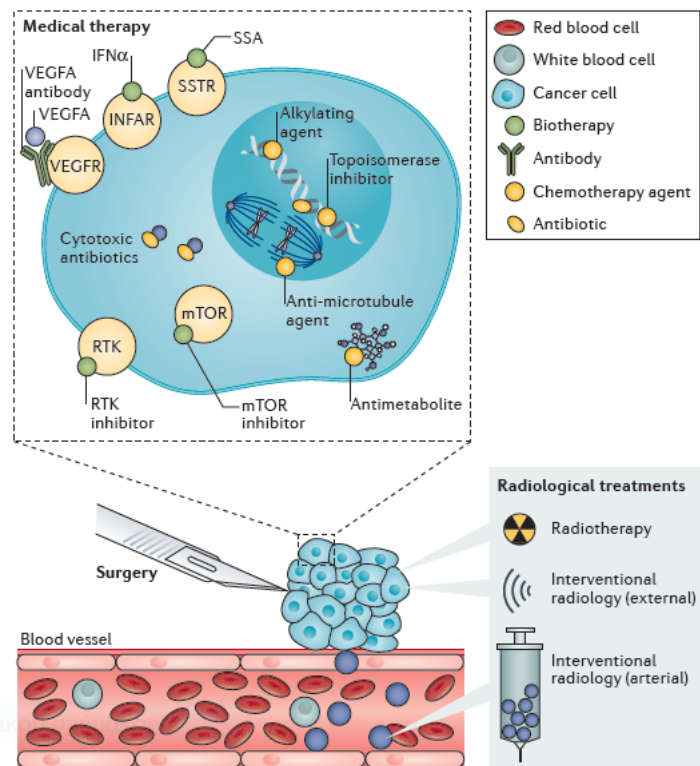
Εικόνα 45: Προτεινόμενος αλγόριθμος φαρμακευτικής αντιμετώπισης των NENs λεπτού εντέρου, βάσει των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων.

**NENs παγκρέατος**

Τα NENs παγκρέατος είναι νεοπλάσματα με αυξανόμενη επίπτωση, που αντιπροσωπεύουν λιγότερο από 10% των παγκρεατικών όγκων και περίπου 10% όλων των NENs. Περίπου 60-90% των παγκρεατικών NENs είναι μη λειτουργικοί, ενώ 10% αυτών εμφανίζεται στα πλαίσια κάποιου κληρονομικού συνδρόμου. Τα λειτουργικά NENs περιλαμβάνουν τα γαστρινώματα (σύνδρομο Zollinger-Ellison), τα ινσουλινώματα, τα VIPώματα, τα γλυκαγονόματα και τα σωματοστατινώματα, ενώ πιο σπάνια παγκρεατικά NENs που σχετίζονται με σύνδρομο Cushing ή καρκινωειδές σύνδρομο έχουν αναφερθεί. Περίπου σε 60-70% των ασθενών παρατηρούνται ηπατικές μεταστάσεις από την 1οδιάγνωση. Ο εντοπισμός των παγκρεατικών NENs μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολος στην κλινική πράξη, ιδίως σε περιπτώσεις συνδρόμου MEN1, όπου τα παγκρεατικά NENs είναι συχνά μικρά και πολλαπλά. Μία πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η MRI και το EUS κατέχουν συμπληρωματικό ρόλο στον εντοπισμό των παγκρεατικών NENs σε ασθενείς με MEN1, αφού και οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι μπορεί να χάσουν ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών. Το <sup>68</sup>Ga-

SSA PET/CT θεωρείται η πιο ευαίσθητη μέθοδος για τον εντοπισμό και τη σταδιοποίηση των παγκρεατικών NENs.

Σήμερα, έχουμε στη διάθεσή μας διάφορες θεραπευτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των παγκρεατικών NENs (Εικόνα 46), όπως η χειρουργική εξαίρεση, οι μοριακά στοχευμένες θεραπείες, η χημειοθεραπεία, καθώς και η ακτινοθεραπεία και η PRRT. Η θεραπευτική αντιμετώπιση που θα ακολουθηθεί σε κάθε ασθενή εξαρτάται και εξαρτάται από μία σειρά παραμέτρων, όπως αναφέραμε παραπάνω στον Πίνακα 24(124).



Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με σποραδικά γαστρινώματα, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, καθώς και των περιοχικών λεμφαδένων με στόχο την ίαση θα πρέπει να αποτελεί το βασικό στόχο. Αντίθετα, σε ασθενείς με

Εικόνα 46 : Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με NENs παγκρέατος, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική εξαίρεση, διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων και της αύξησης του όγκου, καθώς και άλλες προσεγγίσεις που βασίζονται στην ακτινοθεραπεία και στις εφαρμογές της επεμβατικής ακτινολογίας. IFNAR, interferon  $\alpha/\beta$  receptor; mTOR, mechanistic target of rapamycin; RTK, receptor tyrosine kinase; SSA, somatostatin analogue; SSTR, somatostatin receptor; VEGFA, vascular endothelial growth factor A; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

σχετιζόμενα με MEN1 γαστρινώματα, ο ρόλος του χειρουργείου παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς τα γαστρινώματα είναι συνήθως πολλαπλά, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται σχεδόν σε καμία περίπτωση πλήρης εκτομή του όγκου. Έτσι, στα περισσότερα κέντρα ακολουθείται συντηρητική αντιμετώπιση των MEN1 γαστρινωμάτων. Εξαίρεση αποτελούν παγκρεατικοί όγκοι > 2εκ, καθώς τότε ο κίνδυνος μεταστάσεων είναι αυξημένος και η πρόγνωση πολύ χειρότερη. Τα PPIs είναι η θεραπεία εκλογής για τον έλεγχο της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος στους ασθενείς με γαστρίνωμα. Τα επίπεδα μαγνησίου και B12 θα πρέπει να παρακολουθούνται, καθώς υπομαγνησιαιμία και έλλειψη B12 μπορεί να παρατηρηθεί. Συχνά, σε ασθενείς με γαστρίνωμα που θεραπεύτηκαν χειρουργικά, η γαστρική υπερέκκριση μπορεί να επιμένει, λόγω διαταραχής των



εντεροχρωμαφινικών κυττάρων. Φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να προτείνεται και σε αυτούς τους ασθενείς, σε μικρότερες βέβαια δόσεις.

Χειρουργική αντιμετώπιση με στόχο την ίαση προτείνεται επίσης σε όλους τους ασθενείς με ινσουλίνωμα, καθώς οι όγκοι αυτοί είναι σπάνια κακοήθεις (10%) και υψηλά ποσοστά ίασης (98-100%) μπορούν να επιτευχθούν. Επειδή τα ινσουλινώματα είναι κατά κανόνα μικροί όγκοι, ο προεγχειρητικός εντοπισμός τους με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους (CT/MRI) μπορεί να είναι δύσκολος. Το EUS, το <sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT ή το PET/CT με ραδιοσημασμένο αγωνιστή GLP-1 μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά σε τέτοιες περιπτώσεις. Ταυτόχρονα, επεμβατικές τεχνικές, όπως η εκλεκτική ενδαρτηριακή διέγερση με ασβέστιο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις MEN1 συνδρόμου και πολλαπλών παγκρεατικών NENs. Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί επίσης τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με ινσουλίνωμα και σύνδρομο MEN1. Ποικίλει από απλή εκπαρηκτική του όγκου έως περιφερική/μερική παγκρεατεκτομή ή εκτομή των μακροσκοπικών όγκων με εκπαρηκτική των λοιπών όγκων στο υπόλοιπο παγκρεατικό παρέγχυμα. Πριν από το χειρουργείο, συχνά γεύματα ή θεραπεία με διαζοξίδη μπορεί να χρειαστεί για έλεγχο της υπερινσουλιναϊμίας. Περίπου 30-50% των ασθενών, ανταποκρίνονται επίσης στα SSAs, αλλά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, καθώς σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να επιδεινώσουν την υπογλυκαιμία λόγω αναστολής της έκκρισης των αντιρροπιστικών ορμονών. Επιπρόσθετα, σύγχρονες μελέτες, έχουν δείξει ότι το everolimus μπορεί να αποτελέσει ένα μέσο βελτίωσης των υπογλυκαιμιών, κυρίως σε περιπτώσεις κακόηθους ινσουλινώματος, ενώ έχει αναφερθεί περίπτωση αντιμετώπισης των υπογλυκαιμιών και με το sunitinib. Τέλος, χημειοεμβολισμός ή PRRT (σε SRS+ περιπτώσεις) μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν(119).

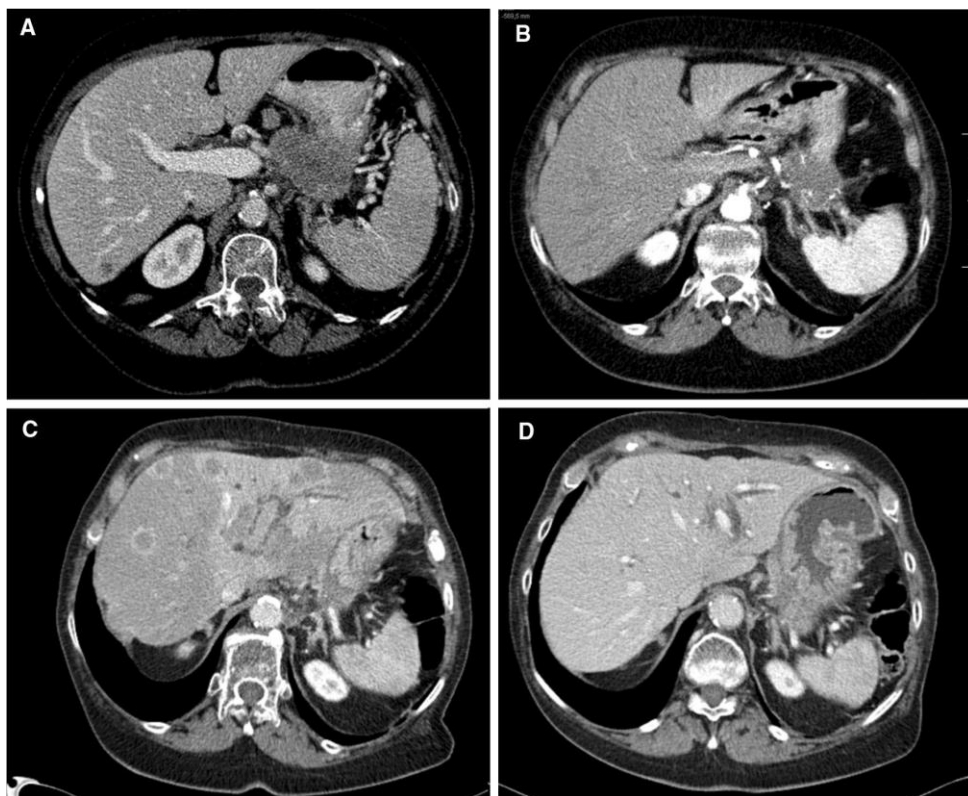
Η αντιμετώπιση των μικρών, ασυμπτωματικών, μη λειτουργικών παγκρεατικών NENs παραμένει πιο αμφιλεγόμενη. Αυξημένα ποσοστά μεταστάσεων παρατηρούνται, καθώς αυξάνει το μέγεθος του όγκου. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τις ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης. Στα περισσότερα κέντρα, προτείνεται χειρουργική εξαίρεση των όγκων με μέγεθος μεγαλύτερο των 2 εκ. Για παγκρεατικά NENs  $\leq 2$  εκ, είτε σποραδικά είτε στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1, συνήθως δεν προτείνεται χειρουργείο, καθώς οι όγκοι αυτοί δεν μεταβάλλονται σημαντικά κατά το follow-up. Ωστόσο, περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για να επιβεβαιώσουν την ασφάλεια αυτής της προσέγγισης. Εκπαρηκτική ή περιοχική εκτομή των όγκων θα πρέπει να προτιμώνται καθώς οι εκτεταμένες παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομές σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ανάπτυξη ΣΔ, στεατόρροια και γαστρεντερικά συμπτώματα. Η αντιμετώπιση των σποραδικών παγκρεατικών NENs είναι σε γενικές γραμμές πιο ξεκάθαρη και διέπεται από τους ίδιους κανόνες αντιμετώπισης των NENs λεπτού εντέρου. Σε G1 ή G2 παγκρεατικά NENs, η

χειρουργική εξαίρεση θα πρέπει πάντα να αναζητείται, με στόχο την ίαση, ακόμα και σε περιπτώσεις λεμφαδενικών ή ηπατικών μεταστάσεων. Χειρουργικές επεμβάσεις μείωσης του φορτίου όγκου επίσης αποτελούν εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με αρρυθμιστά ορμονικά συμπτώματα ή σε περιπτώσεις μη λειτουργικών όγκων που παραμένουν σταθεροί για ένα διάστημα 6 μηνών και προκαλούν συμπτώματα από το φορτίο του όγκου. Συνολικά, η πιθανότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης θα πρέπει να αξιολογείται ακόμα και σε περιπτώσεις μεταστατικών G3 παγκρεατικών NECs, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να συμβάλλει σε αυξημένη επιβίωση(118).

Η θεραπεία με SSAs προτείνεται ως 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία για έλεγχο της αύξησης του όγκου σε ασθενείς με σταθερή ή με εξελισσόμενη νόσο, σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs αβέβαιης συμπεριφοράς και κατά προτίμηση σε όγκους με ki-67 έως 10%. Παρότι η αντνεοπλασματική δράση χαρακτηρίζει όλα τα SSAs, η λανρεοτίδη (lanreotide Autogel) προτιμάται στα NENs παγκρέατος, λόγω της γνωστής μελέτης CLARINET. Επιπρόσθετα, αν και υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν πρέπει η έναρξη των SSAs να πραγματοποιηθεί κατά τη διάγνωση ή μετά την εμφάνιση προόδου νόσου, τα περισσότερα κέντρα ξεκινούν τα SSAs κατά τη διάγνωση, λόγω της σχετικά πιο επιθετικής συμπεριφοράς αυτών των NENs, σε σύγκριση με τα NENs λεπτού εντέρου. Αυξημένο φορτίο όγκου ή εκτεταμένη νόσος αποτελούν παράγοντες που ενισχύουν την πρώιμη έναρξη των SSAs. Οι μοριακά στοχευμένες θεραπείες, everolimus και sunitinib, προτείνονται σε G1 ή G2 NENs παγκρέατος που εμφανίζουν πρόοδο νόσου, μετά από αποτυχία των SSAs ή μετά από χημειοθεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ως 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία όταν τα SSAs δεν είναι διαθέσιμα και η συστηματική χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή. Προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών για πιθανές τοξικότητες είναι απαραίτητη. Συστηματική χημειοθεραπεία προτείνεται σε ασθενείς με G1 ή G2 NENs παγκρέατος που εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο φορτίο όγκου ή σημαντική πρόοδο νόσου σε διάστημα < 6-12 μηνών, καθώς και σε G3 NENs. Ο συνδυασμός στρεπτοζοσίνης/5-φθοριοουρακίλης (STZ/5-FU), καθώς και η τεμοζολομίδη σε συνδυασμό με capecitabine ή ως μονοθεραπεία αποτελούν δύο σχήματα που έχουν ένδειξη σε παγκρεατικά NENs G1, G2 και G3. Στα G3 NECs, χημειοθεραπευτικά σχήματα βασισμένα στην πλατίνα (cisplatin) θεωρούνται θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, ενώ επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα σχήματα FOLFOX (Folinic acid - Fluorouracil – Oxaliplatin) και FOLFIRI (Folinic acid - Fluorouracil – Irinotecan) ως 2<sup>ης</sup> γραμμής(119).

Η PRRT μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs, χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει κάποια σαφής ένδειξη για τη χρήση της. Προτείνεται σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs, στα οποία έχουν αποτύχει οι στοχευμένες θεραπείες ή η χημειοθεραπεία, με συχνά θετικά

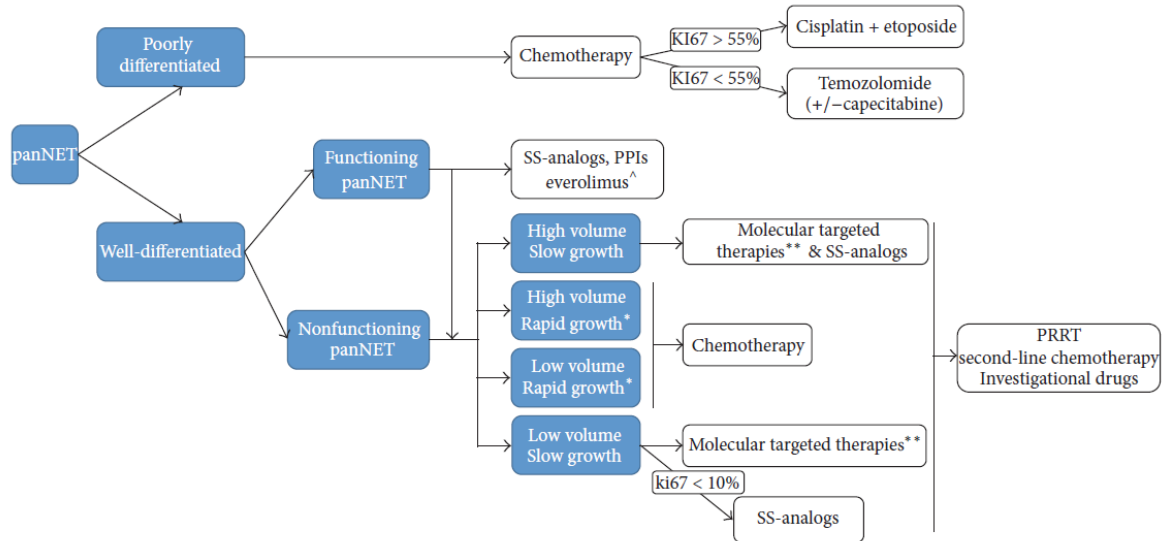
αποτελέσματα (εικόνα 47)(73). Επιπρόσθετα, τοπικές θεραπείες με ΗΑΕ, SIRT ή ακτινοθεραπεία μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιηθούν, όταν η νόσος είναι περιορισμένη στο ήπαρ. Η παρακολούθηση των ασθενών με G1/G2 όγκους πραγματοποιείται κάθε 3-9 μήνες και περιλαμβάνει μέτρηση βιοχημικών δεικτών και συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους. Απεικόνιση με SRS θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 χρόνια ή σε υποψία υποτροπής ή προόδου νόσου. Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών με NENs παγκρέατος εκτιμάται στους 38 μήνες, ενώ το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης είναι 38%. Η παρουσία μεταστάσεων καθώς και ο βαθμός διαφοροποίησης είναι οι σημαντικότεροι παράμετροι που καθορίζουν την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών(119).



Εικόνα 47: Εφαρμογή της PRRT σε ασθενή με NEN παγκρέατος. Στον ασθενή αυτό, η CT (εικόνα A) απεικονίζει παγκρεατικό NEN G2 με λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις (τμήμα VI). Υπεβλήθη σε 4 κύκλους PRRT (συνολική δόση 30 Gbq), οδηγώντας σε σημαντική μείωση της πρωτοπαθούς εστίας (εικόνα B). Μετά από 6 χρόνια μερικής ανταπόκρισης και σταθερής νόσου, παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους του 1οπαθούς όγκου, σε συνδυασμό με νέες μεταστάσεις σε ήπαρ και μεσεντέριο (εικόνα C). Λόγω της αρχικής καλής ανταπόκρισης, ο ασθενής υπεβλήθη και πάλι σε 2 κύκλους PRRT, με αποτέλεσμα νέα μείωση του μεγέθους της 1οπαθούς και των ηπατικών μεταστατικών εστιών. Εικόνες από ασθενή του Κέντρου ENETS Center of Excellence Erasmus MC, Rotterdam.

Στην Εικόνα 48, παρουσιάζεται ένας προτεινόμενος αλγόριθμος της φαρμακευτικής (μη χειρουργικής) αντιμετώπισης των παγκρεατικών NENs, βάσει των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων(120).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



panNET: pancreatic neuroendocrine tumor  
 SS-analogs: somatostatin analogs  
 PPIs: proton-pump inhibitors  
 PRRT: peptide receptor radionuclide therapy  
 NEC: neuroendocrine carcinoma

^ For insulinomas  
 \* Cytoreductive techniques  
 \*\* Consider tumor bulk and Ki67 value, with SS-analogs & also consider SS-analogs alone or in combination with molecular targeted therapies

Εικόνα 48 : Προτεινόμενος αλγόριθμος φαρμακευτικής αντιμετώπισης των NENs παγκρέατος, βάσει των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων.

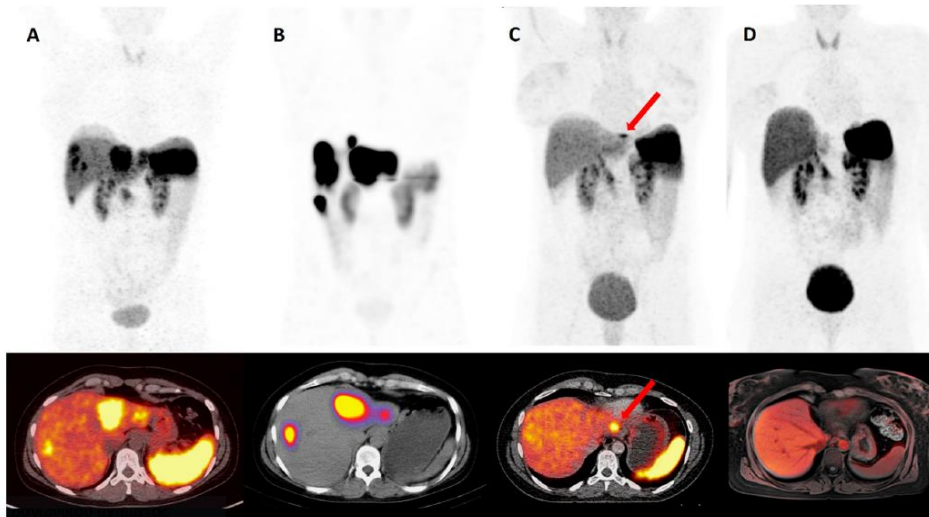
### NENs κόλου και ορθού

Η συχνότητα των NENs του κόλου και του ορθού φαίνεται ότι συνεχώς αυξάνει, υπολογιζόμενη περίπου στα 0.2 και 0.86 περιστατικά/100000 για εκείνα του κόλου και του ορθού, αντίστοιχα. Τα NENs του κόλου θεωρούνται επιθετικά νεοπλασμάτα και συχνά μεταστατικά κατά τη διάγνωση, ενώ του ορθού είναι συνήθως χαμηλού-ενδιάμεσου grading και σχετίζονται με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης.

Στα NENs του κόλου, η θεραπευτική προσέγγιση προσομοιάζει με εκείνη των κλασικών αδενοκαρκινωμάτων, με διενέργεια περιφερικών κολεκτομών και εκτεταμένων λεμφαδενικών καθαρισμών. Ωστόσο, όγκοι < 2 εκ θα μπορούσαν να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά ή με EMR. Σε ορισμένες περιπτώσεις, χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας είναι απαραίτητη ακόμα και επί παρουσία μεταστάσεων, προκειμένου να αποφευχθεί εντερική απόφραξη. Στα NENs του ορθού, όγκοι < 1 εκ σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο μεταστάσεων και μπορούν να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά. Το EUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθορισθεί το βάθος της διήθησης, ενώ η MRI πυέλου μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση των περιοχικών λεμφαδένων. Όγκοι με μέγεθος 1-2 εκ παρουσιάζουν κίνδυνο μεταστάσεων της τάξης του 10-15%. Παρά την έλλειψη ισχυρών αποδείξεων, προτείνεται σε αυτούς τους ασθενείς τοπική εκτομή του όγκου, ιδίως εάν ο αριθμός μιτώσεων είναι χαμηλός και δεν παρατηρείται διήθηση της μυϊκής

στιβάδας του εντερικού τοιχώματος. Τέλος, τα NENs ορθού > 2 εκ συνήθως έχουν ήδη διηθήσει τη μυϊκή στιβάδα και χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό μεταστάσεων, με αποτέλεσμα να προτείνεται αντιμετώπιση ανάλογη με του αδενοκαρκινώματος, ιδίως αν υπάρχει υψηλό grading και λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη χρήση των SSAs στα μεταστατικά NENs του κόλου και του ορθού, με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις καρκινοειδούς συνδρόμου. Όπως κατέδειξε η μελέτη RADIANT-2, ο συνδυασμός SSAs και everolimus μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου σε G1 και G2 όγκους, σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν μόνο SSAs. Σε μεταστατικά G1 και G2 NENs, χημειοθεραπεία ή PRRT μπορούν να αξιολογηθούν ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές (Εικόνα 49), ενώ σε G3 NECs η χημειοθεραπεία αποτελεί τη μοναδική ενδεδειγμένη επιλογή. Η παρακολούθηση των ασθενών με NENs κόλου και ορθού ποικίλει ανάλογα το grading και το μέγεθος του όγκου. Κατά κανόνα, συχνό follow-up είναι απαραίτητο σε όλα τα NENs > 2 εκ, το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση βιοχημικών δεικτών, απεικόνιση και ενδοσκόπηση τον 1<sup>ο</sup> χρόνο. Για μικρότερους όγκους, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες παρακολούθησης. Σε περιπτώσεις όγκων με κακούς προγνωστικούς δείκτες (πχ G3 grading, λεμφαδενική διήθηση, διήθηση μυϊκού τοιχώματος) θα πρέπει να εξατομικεύεται το πλάνο του follow-up(119, 125).



Εικόνα 49 : Γυναίκα 38 ετών με NEN G3 ορθού (ki-67=25%), με ηπατικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις. <sup>68</sup>Ga-DOTATAOC-PET/CT διενεργήθη προ (εικόνα A) και μετά τη θεραπεία με PRRT. Η εικόνα B ελήφθη μετά από 1 κύκλο PRRT, ενώ η εικόνα C μετά από 3 κύκλους, όπου παρατηρείται μόνο μία εναπομείνασα ηπατική εστία (κόκκινο βέλος). Η ασθενής στη συνέχεια υπεβλήθη σε ριζική λαπαροσκοπική εκτομή της ηπατικής μετάστασης και έκτοτε η νόσος παραμένει σταθερή (εικόνα D).

#### NENs σκωληκοειδούς απόφυσης

Τα NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης αποτελούν τα συχνότερα νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς απόφυσης, που ανευρίσκονται συνήθως τυχαία κατά τη διάρκεια σκωληκοειδεκτομής. Παρότι σε γενικές γραμμές ακολουθούν καλοήγη πορεία, περίπου 49% αυτών εμφανίζει λεμφαδενικές και 9% απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ο κίνδυνος απομακρυσμένων μεταστάσεων σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου και είναι σημαντικά αυξημένος όταν το μέγεθός τους ξεπερνά τα 2 εκ. Όγκοι < 1 εκ που έχουν εξαιρεθεί πλήρως δεν απαιτούν περαιτέρω follow-up, ενώ σε όγκους μεγίστης διαμέτρου 1-2 εκ απαιτείται απεικονιστική διερεύνηση για τον αποκλεισμό τοπικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σε NENs > 2 εκ ή με παρουσία αγγειακής διήθησης ή διήθησης του μεσεντεριδίου, CT/MRI καθώς και OctreoScan ή <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET συστήνονται να διενεργηθούν.

Η βασική θεραπευτική προσέγγιση των NENs σκωληκοειδούς απόφυσης είναι χειρουργική και περιλαμβάνει την απλή σκωληκοειδεκτομή ή τη δεξιά ημικολεκτομή. Καλά διαφοροποιημένοι όγκοι, μεγίστης διαμέτρου 2 εκ, με ελεύθερα χειρουργικά όρια και χωρίς αγγειακή διήθηση ή διήθηση του μεσεντεριδίου μπορούν να θεραπευθούν με απλή σκωληκοειδεκτομή. Ωστόσο, ασθενείς με όγκους με θετικά ή άγνωστα εγχειρητικά όρια, διήθηση του μεσεντεριδίου (>3 mm) ή αγγειακή διήθηση, G2 ή G3 και όλοι με διάμετρο > 2 εκ θα πρέπει περαιτέρω να υποβληθούν σε ΔΕ ημικολεκτομή. Η συνολική 5ετής επιβίωση των NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι 100% για όγκους πρώιμου σταδίου, αλλά μειώνεται σημαντικά (12-28%) επί παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων(126).

### **NENs πνεύμονα**

Τα NENs πνεύμονα αποτελούν μία ομάδα νεοπλασμάτων, με σημαντική ετερογένεια, περιλαμβάνοντας από καλώς διαφοροποιημένους όγκους έως πτωχώς διαφοροποιημένα μικροκυτταρικά καρκινώματα. Η συχνότητα τους υπολογίζεται στα 1.57 περιστατικά/100000 ανθρώπους, ενώ πάνω από 40% των όγκων ανευρίσκεται τυχαία στην ακτινογραφία θώρακος.

Η μοναδική θεραπευτική επιλογή που μπορεί να φέρει ίαση στα NENs πνεύμονα είναι η χειρουργική εκτομή. Πλήρης ανατομική εξαίρεση του όγκου, σε συνδυασμό με λεμφαδενικό καθαρισμό αποτελεί την καλύτερη επιλογή σε ασθενείς με περιφερικούς όγκους, ενώ αντίθετα σε κεντρικούς, χειρουργικές τεχνικές διατήρησης του πνευμονικού παρεγχύματος θα πρέπει να προτιμώνται από τις πνευμονεκτομές. Μετά από ολική εξαίρεση, δεν υπάρχουν οδηγίες για επικουρική θεραπεία, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες. Τοπική υποτροπή της νόσου μπορεί να προκύψει ακόμη και 10 χρόνια μετά, με την επανάληψη του χειρουργείου να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Χειρουργική αντιμετώπιση δεν προτείνεται στα LCNEC και SCNEC, λόγω των συχνών

τοπικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, αν και σε μερικές περιπτώσεις LCNEC πρώιμου σταδίου μπορεί να παρατείνει την επιβίωση. Σε παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, η πιθανότητα του χειρουργείου μπορεί να αξιολογηθεί μόνο για έλεγχο συμπτωμάτων σε περίπτωση λειτουργικών όγκων, σε τυπικά ή άτυπα καρκινοειδή.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, δεν υπάρχουν αρκετές έρευνες και αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη θεραπεία των προχωρημένων NENs πνεύμονα, με τις περισσότερες συστάσεις να εξάγονται από μελέτες των GEP-NENs. Τα SSAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντινεοπλασματική αγωγή σε ασθενείς με όγκους χαμηλού δείκτη πολλαπλασιασμού, χαμηλό φορτίο όγκου και θετική απεικόνιση με SRS, βάσει νεότερων προοπτικών και αναδρομικών μελετών που συμπεριέλαβαν NENs πνεύμονα. Η μελέτη RADIANT 2 ανέδειξε το ξεκάθαρο όφελος του everolimus έναντι placebo σε ασθενείς με λειτουργικά NENs, μεταξύ των οποίων και πνεύμονα, ενώ η μελέτη RADIANT 4 κατέγραψε αύξηση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σε μία ομάδα πνευμονικών NENs που έλαβαν everolimus. Τέλος, η πρόσφατη μελέτη LUNA κατέδειξε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό everolimus και pasireotide. Συνολικά, η επικουρική φαρμακευτική θεραπεία στα προχωρημένα, μη λειτουργικά NENs του πνεύμονα φαίνεται πως αποτελεί μία συνετή θεραπευτική επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς.

Όσον αφορά τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, διάφοροι συνδυασμοί έχουν δοκιμασθεί στην κλινική πράξη. Η temozolomide ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την capecitabine έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ, άλλες επιλογές για πιο επιθετικούς όγκους αποτελούν οι streptozotocin/5-fluorouracil και cisplatin/etoposide. Τέλος, τα δεδομένα για τη θέση της PRRT στη θεραπεία των NENs του πνεύμονα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή σε συγκεκριμένους ασθενείς με τυπικό ή άτυπο καρκινοειδές και ισχυρή έκφραση των SSTR.

Όσον αφορά τον έλεγχο συμπτωμάτων σε λειτουργικούς όγκους, τα SSAs αποτελούν το gold standard για τη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την αντιμετώπιση του εκτόπου συνδρόμου Cushing. Άλλες θεραπευτικές επιλογές για το σύνδρομο Cushing αποτελούν οι κετοконаζόλη, μετυραπόνη, μιφεπριστόνη και ετομιδάτη, ενώ αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή μπορεί να διενεργηθεί σε ανθεκτικές, απειλητικές για τη ζωή περιπτώσεις. Τοπικές θεραπείες με PRRT ή IFN- $\alpha$  μπορούν επίσης να βοηθήσουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

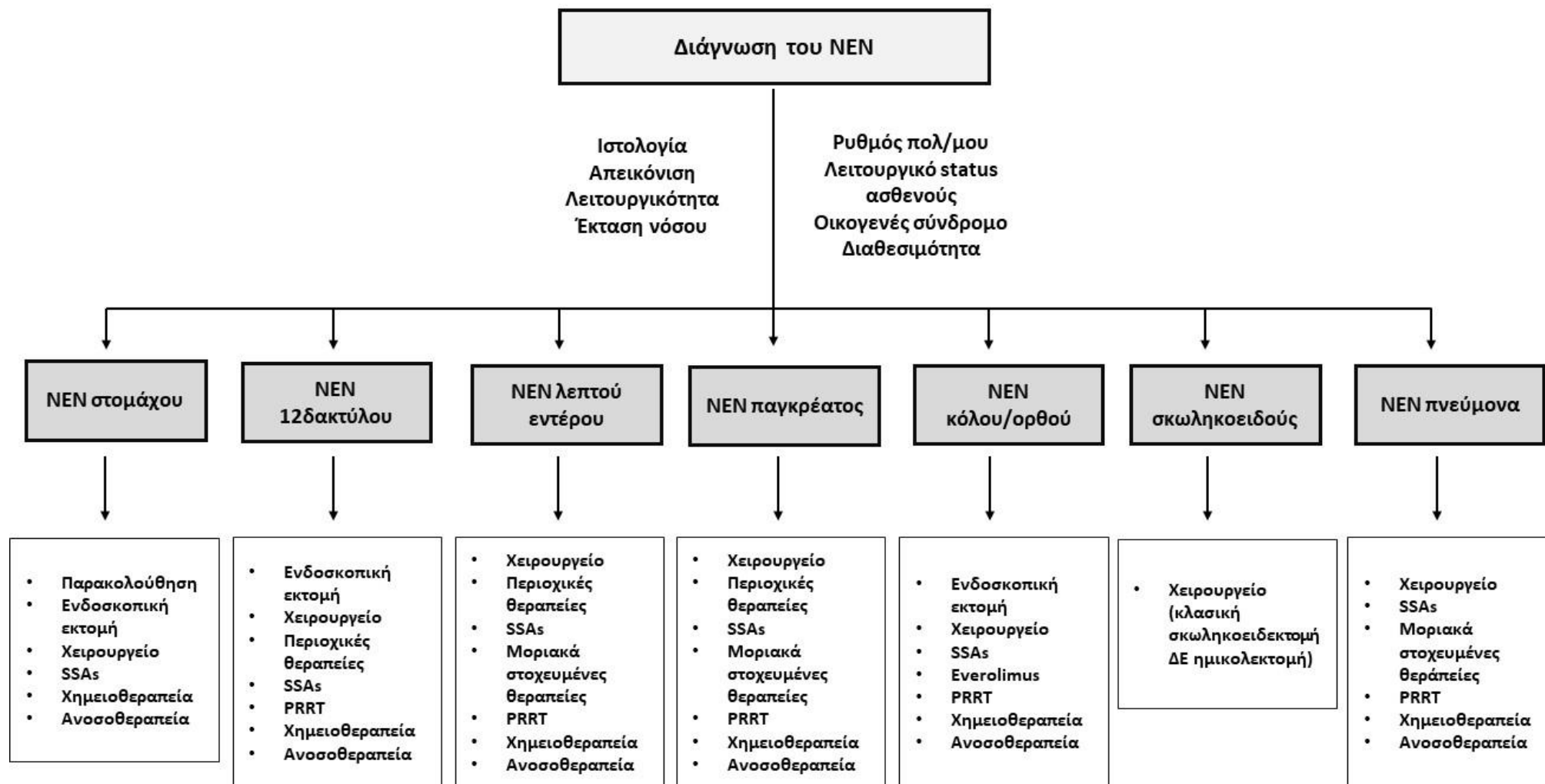
Η πρόγνωση των ασθενών με NENs πνεύμονα ποικίλει σημαντικά, μεταξύ των τυπικών και άτυπων καρκινοειδών. Πιο συγκεκριμένα, στα τυπικά καρκινοειδή η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 82-100%, ενώ στα άτυπα 18-74%. Για τα LCNEC και SCNEC, η πρόγνωση είναι πτωχή και ο συνδυασμός χημειο- και ακτινοθεραπείας αποτελεί τη συνηθέστερη θεραπευτική στρατηγική(127).

#### **ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΝs**

Συνολικά, σε όλους τους ασθενείς με NENs, η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει σημαντικών παραμέτρων, όπως η παρουσία συμπτωμάτων, ο τύπος του όγκου, το φορτίο της νόσου, η παρουσία οικογενούς συνδρόμου, καθώς και το λειτουργικό status και οι προτιμήσεις του κάθε ασθενούς, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τις πιθανές τοξικότητες που μπορούν να επιφέρουν. Οι παραδοσιακές θεραπευτικές επιλογές, όπως το χειρουργείο, τα SSAs και η χημειοθεραπεία, έχουν σήμερα περαιτέρω ενισχυθεί από τις μοριακά στοχευμένες θεραπείες και την PRRT (Εικόνα 50). Ταυτόχρονα, γίνεται μεγάλη επιστημονική προσπάθεια για τη βελτιστοποίηση της ογκολογικής θεραπείας αυτών των ασθενών, με τη διεξαγωγή ποικίλων κλινικών ερευνών, που λαμβάνουν υπόψη τόσο το μοριακό υπόβαθρο όσο και την κυτταρική βιολογία των NENs. Συγκεκριμένα, πρόσφατα οι σύγχρονοι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες, οι αναστολείς των σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors), που έχουν φέρει επανάσταση στην ογκολογία, δοκιμάστηκαν σε ασθενείς με NENs. Εξ όσων γνωρίζουμε έως τώρα, η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται πως είναι μεγαλύτερη σε NENs υψηλού grading που εμφανίζουν μεγαλύτερη φλεγμονώδη διήθηση. Ωστόσο, αναμένονται τα τελικά αποτελέσματα, προκειμένου να φτάσουμε σε πιο σαφή συμπεράσματα(75).

Σε κάθε περίπτωση, η διεπιστημονική προσέγγιση αποτελεί το κλειδί για την βέλτιστη και ορθότερη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, η οποία σε συνδυασμό με τη σύγχρονη πρόοδο στην κατανόηση της παθογένειας των NENs μπορεί να οδηγήσει και να εφαρμόσει στην πράξη την εξατομικευμένη ιατρική.





Εικόνα 50 : Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση των ασθενών με NENs.

## Δ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Three horizontal lines of varying lengths and positions, stacked vertically, serving as a decorative element below the section header.

## I. ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

Από την εισαγωγή – γενικό μέρος της παρούσας μελέτης, καθίσταται σαφές ότι τα NENs αποτελούν μία ετερογενή ομάδα όγκων, με ποικίλη βιολογική κλινική συμπεριφορά, οι οποίοι, παρότι αντιπροσωπεύουν μόλις 1-2% του συνόλου των νεοπλασιών, εμφανίζουν διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα. Πέραν τούτου και παρά την πεποίθηση που επικρατούσε έως τώρα ότι οι όγκοι αυτοί έχουνε βραδεία εξέλιξη, πλέον είναι βέβαιο ότι, αν όχι όλοι, οι περισσότεροι από αυτούς ακολουθούν μια αποκλειστικά κακοήθη πορεία.

Σαν αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω παραγόντων, η συστηματική μελέτη της φυσικής τους πορείας κρίνεται πλέον επιτακτική και άμεση ανάγκη, σε παγκόσμιο επίπεδο. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1 του Γενικού Μέρους, η επιδημιολογική μελέτη των NENs παρουσίαζε διαχρονικά σημαντικές δυσκολίες και εμπόδια, λόγω της σπανιότητας αυτών των όγκων, της ιδιόμορφης βιολογικής τους συμπεριφοράς, αλλά και των ποικίλων συστημάτων ονοματολογίας ή κατηγοριοποίησης αυτών των νεοπλασμάτων που διαμορφώθηκαν με το πέρασμα των χρόνων. Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες ανά τον κόσμο έχουν προσπαθήσει να αποτυπώσουν την επιδημιολογία αυτών των νεοπλασμάτων (βλέπε Πίνακα 2). Παρά το αυξημένο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και την πληθώρα επιδημιολογικών ερευνών (τα τελευταία 15 έτη ο αριθμός των επιστημονικών δημοσιεύσεων σχετικά με τα NENs έχει αυξηθεί κατά 60%), οι επιδημιολογικές έρευνες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία στην παρούσα φάση δεν είναι αρκετές για να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Ενδεικτικό αυτού είναι η αδιαμφισβήτητα ανοδική τάση, με βπλάσια σχεδόν αύξηση σε σύγκριση με το 1973, της ετήσιας συχνότητας των NENs, που εντοπίστηκε στην πιο πρόσφατη μελέτη της SEER στις ΗΠΑ (30). Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορες παραμέτρους, όπως η ευρύτερη χρήση των ενδοσκοπήσεων ή άλλων διαγνωστικών εξετάσεων για διάφορες ενδείξεις, η βελτίωση της ευαισθησίας των διαφόρων διαγνωστικών μέσων, η βελτίωση των συστημάτων ταξινόμησης και ιστολογικής αξιολόγησης των NENs, αλλά και το αυξημένο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Ωστόσο, οι υπάρχουσες επιδημιολογικές έρευνες δεν είναι αρκετές ώστε να μας επιτρέψουν να αξιολογήσουμε τι ποσοστό της αυξημένης συχνότητας των NENs είναι πραγματική και τι ποσοστό οφείλεται σε αυξημένη ανίχνευση τους λόγω της αυξημένης ευαισθητοποίησης των ιατρών και της ευαισθησίας των ακτινολογικών μέσων(34).

Όσον αφορά την Ελλάδα, παρότι τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση των κλινικών μελετών των ασθενών με NENs, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για ακόμη περισσότερες, ώστε, μέσω αυτών, να μπορέσουμε να αποτυπώσουμε καλύτερα τη συχνότητα αυτών των νεοπλασμάτων στον Ελλαδικό χώρο, να αναλύσουμε τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά τους, αλλά και να αξιολογήσουμε τη βιολογική τους συμπεριφορά.

Επιπρόσθετα, πέραν της ιδιαίτερης επιδημιολογίας και βιολογικής τους πορείας, δεν υπάρχουν αρκετές αξιόπιστες κλινικές ή βιοχημικές παράμετροι, οι οποίες θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τους κλινικούς ιατρούς για τη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με NENs(79). Με την πάροδο των ετών, όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος της διατριβής, μία ποικιλία γενικών αλλά και πιο εξειδικευμένων βιοδεικτών έχει αναπτυχθεί για τη διάγνωση και το follow-up αυτών των ασθενών. Από αυτούς, η CgA έχει εδραιωθεί ως ένας από τους κυριότερους σχετιζόμενους με τα NENs κυκλοφορούντες βιοδείκτες, αφού μελέτες έχουν αναδείξει τη διαγνωστική, προβλεπτική και προγνωστική της αξία σε αυτή την ομάδα των ασθενών, λόγω της σχεδόν καθολικής της έκκρισης από το σύνολο των νευροενδοκρινών κυττάρων που συνεχίζεται και μετά την κακοήγη εξαλλαγή των κυττάρων. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί που συχνά περιορίζουν την αξία και τη χρήση της(105, 128, 129).

Πληθώρα βιβλιογραφικών εργασιών έχει καταδείξει τον ρόλο της φλεγμονής ως ένα κρίσιμο παθογενετικό μηχανισμό της ογκογένεσης σε διάφορους τύπους καρκίνου. Ειδικότερα, το μικροπεριβάλλον του όγκου, το οποίο διαμορφώνεται από την παρουσία των κυττάρων φλεγμονής, επιδρά καταλυτικά στη νεοπλασματική διαδικασία, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων(130). Έτσι, έχει φανεί ότι διάφοροι δείκτες φλεγμονής, όπως η C-reactive protein (CRP), όχι απλά είναι σημαντικά αυξημένοι σε κακοήθεις όγκους, αλλά ότι εμφανίζουν και προγνωστική σημασία(131, 132).

Πρόσφατα ευρήματα μελετών καταδεικνύουν ότι ο ρόλος της φλεγμονής μπορεί να είναι εξίσου καταλυτικός και στην ογκογένεση των NENs, με διάφορες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες να εμπλέκονται στην παθογένεια τους. Επιπρόσθετα, μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single-nucleotide polymorphisms - SNPs) σε γονίδια κυτταροκινών, που τροποποιούν τον έλεγχο της έκφρασης και της λειτουργίας τους, έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με NENs και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τους. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα διαφόρων κυτοκινών στο πλάσμα έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με NENs, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όσον αφορά την κλινική τους σημασία. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη των Berkovic et al, η ιντερλευκίνη 2 (IL-2) φάνηκε ότι όχι μόνο συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NENs, αλλά και αποτελούσε πιο ευαίσθητο δείκτη για τη διάγνωση των NENs, όταν συγκρίθηκε με άλλους κλασικούς βιοδείκτες, όπως η CgA και το 5-HIAA(133). Όπως γίνεται φανερό, οι δείκτες φλεγμονής ενδεχομένως εμπλέκονται σημαντικά στην παθογένεια των NENs, και σε συνδυασμό με άλλους βιοχημικούς δείκτες, όπως η CgA, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες στην παρακολούθηση των ασθενών με NENs(134).

#### **ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η επιστημονική αυτή διατριβή αποτελεί μια επιδημιολογική μελέτη ασθενών με νευροενδοκρινή νεοπλάσματα, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν σε εξειδικευμένα, πολυδύναμα ιατρεία. Στόχος της μελέτης είναι η ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NENs, καθώς επίσης και η συσχέτιση διαφόρων βιοχημικών και ιστολογικών παραμέτρων με την κλινική τους πορεία, με απώτερο στόχο τη σκιαγράφηση των παραγόντων που μπορούν να την επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη CgA, η κλινική χρησιμότητα της οποίας συναξιολογείται με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία και το φύλο, διαμορφώνοντας ένα αθροιστικό μοντέλο πιθανοτήτων, το οποίο θα μπορούσε να συμβάλλει στην έγκαιρη και ακριβή αναγνώριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο μεταστάσεων. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψιν τον καλά τεκμηριωμένο ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία της ογκογένεσης, πρόσθετος στόχος της παρούσας διατριβής είναι να αξιολογήσει τον προγνωστικό ρόλο των δεικτών φλεγμονής στην κλινική πορεία των NENs.

## II. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

---

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που επισκέφτηκαν το εξειδικευμένο, πολυδύναμο «Ιατρείο Νευροενδοκρινών Όγκων» της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΘΑ «Σωτηρία», από τον Σεπτέμβριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2014. Όλοι οι ασθενείς ήταν ενήλικες (>18 ετών) και Καυκάσιας προέλευσης, που ήδη έπασχαν ή πρωτοδιαγνώστηκαν με NENs.

Σε κάθε τακτική τους επίσκεψη, ελήφθη αναλυτικό ιατρικό ιστορικό, με ανασκόπηση των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, ενώ ταυτόχρονα υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική εξέταση. Συνολικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά, εργαστηριακά, απεικονιστικά και ιστολογικά δεδομένα ελήφθησαν από κάθε ασθενή, μεταξύ των οποίων ηλικία, φύλο, ατομικό αναμνηστικό, εστία του πρωτοπαθούς όγκου, grading και σταδιοποίηση του όγκου, παρουσία-απουσία περιοχικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά τη διάγνωση, ορμονική δραστηριότητα, συμπτωματολογία, διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπευτικές παρεμβάσεις που διενεργήθηκαν. Ως ημερομηνία διάγνωσης ορίστηκε η ημερομηνία της ιστολογικής διάγνωσης. Έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης ελήφθη από κάθε συμμετέχοντα, μετά από αναλυτική επεξήγηση της φύσης και του σκοπού αυτής της μελέτης.

Οι πρωτοπαθείς εστίες των NENs που περιγράφηκαν στη μελέτη είναι: στομάχι, δωδεκαδάκτυλο, λεπτό έντερο, σκωληκοειδής απόφυση, παχύ έντερο, ορθό, πάγκρεας, βρόγχοι και πνεύμονες, άλλη και άγνωστη πρωτοπαθής εστία. Σπάνιες πρωτοπαθείς εστίες των NENs (πχ δέρμα, μαστός, κεφαλή & τράχηλος, μεσοθωράκιο και ουροδόχος κύστη) εντάχθηκαν στην κατηγορία «άλλη» πρωτοπαθής εστία, λόγω του περιορισμένου αριθμού τους, ενώ περιστατικά, όπου δεν ήταν δυνατή η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας συμπεριλήφθηκαν στην κατηγορία «άγνωστη».

Περιστατικά με SCLC και LCLC, φαιοχρωμοκύττωμα/παραγαγγλίωμα και με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αποκλείστηκαν, καθότι αντιπροσωπεύουν βιολογικά διακριτές νόσους.

Το grading των NENs πραγματοποιήθηκε με βάση τα κριτήρια κατά WHO 2010, ενώ το staging βάσει των κριτηρίων AJCC/UICC 2009. NENs με ki-67  $\leq 2\%$  ταξινομήθηκαν ως G1 όγκοι, με ki-67 3-20% ως G2 και με ki-67  $>20\%$  ως G3 όγκοι. Κατ' αναλογία, NENs με αριθμό μιτώσεων  $<2$  ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης (high power fields -HPF) ταξινομήθηκαν ως G1 όγκοι, με 2-20 μιτώσεις/10 HPF ταξινομήθηκαν ως G2 και με  $> 20$  μιτώσεις/10 HPF ως G3 όγκοι. Οι GEP-NENs ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε NETs (G1 και G2) και NECs (G3), σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO 2010. Τα αποτελέσματα των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων καθώς και η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης, περινευρικής διήθησης και λεμφαδενικών μεταστάσεων παρουσιάζεται ως θετική ή αρνητική.

Όσον αφορά την εργαστηριακή αξιολόγηση, αιμοληψίες διενεργήθηκαν στους ασθενείς, πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, όπου αυτό ήταν εφικτό. Μεταξύ του βιοχημικού ελέγχου που πραγματοποιήθηκε, καταγράφηκαν τα επίπεδα CgA, NSE, γαστρίνης και 5-HIAA ούρων 24ώρου. Σε όλους τους ασθενείς, η χρήση των PPIs απαγορεύθηκε για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την αξιολόγηση. Οι μετρήσεις της CgA και της NSE πραγματοποιήθηκαν μέσω ραδιοανοσοπροσδιορισμού (radioimmunoassay) και εκφράστηκαν σε nanograms per milliliter (ng/mL). Τα φυσιολογικά επίπεδα της CgA ήταν 19-98 ng/ml, ενώ της NSE  $<12.5$  ng/ml.

Πέραν των ανωτέρω κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών, μετρήθηκε η γενική αίματος και η CRP, με στόχο την περαιτέρω αξιολόγηση των δεικτών φλεγμονής ως πιθανούς προγνωστικούς δείκτες των NENs. Η μέτρηση της CRP διενεργήθη μέσω ραδιοανοσολογικής μεθόδου (turbidimetric immunoassay), με φυσιολογικά επίπεδα  $< 5$  mg/L.

Η έρευνα εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου ΓΝΝΘΑ « Σωτηρία».

#### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Στατιστικής Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 20 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών περιγράφονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικές αποκλίσεις (διάστημα εμπιστοσύνης CI 95%) για τις συνεχείς μεταβλητές, και ως ποσοστά και απόλυτοι αριθμοί για τις ποιοτικές μεταβλητές. Η κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε με Skewness and Kurtosis test και Shapiro-Wilks test. Η σύγκριση μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$  (Chi-square test), με

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

διόρθωση κατά Yates και χρήση του Fisher's exact test ή του McNemar's test, όπου κρινόταν απαραίτητο. Αντίστοιχα, η σύγκριση των μέσων τιμών των ποσοτικών μεταβλητών διενεργήθη μέσω του Student's t-test.

Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (multiple logistic regression analysis) πραγματοποιήθηκε για να ελεγχθεί ποιοι εργαστηριακοί δείκτες μπορούν να προβλέψουν την κλινική συμπεριφορά των NENs, αλλά και για να υπολογιστεί η πιθανότητα μεταστάσεων για διαφορετικές διαφορικές διαμορφώσεις (covariate configurations). Τα όρια (cut-off) που χρησιμοποιήθηκαν στις ποσοτικές μεταβλητές βασίστηκαν στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες, ορίστηκε ως ουδός του στατιστικά σημαντικού ευρήματος το  $p < 0.05$ .



### III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

Συνολικά, 311 ασθενείς με NENs συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, από τους οποίους 174 ήταν γυναίκες (55.9%) και 137 άνδρες (44.1%). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν  $52.77 \pm 16.7$  έτη (εύρος 26-82 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιας καταγωγής. Οικογενή σύνδρομα MEN διαπιστώθηκαν σε 10 ασθενείς (Πίνακας 26).

Η πλειοψηφία των NENs εντοπιζόταν στο γαστρεντεροπαγκρεατικό σύστημα. Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία που παρατηρήθηκε ήταν το στομάχι (23.8%, n=74), ακολουθούμενη από το πάγκρεας (19.6%, n=61) και τη σκωληκοειδής απόφυση (12.9%, n=40). Σε 31 ασθενείς (10%) η πρωτοπαθής εστία παρέμεινε άγνωστη, παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Οι πρωτοπαθείς εντοπίσεις των NENs παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 26.

#### **Έκταση νόσου**

Όσον αφορά την έκταση της νόσου, πάνω από τα μισά NENs ήταν εντοπισμένα (56%, n=144) κατά τη στιγμή της πρωτοδιάγνωσης. Παράλληλα, 18.6% των ασθενών είχε τοπικά προχωρημένη νόσο, ενώ 25.4% των NENs, περιλαμβάνοντας κυρίως NENs αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, παγκρέατος και λεπτού εντέρου, ήταν μεταστατικά κατά την πρωτοδιάγνωση (Γράφημα 1).

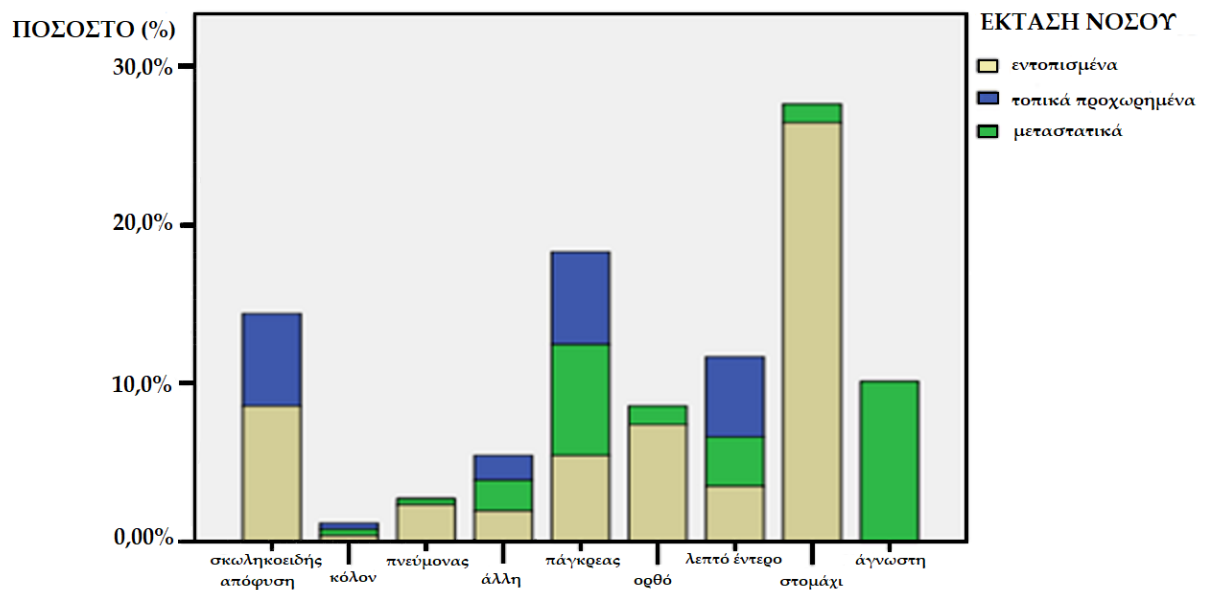
#### **Grading**

Τέλος, το grading των NENs, βάσει του δείκτη ki-67 ή του αριθμού μιτώσεων όπως υπολογίζεται από την ιστολογική τους ανάλυση, ήταν διαθέσιμο σε 107 περιπτώσεις συνολικά. Η πλειοψηφία αυτών (61%), παρουσίαζε ιστολογικά δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67  $\leq 2\%$ , ταξινομώντας τους στην κατηγορία G1. Αντίθετα, ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά με Ki-67  $> 20\%$  παρατηρήθηκε μόλις σε 6 ασθενείς, που εμφάνιζαν NENs παγκρέατος, ορθού και πιο σπάνια NENs (Γράφημα 2).

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

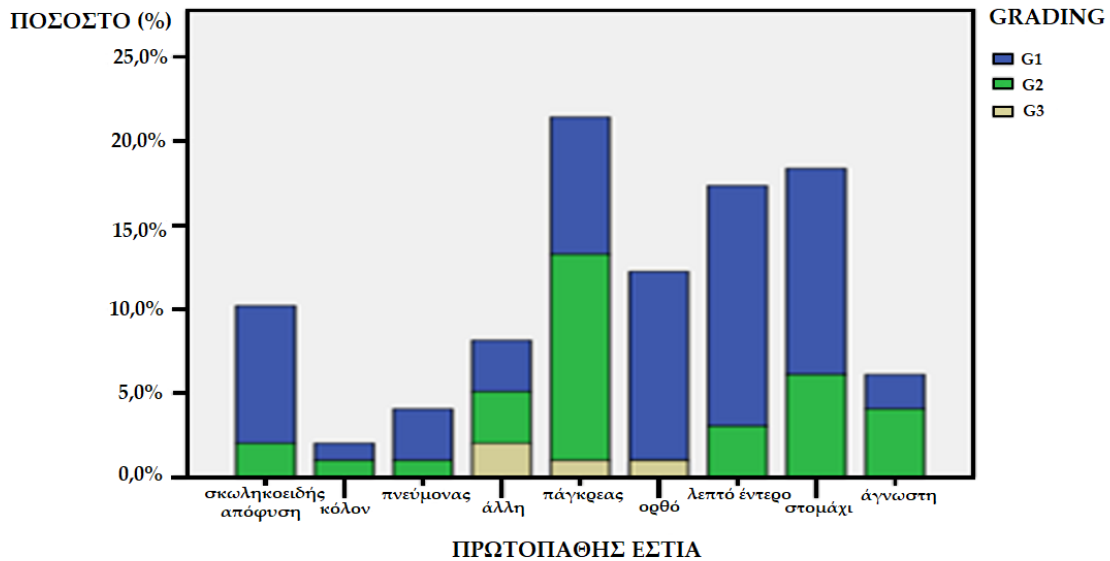
Πίνακας 26: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών του πληθυσμού. <sup>α</sup>Η κατηγορία «άλλη» περιλαμβάνει σπάνια NENs, όπως NENs μαστού, θύμου, μεσοθωρακίου, ωθήκης και κεφαλής-τραχήλου. <sup>β</sup>Η ιστολογική ανάλυση ήταν διαθέσιμη σε 107 περιπτώσεις.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά & Χαρακτηριστικά των NENs	Ασθενείς μελέτης (N=311)
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)	52.77 (± 16.7)
Φύλο, n (%)	
Γυναίκες, n (%)	174 (55.9%)
Άντρες, n (%)	137 (44.1%)
Εστία πρωτοπαθούς όγκου, n (%)	
Σκωληκοειδής απόφυση	40 (12.9%)
Κόλον	7 (2.3%)
Πνεύμονας	14 (4.5%)
Πάγκρεας	61 (19.6%)
Ορθό	25 (8%)
Λεπτό έντερο	39 (12.5%)
Στομάχι	74 (23.8%)
Άγνωστη	31 (10%)
Άλλη <sup>α</sup>	20 (6.4%)
MEN- σχετιζόμενο, n (%)	10 (3.2%)
Έκταση νόσου, n (%)	
Εντοπισμένο (localized)	144 (56.%)
Τοπικά προχωρημένο (regional)	48 (18.6%)
Μεταστατικό	65 (25.4%)
Grading (WHO 2010), n (%)	
G1	66 (21.2%)
G2	35 (11.3%)
G3	6 (1.9%)
Μη διαθέσιμο <sup>β</sup>	204 (65.6%)



Γράφημα 1: Έκταση νόσου των NENs, βάσει της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας. Τα εντοπισμένα NENs απεικονίζονται με μπλε χρώμα, ενώ τα τοπικώς προχωρημένα και τα μεταστατικά με κίτρινο και πράσινο χρώμα αντίστοιχα.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Γράφημα 2: Grading των NENs, βάσει της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας. Τα G1 NENs απεικονίζονται με μπλε χρώμα, τα G2 με πράσινο και τα G3 με μπεζ χρώμα.

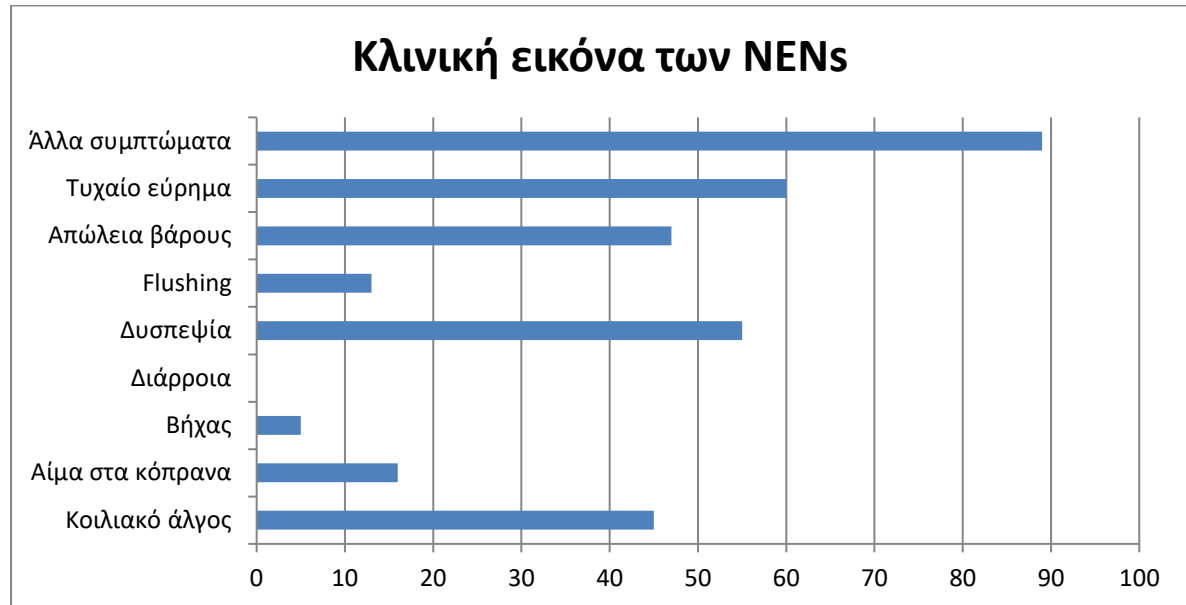
### Ο ρόλος του φύλου και της ηλικίας

Πριν προχωρήσουμε στην ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων των ασθενών, αξιολογήθηκε κατά πόσο το φύλο και η ηλικία μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την πρωτοδιάγνωση ως προβλεπτικοί παράγοντες της κλινικής πορείας των NENs. Αρχικά, όσον αφορά το φύλο, μέσω της ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης, και ελέγχοντας την επίδραση της ηλικίας και της χρωμογρανίνης Α (CgA), ανεδείχθη ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζουν μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (OR=3.376,  $p=0.04$ ). Εξίσου αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων εμφάνιζαν οι ασθενείς άνω των 50 ετών (OR = 1.15,  $p=0.036$ ). Συνολικά, η επίδραση τόσο του φύλου όσο και της ηλικίας ήταν ανεξάρτητη από εκείνη της CgA, ενώ δεν ανευρέθη συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο παραμέτρων και του grading.

### Κλινική εικόνα των NENs

Τα πιο συχνά συμπτώματα που οδήγησαν τους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια σχετίζονταν κατά κύριο λόγο με το φορτίο του όγκου και περιλάμβαναν την παρουσία δυσπεπτικών ενοχλημάτων (15.7%) και το κοιλιακό άλγος (13.7%). Συμπτώματα λόγω ορμονικής υπερέκκρισης, όπως flushing και διάρροιες, παρατηρήθηκαν σε μικρότερο βαθμό. Σε ένα αξιοσέβαστο ποσοστό ασθενών (19.29%), τα συμπτώματα απουσίαζαν και η διάγνωση του NEN αποτελούσε τυχαίο εύρημα σε μελέτες απεικόνισης που διεξήχθησαν για άλλους λόγους (Γράφημα 3). Δεδομένου ότι τα συμπτώματα των ασθενών ήταν μη ειδικά και συχνά δεν μπορούσαν να καθοδηγήσουν τη

διάγνωση, αξιολογήθηκε το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης της συμπτωματολογίας και του χρόνου διάγνωσης, όπου αυτό ήταν εφικτό. Στο σύνολο των ασθενών, αποδείχθηκε ότι, κατά μέσο όρο, η διάγνωση του NEN επιβεβαιωνόταν περίπου 10 μήνες μετά την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων, με τα NENs του λεπτού εντέρου να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη καθυστέρηση στη διάγνωση (16 μήνες).



Γράφημα 3: Η κυριότερη συμπτωματολογία των NENs. Στην υποομάδα «άλλα συμπτώματα» περιλαμβάνεται μία σειρά άτυπων συμπτωμάτων όπως ίκτερος, αναιμία, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα και δυσκοιλιότητα.

### Βιοχημική αξιολόγηση

Εργαστηριακά δεδομένα πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση ήταν διαθέσιμα σε 93 ασθενείς και περιλάμβαναν μετρήσεις της CgA, NSE, γαστρίνης και 5-HIAA ούρων 24ώρου, καθώς και της γενικής αίματος και της CRP. Από αυτούς, 57 ήταν γυναίκες (61.3%) και 36 άντρες (38.7%), με μέση ηλικία διάγνωσης τα  $57.57 \pm 14.76$  έτη (εύρος 26–82 έτη). Οι συχνότερες πρωτοπαθείς εστίες των NENs ήταν το στομάχι (38.7%, n= 36), ακολουθούμενη από το πάγκρεας (15.1%, n=14) και το λεπτό έντερο (10.8%, n=10), ενώ σε 12 ασθενείς (12.9%) δεν ήταν δυνατή η ανεύρεσή της, παρά τον εκτεταμένο απεικονιστικό έλεγχο. Σε αυτούς τους ασθενείς, μέσω της συσχέτισης διαφόρων κλασικών αλλά και νεότερων βιοχημικών παραμέτρων με την κλινική τους πορεία, διερευνήθηκε κατά πόσο οι βιοχημικοί αυτοί δείκτες θα μπορούσαν να προβλέψουν το βαθμό επιθετικότητας των NENs.

### CgA και NSE

Οι βιοχημικοί δείκτες, CgA και NSE, αξιολογήθηκαν ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες της κλινικής πορείας των NENs. Αναλυτικά, οι μέσες τιμές της CgA συγκρίθηκαν μεταξύ υπο-ομάδων των ασθενών, βάσει της έκτασης της νόσου και του grading, με τη χρήση του στατιστικού τεστ Kruskal-Willis. Φάνηκε ότι οι μέσες τιμές της CgA διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των μεταστατικών και μη μεταστατικών NENs ( $p < 0.01$ ) αλλά όχι στις υπο-ομάδες του grading ( $p = 0.415$ ). Ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν στην υποομάδα των παγκρεατικών NENs ( $n = 14$ ), στα οποία τα επίπεδα CgA συσχετίζονταν ισχυρά με την παρουσία/απουσία μεταστάσεων. Τα εντοπισμένα και τοπικά προχωρημένα NENs παγκρέατος εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα CgA, σε σύγκριση με τα μεταστατικά περιστατικά.

Επιπρόσθετα, το μοντέλο ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης, αφού ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και του grading, ανέδειξε ότι η τιμή της CgA μπορεί να προβλέψει κατά την 1ο διάγνωση αν ένα NEN είναι μεταστατικό ή όχι. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνει η CgA, τόσο πιο πιθανό είναι ο ασθενής να εμφανίζει μεταστάσεις, με σχετικό κίνδυνο 1,005 για κάθε μοναδιαία αύξηση της CgA. Αντίθετα, όταν οι παραπάνω στατιστικές δοκιμασίες εφαρμόστηκαν σε υπο-ομάδες του grading, φάνηκε ότι τα επίπεδα της CgA δεν είναι ικανά να προβλέψουν πόσο επιθετική μπορεί να είναι η συμπεριφορά ενός NEN (grading).

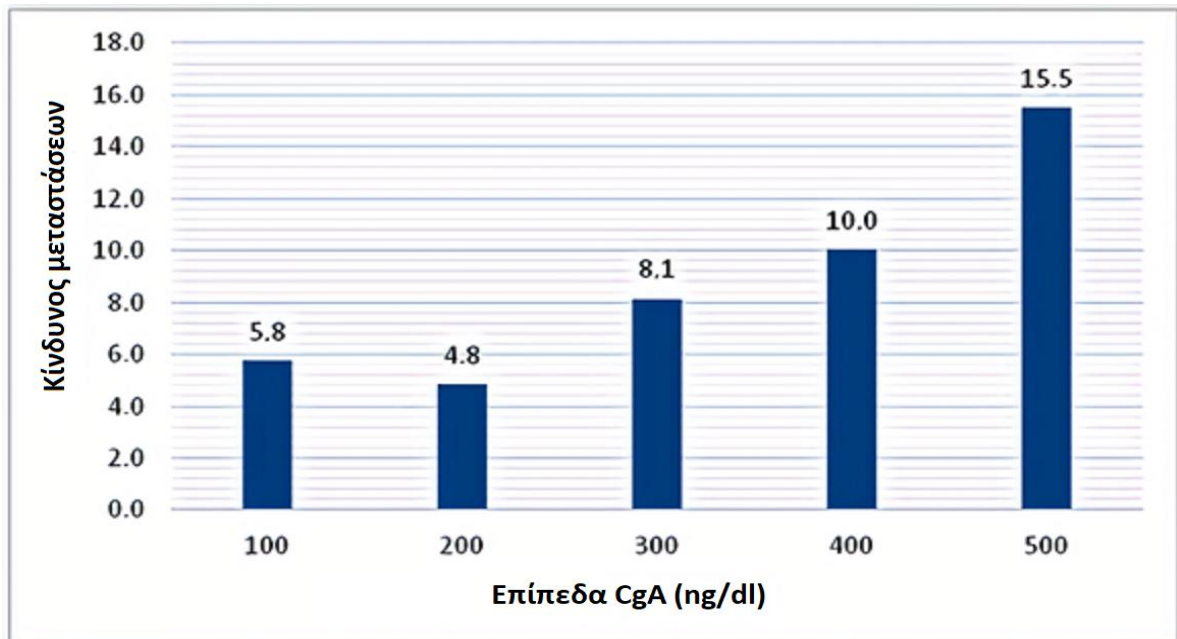
Προκειμένου να αναδειχθεί περαιτέρω και να μεγιστοποιηθεί η κλινική χρησιμότητα της προβλεπτικής ικανότητας της CgA, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά όρια (cut-off) επιπέδων CgA, ώστε να προσδιορίσουμε τον κίνδυνο μεταστάσεων, αφού ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου. Όπως καταδεικνύεται στο γράφημα 4, όταν η CgA είναι μεγαλύτερη των 200 ng/dl, οι ασθενείς έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης (OR = 4.82,  $p = 0.008$ , 95% CI: 1.5 - 7.46).

Τέλος, προκειμένου να προσδιοριστεί η αθροιστική επίδραση της ηλικίας, του φύλου και των επιπέδων της CgA στη δυνατότητα πρόβλεψης της έκτασης της νόσου ενός NEN κατά τη διάγνωση, δημιουργήσαμε ένα αθροιστικό μοντέλο πιθανοτήτων. Διαφορετικά σενάρια ασθενών, με βάση την ηλικία, το φύλο και τα επίπεδα CgA, συσχετίστηκαν με διαφορετικούς κινδύνους μεταστατικής νόσου και αποδόθηκαν σχηματικά, όπως φαίνεται στο γράφημα 5, ως ένα σταδιακά κλιμακούμενο μοντέλο, με τον χαμηλότερο κίνδυνο μεταστάσεων να παρατηρείται στις γυναίκες < 50 ετών με επίπεδα CgA < 200 ng/dl (6.5%), ενώ ο υψηλότερος σε άντρες, άνω των 50 ετών με επίπεδα CgA > 200 ng/dl (62.9%).

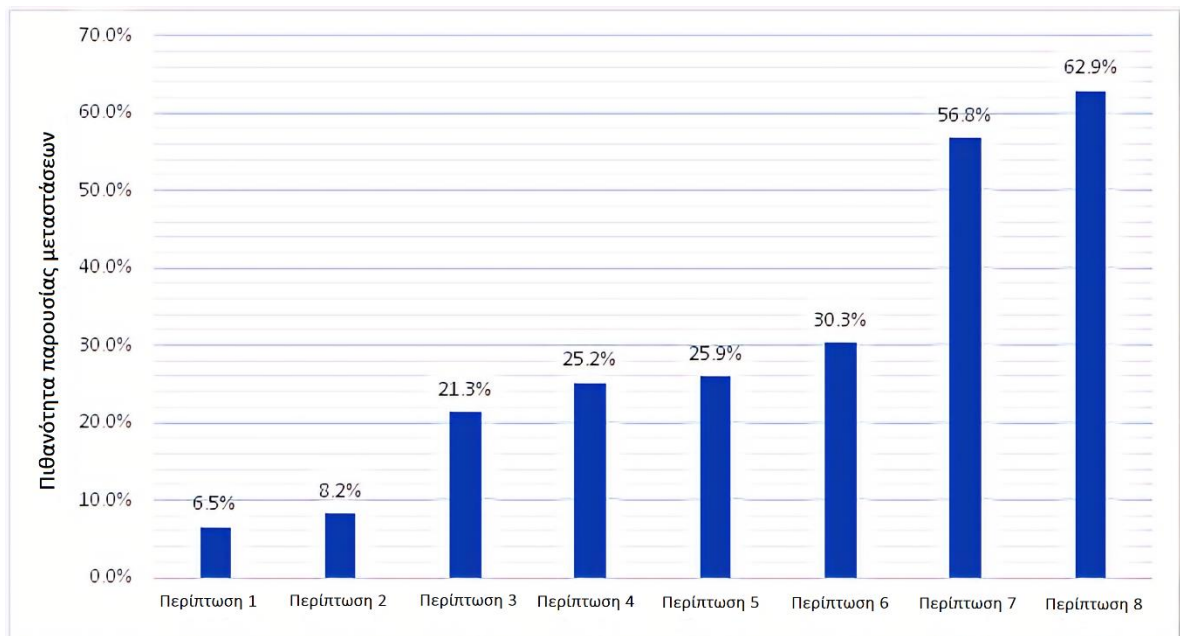
Σε αντίθεση με την CgA, ανάλογες στατιστικές δοκιμασίες για την NSE, κατέδειξαν ότι η NSE δεν μπορεί να προβλέψει ούτε την έκταση της νόσου ούτε το grading. Μέσω της στατιστικής

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

δοκιμασίας Kruskal-Willis, ανευρέθησαν παρόμοια επίπεδα NSE σε όλες τις υπο-ομάδες των ασθενών, βάσει τόσο της έκτασης νόσου όσο και του grading ( $p=0.355$  και  $p=0.287$  αντίστοιχα).



Γράφημα 4: Υπολογιζόμενος κίνδυνος μεταστάσεων (odds-ratio), βάσει διαφορετικών ορίων (cut-off) των επιπέδων της CgA, αφού ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου.



Γράφημα 5: Αθροιστικό μοντέλο πιθανότητας μεταστάσεων, συνδυάζοντας την επίδραση της ηλικίας, του φύλου και των επιπέδων της CgA, σε 8 διαφορετικά κλινικά σενάρια. Κλινική περίπτωση 1: γυναίκα <50 ετών με CgA < 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 2 : γυναίκα >50 ετών με CgA < 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 3: άντρας <50 ετών με CgA < 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 4: γυναίκα <50 ετών με CgA > 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 5: άντρας >50 ετών με CgA < 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 6 : γυναίκα >50 ετών με CgA > 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 7: άντρας < 50 ετών με CgA > 200 ng/dl, Κλινική περίπτωση 8: άντρας > 50 ετών με CgA > 200 ng/dl. Ο μικρότερος κίνδυνος καταγράφεται στις γυναίκες <50 ετών, με CgA <200 ng/dl (6.5%), ενώ ο υψηλότερος σε άνδρες >50 ετών με CgA >200 ng/dl (62.9%).

Τέλος, εστιάζοντας στην υπο-ομάδα των γαστρικών NENs, στην πλειονότητα τους ήταν εντοπισμένα, καλώς διαφοροποιημένα, με δείκτη ki-67 <2%, συχνά πολλαπλά και εντοπίζονταν κατά κύριο λόγο στο σώμα του στομάχου (66.6%), και λιγότερο συχνά στο θόλο και στο πυλωρικό άντρο. Τα μέσα επίπεδα γαστρίνης των ασθενών ήταν αυξημένα (μέσα επίπεδα γαστρίνης = 238 pg/ml), αλλά δεν φάνηκε να συσχετίζονται θετικά ούτε με τα επίπεδα της CgA, ούτε με την NSE.

#### **CRP και άλλοι δείκτες φλεγμονής**

Αξιολογήθηκε η προγνωστική χρησιμότητα των δεικτών της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, μεταξύ των οποίων της CRP και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Πιο αναλυτικά, η CRP ανευρέθη να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα CgA ( $p = 0.291$ ,  $p = 0.045$ ), ενώ φαίνεται πως σημαντική συσχέτιση υπάρχει και με την έκταση της νόσου. Ειδικότερα, καθώς αυξάνουν οι τιμές της CRP, είναι πολύ πιο πιθανό να έχουμε ένα μεταστατικό NEN, σε σύγκριση με ένα μη-μεταστατικό, με το φαινόμενο αυτό να είναι ανεξάρτητο από την επίδραση της CgA. Ο σχετικός κίνδυνος για έναν ασθενή να έχει μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης, για κάθε μοναδιαία αύξηση της CRP είναι 1.493 (OR = 1.493,  $p = 0.008$ , 95% CI: 1.1–2.05). Τέλος, σε αναλογία με τη CgA, η CRP δεν μπορεί να προβλέψει το grading ενός NEN.

Μετά την ανάλυση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (white blood count-WBC), καθώς και άλλων δεικτών όπως ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR), ο λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (platelet-to-lymphocyte ratio - PLR), ο λόγος λεμφοκυττάρων προς μονοκύτταρα (lymphocyte-to-monocyte ratio – LMR) και ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (mean platelet volume – MPV), που μελετήθηκαν σε άλλες μελέτες ασθενών με NENs της βιβλιογραφίας, δεν κατέστη δυνατός ο εντοπισμός οποιασδήποτε στατιστικά σημαντικής προγνωστικής επίδρασης ούτε στην έκταση της νόσου ούτε στο grading του όγκου (Πίνακας 27).

**Πίνακας 27:** Η προγνωστική αξία των δεικτών φλεγμονής, όσον αφορά την έκταση νόσου των NENs, εκφρασμένη ως σχετικός κίνδυνος μίας πολυπαραγοντικής ανάλυσης, αφού ελέγχθηκε η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και της CgA.

Δείκτης φλεγμονής	Μέση τιμή (±SD)	Σχετικός κίνδυνος (Relative risk ratio)	P-value
C-reactive protein (CRP) (mg/l)	6.95 ±7.57	1.493	<b>0.008</b>
Αριθμός λευκοκυττάρων (White blood count - WBC)	9743,24 ± 7172.8	1.00	0.546
Λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (Neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR)	2.67 ± 1.92	2.222	0.279

<b>Λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (Platelet-to-lymphocyte ratio - PLR)</b>	133.39 ± 113.5	1.020	0.336
<b>Λόγος λεμφοκυττάρων προς μονοκύτταρα (Lymphocyte-to-monocyte - LMR)</b>	5.66 ± 4.81	0.501	0.382
<b>Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (Mean platelet volume - MPV)</b>	10.52 ± 10.6	7.1	0.506

#### **Διαγνωστικά μέσα & θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Όσον αφορά τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στη διάγνωση των NENs, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς διενεργήθη CT (55.5%). Ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου (49.6%) και του κατώτερου πεπτικού (30.1%), καθώς και το Octreoscan (40.87%) χρησιμοποιήθηκαν επίσης πολύ συχνά για την ταυτοποίηση της τελικής διάγνωσης.

Όσον αφορά τις θεραπευτικές παρεμβάνεις, χειρουργική εξαίρεση, είτε μέσω ανοιχτού χειρουργείου είτε μέσω ενδοσκοπικών μεθόδων εφαρμόστηκε σε 257 ασθενείς, με ελεύθερα εγχειρητικά όρια να επιτυγχάνονται σε 62% αυτών. Όλα τα NENs της σκωληκοειδούς απόφυσης, του παγκρέατος και των πνευμόνων αντιμετωπίστηκαν με κλασικές χειρουργικές μεθόδους, ενώ η συντριπτική πλειονότητα των NENs στομάχου και ορθού εξαιρέθηκαν ενδοσκοπικά. Πέραν των εντοπισμένων NENs, χειρουργική προσέγγιση ακολουθήθηκε σε τοπικώς προχωρημένα και σε 14 μεταστατικά NENs. Τέλος, SSAs χορηγήθηκαν σε 74 ασθενείς, ενώ χημειοθεραπεία σε 39 ασθενείς κατά τη στιγμή της διάγνωσης.



## IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

Τα NENs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όγκων, που προέχονται από διάφορους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, αλλά εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά και μία μοναδική κλινική συμπεριφορά, που τους κάνουν να ξεχωρίζουν από τις υπόλοιπες ομάδες νεοπλασμάτων, αλλά ταυτόχρονα καθιστούν ακόμη πιο δύσκολη της επιστημονική τους μελέτη. Παρότι τα τελευταία 30 έτη οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με αυτά τα συναρπαστικά νεοπλάσματα έχουν αυξηθεί σημαντικά, τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα σχετικά με την βιολογική τους πορεία. Επιπρόσθετα, αν και ακόμη θεωρούνται σχετικά σπάνιοι όγκοι, τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συχνότητά τους συνεχώς αυξάνει. Σε μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Huguet *l et al*, όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολές της επιδημιολογίας των NENs παγκοσμίως, κατέστη σαφής η ανάγκη για περισσότερες και ακόμη πιο αξιόπιστες και καλά οργανωμένες επιδημιολογικές μελέτες των NENs, όχι μόνο λόγω της αυξανόμενης επίπτωσής τους, αλλά και λόγω των σημαντικών διαφορών και ιδιαιτεροτήτων που εντοπίζονται μεταξύ διαφόρων γεωγραφικών περιοχών, φυλών και εθνικοτήτων (34). Παράλληλα, η απουσία αξιόπιστων κλινικών ή βιοχημικών παραμέτρων, οι οποίοι θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση, τη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με NENs, δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο την επιδημιολογική και κλινική τους αξιολόγηση.

Στο πλαίσιο αυτό, σκοπός αυτής της επιστημονικής διατριβής ήταν να αναλύσει και να σκιαγραφήσει τα επιδημιολογικά, κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NENs, που επισκέφθηκαν και παρακολούθηθηκαν σε ένα εξειδικευμένο, πολυδύναμο Ιατρείο Νευροενδοκρινών Όγκων στην Ελλάδα. Μέσω αυτής της αναδρομικής επιδημιολογικής μελέτης επιχειρείται η παρουσίαση της κλινικής εμπειρίας, σχετικά με την κλινική εικόνα και την

επιδημιολογία των NENs, από μία χώρα της Νότιας Ευρώπης, με στόχο τη συλλογή ακόμη περισσότερων βιβλιογραφικών δεδομένων για τη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Επιπρόσθετα, πέραν των επιδημιολογικών πτυχών, εξίσου σημαντικός σκοπός αυτής της επιστημονικής διατριβής ήταν η συσχέτιση διαφόρων βιοχημικών και ιστολογικών παραμέτρων των NENs με την κλινική τους πορεία, με απώτερο στόχο τη σκιαγράφηση των παραγόντων που μπορούν να την επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη CgA, η κλινική χρησιμότητα της οποίας συναξιολογήθηκε με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία και το φύλο, διαμορφώνοντας ένα αθροιστικό μοντέλο πιθανοτήτων, το οποίο θα μπορούσε να συμβάλλει στην έγκαιρη και ακριβή αναγνώριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο μεταστάσεων. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψιν τον καλά τεκμηριωμένο ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία της ογκογένεσης αλλά και των τελευταίων βιβλιογραφικών ερευνών όσον αφορά πιθανούς βιοδείκτες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση και στο follow-up των ασθενών με NENs, αξιολογήθηκε στον πληθυσμό αυτής της διατριβής ο ρόλος των δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP και ο WBC, ως προγνωστικοί δείκτες της κλινικής πορείας των NENs.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, στο σύνολο των 311 ασθενών με NENs παρατηρήθηκε μία ήπια υπεροχή του γυναικείου φύλου όσον αφορά την επίπτωσή τους (55.9% γυναίκες, σε σύγκριση με 44.1% άντρες), ενώ η μέση ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν κατά την 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς έως τώρα δεν έχει αναφερθεί η επικράτηση κάποιου από τα δύο φύλα, με μικρές διαφοροποιήσεις να παρατηρούνται μεταξύ των μελετών. Πέραν του επιδημιολογικού τους χαρακτήρα στη μελέτη αυτή, το φύλο και η ηλικία των ασθενών αξιολογήθηκαν και ως προς την πιθανή προγνωστική τους αξία για την κλινική πορεία των NENs. Έτσι, φάνηκε πως τόσο το φύλο, όσο και η ηλικία έχουν κάποια προγνωστική αξία, αφού το αρσενικό φύλο και η ηλικία > 50 ετών συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας μεταστάσεων κατά τη στιγμή της διάγνωσης (OR = 3.376, p = 0.04 για το φύλο και OR = 1.15, p = 0.036 για την ηλικία). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των Jensen et al απεδείχθη κατ' αναλογία ότι η προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση και το αρσενικό φύλο αποτελούν δείκτες πτωχής πρόγνωσης των NENs(135). Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν σε μία μελέτη με GEP-NENs, όπου οι άνδρες μεγάλης ηλικίας παρουσίαζαν μικρότερα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης(136). Παρότι οι παράμετροι αυτοί μπορούν να αποτελέσουν δείκτες δυσμενών κλινικών εκβάσεων στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων (137), καταδεικνύεται στην παρούσα μελέτη ότι στα NENs μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη ως παράγοντες κινδύνου για προχωρημένη νόσο. Παράλληλα, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω, όταν συναξιολογηθούν με άλλους βιοχημικούς δείκτες, όπως η CgA, μπορούν να ενισχύσουν την προγνωστική τους ισχύ στον εντοπισμό των ασθενών με NENs που βρίσκονται σε

αυξημένο κίνδυνο για πιο εκτεταμένη νόσο και πιο επιθετική πορεία (Γράφημα 5). Όλα αυτά τα ευρήματα μπορούν να αποτελέσουν ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες στην κλινική πράξη και ενδεχομένως να συμβάλλουν στην επιλογή της ορθότερης θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών.

Όσον αφορά την πρωτοπαθή εστία των νεοπλασμάτων, η πλειοψηφία αυτών στην παρούσα μελέτη εντοπιζόταν στο γαστρεντεροπαγκρεατικό σύστημα, κάτι που παρατηρείται και σε άλλες μελέτες Ευρωπαϊκών χωρών (32, 138, 139), αλλά όχι σε Αμερικανικές, όπου τα καρκινοειδή του πνεύμονα κυριαρχούσαν (30, 140). Είναι πιθανό η συχνότητα των NENs του πνεύμονα να έχει σε ένα βαθμό υποεκτιμηθεί, καθώς πολύ συχνά μία σημαντική μερίδα αυτών καταλήγει σε ογκολογικές ή πνευμονολογικές κλινικές. Πιο αναλυτικά, το στομάχι το πάγκρεας, η σκωληκοειδής απόφυση και το λεπτό έντερο αποτελούσαν τις πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες των NENs. Τα NENs του στομάχου και του παγκρέατος αποτελούσαν τις πιο κοινές πρωτοπαθείς εστίες και σε μία ακόμη ελληνική πολυκεντρική μελέτη 246 ασθενών με NENs (141), ενώ αντίθετα σε μελέτες από τη Γερμανία και την Ιταλία, τα NENs του παγκρέατος ήταν τα συχνότερα. Τα NENs του ορθού, που αποτελούν τα συχνότερα στους Ασιατικούς πληθυσμούς (Ταϊβάν, Κίνα, Ιαπωνία), παρατηρήθηκαν σε μόλις 8% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης(142).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά την έκταση της νόσου, πάνω από τα μισά NENs ήταν εντοπισμένα κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ το 25.4% ήταν μεταστατικά και 18.6% χαρακτηρίζονταν από τοπικά προχωρημένη νόσο. Το στάδιο της νόσου ενός NEN κατά τη διάγνωση διαφέρει σημαντικά στις ποικίλες μελέτες της βιβλιογραφίας από διάφορες χώρες του κόσμου και σχετίζεται με τη σειρά των ασθενών που μελετάται κάθε φορά. Για παράδειγμα, στη μεγάλη μελέτη της Αμερικανικής SEER database, τα εντοπισμένα NENs αποτελούν επίσης τα συχνότερα, ακολουθούμενα κατά σειρά συχνότητας από τα μεταστατικά και στη συνέχεια από τα τοπικά προχωρημένα NENs, ακριβώς όπως και στην παρούσα μελέτη (30). Επιπρόσθετα, ανάλογα ευρήματα με την παρούσα διατριβή, καταγράφηκαν σε δύο ελληνικές μελέτες, όπου στο 29% και στο 25% των ασθενών, αντίστοιχα, ευρέθησαν μεταστατικές εστίες(141, 143). Αντίθετα, σε μία μελέτη των Garcia-Carbonero R et al από την Ισπανία που περιλάμβανε ασθενείς αποκλειστικά με GEP-NENs, ευρέθη ότι το υψηλότερο ποσοστό των GEP-NENs είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (44.2%), ενώ 36.4% ήταν εντοπισμένα(44). Σε μία αντίστοιχη μελέτη από την Κίνα, τα ποσοστά που καταγράφηκαν ήταν τελείως διαφορετικά, με την πλειοψηφία των GEP-NENs να μην έχει δώσει μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης(43).

Τέλος, όσον αφορά την κλινική εικόνα των ασθενών με NENs, τα συμπτώματα ήταν μη ειδικά, και κατά κύριο λόγο σχετιζόμενα με το φορτίο του όγκου, ενώ σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών

(19.29%) απουσίαζαν και η διάγνωση του NEN αποτελούσε τυχαίο εύρημα. Τα συχνότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν η παρουσία δυσπεπτικών ενοχλημάτων (15.7%) και το κοιλιακό άλγος (13.7%), ενώ σε πολύ μικρότερο βαθμό καταγράφηκαν συμπτώματα λόγω ορμονικής υπερέκκρισης. Ανάλογα στοιχεία για την κλινική εικόνα των NENs εντοπίζονται και στην υπάρχουσα βιβλιογραφία(144). Για παράδειγμα, σε μία μελέτη των Ter-Minassian M. et al με περισσότερους από 900 ασθενείς με NENs, τα κοιλιακά ενοχλήματα αποτελούσαν επίσης το συχνότερο σύμπτωμα που κατάγραφε, ενώ κατ' αναλογία σε περίπου 24% των ασθενών η διάγνωση του NEN αποτέλεσε τυχαίο εύρημα κατά τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων για άλλους λόγους. Επιπρόσθετα, όπως έγινε και στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης της συμπτωματολογίας και του χρόνου διάγνωσης, όπου αυτό ήταν εφικτό. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων έως τη στιγμή της διάγνωσης υπολογίστηκε περίπου στους 4 μήνες (αντίστοιχα 10 μήνες στην παρούσα μελέτη). Ωστόσο 19,5% του συνόλου των ασθενών ανέφερε ότι τα συμπτώματα του είχαν ξεκινήσει 1-5 έτη πριν τη διάγνωση, ενώ, παράλληλα, μικρότερη διάρκεια συμπτωμάτων παρατηρήθηκε κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με NENs υψηλού grading(145). Ανάλογα ευρήματα παρατηρούνται σε μία ακόμη μελέτη 339 ασθενών με GEP-NENs, στους οποίους επίσης τα δυσπεπτικά ενοχλήματα και το κοιλιακό άλγος αποτελούσαν τις συνηθέστερες εκδηλώσεις, αλλά ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό (39%) ήταν ασυμπτωματικό κατά τη διάγνωση των NENs. Μάλιστα, η παρουσία συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση συσχετίστηκε με επιθετικότερη πορεία των NENs και με μικρότερα ποσοστά της ελεύθερης υποτροπών επιβίωσης(146).

Τα σημαντικότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης επικεντρώνονται στην προβλεπτική ικανότητα της CgA, ειδικά όταν αυτή εκτιμάται σε συνδυασμό με άλλες κλινικές παραμέτρους. Ειδικότερα, επισημαίνεται ότι η προγνωστική δύναμη της CgA σε ασθενείς με NENs μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά, όταν συναξιολογηθεί με το φύλο και την ηλικία, συνεισφέροντας τελικά σε μία δυνητικά πιο εξατομικευμένη και πιο αποτελεσματική διάγνωση και θεραπευτική προσέγγιση.

Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος της διατριβής, η CgA είναι μία υδροφιλική γλυκοπρωτεΐνη που εμπλέκεται ενεργά σε μία σειρά βιολογικών μονοπατιών που ελέγχουν την έκκριση πρωτεϊνών (πεπτιδίων, ορμονών, νευροδιαβαστών και αυξητικών παραγόντων) κατόπιν ειδικών ερεθισμάτων(147). Ειδικότερα για τους ασθενείς με NENs, η CgA έχει εδραιωθεί ως ένας από τους κυριότερους και κοινά χρησιμοποιούμενους βιοχημικούς δείκτες, καθώς τα αυξημένα επίπεδα αυτής έχουν παρατηρηθεί σχεδόν σε όλους τους τύπους των NENs. Ωστόσο, λόγω της καθολικής της έκκρισης από όλα τα νευροενδοκρινή κύτταρα, σε συνδυασμό με άλλα ρυθμιστικά πεπτιδία, υπάρχουν ταυτόχρονα πολλαπλά αίτια αύξησης της CgA που δεν σχετίζονται με τα NENs,

περιορίζοντας σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα της στο διαγνωστικό επίπεδο(105). Έτσι, η ενσωμάτωση των προγνωστικών επιδράσεων άλλων παραμέτρων, όπως η ηλικία και το φύλο, στη CgA θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην υπέρβαση αυτών των περιορισμών και στην ενίσχυση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας της CgA.

Οι τιμές της CgA πλάσματος χρησιμοποιούνται διαχρονικά στην κλινική πράξη ως ένας έμμεσος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης των ασθενών με NENs, καθοδηγώντας τις θεραπευτικές αποφάσεις. Υπάρχει στη βιβλιογραφία μία πληθώρα επιστημονικών μελετών που καταδεικνύει ότι τα υψηλότερα επίπεδα CgA σχετίζονται με προχωρημένη νόσο και αυξημένο φορτίο όγκου(148-151). Όσον αφορά τον πληθυσμό αυτής της μελέτης, φάνηκε ότι τα μέσα επίπεδα της CgA διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των μεταστατικών και μη μεταστατικών NENs ( $p < 0.01$ ). Παράλληλα, στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, αφού ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και του grading, τα επίπεδα της CgA ήταν ικανά να προβλέψουν αν ένα NEN είναι μεταστατικό ή όχι κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Πιο συγκεκριμένα, καθώς η τιμή της CgA αυξάνει, παρατηρείται μία παράλληλη αύξηση του σχετικού κινδύνου για την παρουσία/απουσία μεταστάσεων. Εστιάζοντας στην υπο-ομάδα των παγκρεατικών NENs, ευρέθη ότι η CgA ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στις μεταστατικές περιπτώσεις, ενώ, αντίθετα, ασθενείς με περιοχικά ή τοπικώς προχωρημένα NENs εμφάνιζαν είτε φυσιολογικά είτε ελαφρώς αυξημένα επίπεδα. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα της CgA στο πλάσμα σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου, τη σταδιοποίηση και την παρουσία μεταστάσεων σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs και, ως εκ τούτου, θα πρέπει αξιολογούνται και να χρησιμοποιούνται προσεκτικά για τη διάγνωση και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ιδίως στην περίπτωση των παγκρεατικών NENs πρώιμου σταδίου(106).

Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη, επισημαίνεται ότι όταν τα επίπεδα της CgA είναι  $> 200$  ng/dl, οι ασθενείς εμφανίζουν σχεδόν 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο να έχουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης (OR = 4.82,  $p = 0.008$ , 95% CI: 1.5–7.46). Σε μία μελέτη των Citterio D et al., χρησιμοποιήθηκε ένα ανάλογο επίπεδο διαχωρισμού της CgA σε έναν ακόμη πιο ομοιογενή πληθυσμό 139 ασθενών με καλώς διαφοροποιημένα NENs και με μεταστατική διήθηση του ήπατος, στους οποίους ανευρέθη ότι τα επίπεδα βασικών τιμών CgA  $\geq 200$  ng/ml αποτελούσαν έναν ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωσή τους(152). Ανάλογα ευρήματα εντοπίστηκαν και στις προοπτικές μελέτες RADIANT-1, -2 και -3, στις οποίες ασθενείς με υψηλά επίπεδα CgA πλάσματος τουλάχιστον πάνω από 2 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων, χαρακτηρίζονταν από μικρότερη συνολική επιβίωση(109, 153).

Πέραν της δημιουργίας ενός επιπέδου διαχωρισμού της CgA (cut-off level), σημαντικού για την αξιολόγηση της πρόγνωσης των ασθενών, λήφθηκαν επιπλέον υπόψη οι καθοριστικές επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου, προκειμένου να καθοριστεί η αθροιστική τους επίδραση στη δυνατότητα πρόβλεψης εάν ένα NEN είναι μεταστατικό ή όχι κατά τη διάγνωση. Το γράφημα 5 αναπαριστά παραστατικά πώς κλιμακώνεται ο κίνδυνος μεταστάσεων, καθώς αυξάνουν η ηλικία και τα επίπεδα CgA σε άντρες και γυναίκες. Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη φορά που προτείνονται στη βιβλιογραφία συγκεκριμένοι, αθροιστικοί σχετικοί κίνδυνοι για την παρουσία μεταστάσεων σε ασθενείς με NENs, βάσει της ηλικίας, του φύλου και των επιπέδων CgA. Είναι βέβαιο ότι περισσότερες και καλά οργανωμένες, προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διερευνηθούν και να επικυρωθούν οι παραπάνω σχετικοί κίνδυνοι, καθώς θα μπορούσαν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες και να καθοδηγήσουν τους κλινικούς ιατρούς που διαχειρίζονται ασθενείς με NENs.

Σε αντίθεση με όλα τα ανωτέρω, δεν τεκμηριώθηκε στην παρούσα μελέτη καμία προβλεπτική επίδραση ή αλληλοσυσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CgA και του grading. Κατ' αναλογία, σε μία μεγαλύτερη και πιο ομοιογενή μελέτη 1159 ασθενών με παγκρεατικά NENs, τα επίπεδα της CgA επίσης δεν ευρέθησαν να συσχετίζονται με την ιστολογική διαφοροποίηση, τον αριθμό μιτώσεων και την παθολογοανατομική ταξινόμηση του όγκου(154). Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η CgA είναι συνηθέστερα αυξημένη στα καλώς διαφοροποιημένα NENs, σε σύγκριση με τα πτωχώς διαφοροποιημένα, πιθανότατα λόγω της περιορισμένης λειτουργικής ακεραιότητας του νευροενδοκρινικού εκκριτικού συστήματος στα πτωχώς διαφοροποιημένα NENs (147). Όσον αφορά την NSE, έναν εξίσου συχνά χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη των NENs, στην παρούσα μελέτη, δεν τεκμηριώθηκε η παρουσία οποιασδήποτε συσχέτισης ή προβλεπτικής ικανότητας της NSE τόσο για την έκταση νόσου όσο και για το grading του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Αυτό θα μπορούσε πιθανότατα να αποδοθεί στον μικρό αριθμό των πτωχώς διαφοροποιημένων NENs με υψηλό δείκτη ki-67 που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, καθώς η NSE ανευρίσκεται συχνότερα αυξημένη σε αυτή την υποομάδα των NENs(110, 155).

Τέλος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, λαμβάνοντας υπόψιν τον καλά τεκμηριωμένο ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία της ογκογένεσης, προχωρήσαμε στην αξιολόγηση του ρόλου της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία των NENs. Πράγματι, οι δείκτες φλεγμονής θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στην αξιολόγηση της πρόγνωσης των ασθενών με NENs, καθώς η μέτρηση τους είναι οικονομική, ευαίσθητη και εύκολα διαθέσιμη μέσω μιας απλής αιμοληψίας ρουτίνας. Έτσι, στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της CRP μετρήθηκαν πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση και ευρέθησαν να συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της CgA.

Επιπρόσθετα, ανευρέθη ότι η CRP όχι μόνο μπορεί να έχει προγνωστική αξία για την έκταση της νόσου ενός ασθενούς (ο σχετικός κίνδυνος για έναν ασθενή να έχει μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης, είναι 1.493 για κάθε μοναδιαία αύξηση της CRP), αλλά επίσης το φαινόμενο αυτό είναι ανεξάρτητο από τη CgA. Αντίστοιχες σύγχρονες μελέτες της βιβλιογραφίας έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι Wiese D et al., σε μία αναδρομική ανάλυση 149 ασθενών με παγκρεατικά NENs, έδειξαν ότι η CRP είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης αυτών των ασθενών. Βάσει αυτών, οι συγγραφείς προτείνουν η μέτρηση της CRP, προ οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης, να ενσωματωθεί στις προοπτικές μελέτες επιβίωσης των ασθενών με NENs και να αξιολογηθεί ως πιθανή παράμετρος παρακολούθησης των κλινικών εκβάσεων και της ανταπόκρισης των ασθενών με NENs στις κλινικές μελέτες των διαφόρων συστηματικών θεραπειών(156). Ακόμη πιο πρόσφατα, σε μία μελέτη των Komac O et al ασθενών με GEP-NENs, φάνηκε ότι η CRP αποτελεί πτωχό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης των ασθενών, με κάθε αύξηση της CRP κατά 1 mg/L να συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου θανάτου από NEN κατά 1.5% (136). Ωστόσο, απ' όσο γνωρίζουμε, για πρώτη φορά σε αυτή τη μελέτη ασθενών με NENs, καταδεικνύεται ότι αυτή η συσχέτιση της CRP με το φορτίο όγκου ενός NEN είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες. Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη το μικρό μέγεθος του δείγματος της παρούσας μελέτης και των περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων, η κλινική χρησιμότητα της CRP ως προγνωστικό δείκτη αξιολόγησης της κλινικής πορείας ενός ασθενούς με NEN θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή, έως ότου συλλεχθούν περισσότερα και πιο αξιόπιστα δεδομένα και καθιερωθούν επικυρωμένα και αναπαραγώγιμα όρια (cut-off).

Τέλος, εκτός της CRP, μελετήθηκαν οι περιφερικές φλεγμονώδεις αιματολογικές παράμετροι των WBC, όπως οι NLR, LMR, PLR και MPV, και δεν ευρέθησαν να συσχετίζονται με την έκταση της νόσου ή το grading του συνόλου των NENs της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με σύγχρονες μελέτες της βιβλιογραφίας ασθενών με παγκρεατικά NENs που έδειξαν ότι αυτοί οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες συνδεόνται αρνητικά με την συνολική επιβίωση των ασθενών(157). Για παράδειγμα, οι Gaitanidis A et al, σε μία προοπτική μελέτη 97 ασθενών με παγκρεατικά NENs, έδειξαν ότι αυξημένες τιμές PLR > 160.9 και MPV > 10.75 fl αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση προόδου νόσου, ενώ, παράλληλα, επίπεδα LMR < 3.46 αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση υποτροπής μετά από ριζική εκτομή, στους ασθενείς με παγκρεατικά NENs(158). Η διαφορά που παρατηρείται με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορεί να έγκειται στο γεγονός ότι η μελέτη των Gaitanidis A et al αφορούσε μόνο παγκρεατικά NENs και είχε μικρό μέγεθος δείγματος. Πράγματι, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε συνολικά 724 ασθενείς με GEP-NENs, επισημαίνεται ότι μόνο ο NLR μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρνητικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης και μόνο

σε ασθενείς με παγκρεατικά NENs, ενώ οι υπόλοιπες αιματολογικές παράμετροι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, λόγω των περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων(159).

### ***Περιορισμοί και μελλοντική έρευνα***

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης θα πρέπει να αξιολογηθούν λαμβάνοντας υπόψη τους ακόλουθους περιορισμούς. Ο σημαντικότερος εξ' αυτών αφορά το μικρό μέγεθος του δείγματος, κυρίως στο 2<sup>ο</sup> κομμάτι της μελέτης και την αξιολόγηση των βιοχημικών δεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της κλινικής πορείας των ασθενών με NENs. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι η μελέτη αυτή αφορά ασθενείς με σπάνιους όγκους, που επισκέφτηκαν ένα εξειδικευμένο κέντρο ενός νοσοκομείου, στα πλαίσια του συγκεκριμένου γεωγραφικού και εθνικού υπόβαθρου. Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι η έλλειψη κλινικών εκβάσεων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, όπως ποσοστά επιβίωσης, υποτροπών και προόδου της νόσου, βάσει των θεραπευτικών παραμβάσεων που διενεργήθηκαν σε κάθε ασθενή.

### ***Συμπεράσματα***

Συμπερασματικά, σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η επιδημιολογική μελέτη των ασθενών με NENs που παρακολουθήθηκαν σε ένα εξειδικευμένο Ιατρείο, ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ελλάδας και η ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών. Με άλλα λόγια, απώτερος στόχος ήταν η παρουσίαση της κλινικής εμπειρίας και η περιγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NENs, καθώς αυτά θα μπορούσαν ενδεχομένως να δώσουν αξιόπιστες πληροφορίες για την επιδημιολογία των NENs στον Ελλαδικό χώρο. Παράλληλα, προχωρώντας ένα βήμα παρακάτω, μέσω των δεδομένων που συλλέχθηκαν, έγινε προσπάθεια να συσχετιστούν διάφορες βιοχημικές και ιστολογικές παραμέτρους με την κλινική πορεία των NENs, με απώτερο στόχο τη σκιαγράφηση των παραγόντων που μπορούν να την επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά.

Έτσι, το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης αφορά την κλινική χρησιμότητα και τον προγνωστικό ρόλο των κυκλοφορούντων επιπέδων της CgA, τα οποία όχι μόνο μπορούν να προβλέψουν το φορτίο του όγκου ενός ασθενούς με NEN, αλλά, ταυτόχρονα, όταν συναξιολογούνται οι επιδράσεις άλλων παραμέτρων όπως της ηλικίας και του φύλου, μπορούν αθροιστικά να προβλέψουν αν ένα NEN είναι μεταστατικό ή όχι κατά τη στιγμή της διάγνωσης, μέσω ενός κλιμακούμενου μοντέλου πιθανοτήτων. Το μοντέλο αυτό θα μπορούσε να συμβάλλει καταλυτικά στην έγκαιρη και ακριβή αναγνώριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο μεταστάσεων και κατ' επέκταση στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων από τους κλινικούς ιατρούς. Επιπρόσθετα,



ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

η CRP, ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες φλεγμονής στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, φάνηκε ότι μπορεί να προβλέψει την έκταση της νόσου ενός NEN κατά τη στιγμή της διάγνωσης και να αποκτήσει σημαντική κλινική εφαρμογή τόσο στο σχεδιασμό της θεραπείας, όσο και στο follow-up των ασθενών με NENs. Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να επιβεβαιώσουν αν τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής, αλλά και την αξιολόγηση της πρόγνωσης των NENs.



## Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ :** Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα (NENs) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όγκων με μοναδική κλινική συμπεριφορά, που τα κάνουν να διαφέρουν από τις υπόλοιπες ομάδες νεοπλασμάτων, αλλά ταυτόχρονα καθιστούν ακόμη πιο δύσκολη της επιστημονική τους μελέτη. Παρότι τα τελευταία 30 έτη οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας έχουν αυξηθεί σημαντικά, τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα σχετικά με την βιολογική τους πορεία. Παράλληλα, η απουσία αξιόπιστων κλινικών ή βιοχημικών παραμέτρων, οι οποίοι θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση, τη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με NENs, δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο την επιδημιολογική και κλινική τους αξιολόγηση.

**ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών ασθενών με NENs, που παρακολουθήθηκαν σε εξειδικευμένα, πολυδύναμα ιατρεία, καθώς επίσης και η συσχέτιση διαφόρων βιοχημικών και ιστολογικών παραμέτρων με την κλινική τους πορεία, με απώτερο στόχο τη σκιαγράφηση των παραγόντων που μπορούν να την επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη CgA, η κλινική χρησιμότητα της οποίας συναξιολογείται με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία και το φύλο. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψιν τον καλά τεκμηριωμένο ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία της ογκογένεσης, πρόσθετος στόχος της παρούσας διατριβής είναι να αξιολογήσει τον προγνωστικό ρόλο των δεικτών φλεγμονής στην κλινική πορεία των NENs.

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ :** 311 ασθενείς, που επισκέφτηκαν το εξειδικευμένο «Ιατρείο Νευροενδοκρινών Όγκων» της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΘΑ «Σωτηρία», συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ανθρωπομετρικά, κλινικά, εργαστηριακά, απεικονιστικά και ιστολογικά δεδομένα ελήφθησαν από κάθε ασθενή, ενώ ακολούθησε εργαστηριακή αξιολόγηση, πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, όπου αυτό ήταν εφικτό.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ :** Από το σύνολο των ασθενών, 174 ήταν γυναίκες (55.9%) και 137 άνδρες (44.1%), με μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν  $52.77 \pm 16.7$  έτη (εύρος 26-82 έτη). Η πλειοψηφία των NENs εντοπιζόταν στο γαστρεντεροπαγκρεατικό σύστημα, με συχνότερη πρωτοπαθή εστία το στομάχι (23.8%, n=74), ακολουθούμενη από το πάγκρεας (19.6%, n=61) και τη σκωληκοειδή απόφυση (12.9%, n=40). Σε 31 ασθενείς (10%) η πρωτοπαθής εστία παρέμεινε άγνωστη, παρά τον εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Η ηλικία άνω των 50 ετών και το ανδρικό φύλο συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο παρουσίας μεταστάσεων κατά τη διάγνωση. Επιπρόσθετα, όταν αυτές οι παράμετροι συναξιολογήθηκαν με την CgA, φάνηκε να ενισχύουν την προβλεπτική της ικανότητα.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Διαφορετικά σενάρια ασθενών, με βάση την ηλικία, το φύλο και τα επίπεδα CgA, συσχετίστηκαν με διαφορετικούς κινδύνους μεταστατικής νόσου και αποδόθηκαν σχηματικά, ως ένα σταδιακό κλιμακούμενο μοντέλο, με τον χαμηλότερο κίνδυνο μεταστάσεων να παρατηρείται στις γυναίκες < 50 ετών με επίπεδα CgA < 200 ng/dl (6.5%), ενώ ο υψηλότερος σε άντρες, άνω των 50 ετών με επίπεδα CgA > 200 ng/dl (62.9%). Τέλος, η CRP απεδείχθη ότι μπορεί να προβλέψει την έκταση της νόσου ενός NEN κατά την πρωτοδιάγνωση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η πλειοψηφία των NENs εντοπιζόταν στο γαστρεντεροπαγκρεατικό σύστημα και ήταν εντοπισμένα όσον αφορά την έκταση της νόσου. Η ηλικία άνω των 50 ετών και το ανδρικό φύλο συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο παρουσίας μεταστάσεων κατά τη διάγνωση. Τα επίπεδα της CgA μπορούν όχι μόνο να χρησιμοποιηθούν ως άμεσος δείκτης του φορτίου του όγκου ενός NEN, αλλά, ταυτόχρονα, όταν συναξιολογούνται οι επιδράσεις άλλων παραμέτρων όπως της ηλικίας και του φύλου, μπορούν αθροιστικά να προβλέψουν αν ένα NEN είναι μεταστατικό ή όχι κατά τη στιγμή της διάγνωσης, μέσω ενός κλιμακούμενου μοντέλου πιθανοτήτων.

## ΣΤ. ABSTRACT

---

---

---

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



UNIVERSITY OF ATHENS

MEDICAL SCHOOL

3<sup>RD</sup> DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ENDOCRINE UNIT, SOTIRIA HOSPITAL

**“Unraveling the incidence and clinical patterns of  
neuroendocrine neoplasms in Greece, through the  
experience of multipotent, specialized clinical centers”**

DOCTORAL THESIS

OLGA G PAPALOU, MD

ATHENS 2020

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous group of indolent tumors, with variable clinical behavior and steadily rising incidence. Despite the progress made during the last 30 years, available epidemiological data are not enough to draw definite conclusion about the natural course of these tumors. Simultaneously, the paucity of reliable clinical or biochemical parameters able to guide clinicians in the diagnostic and therapeutic approach of these patients, complicates further their epidemiological and clinical evaluation.

**AIM OF THE STUDY:** The aim of this study is to evaluate the epidemiological, clinical and histopathological characteristics of patients with NENs, as well as to investigate the clinical and laboratory factors that contribute in predicting the aggressiveness and invasiveness of NENs. Special focus is given to clinical parameters that would enhance the diagnostic value of chromogranin A (CgA), via formalizing an integrated probability model, which would contribute to the timely and accurate identification of patients at high risk for metastatic disease at initial diagnosis.

**STUDY DESIGN:** We identified a total of 311 patients with NENs, recruited at a specialized academic center in Athens, Greece. Anthropometric, clinical, laboratory, and pathological data were obtained from every patient before any therapeutic intervention.

**Results:** In this cohort, 174 patients were women (55.9%) and 137 men (44.1%), with mean age at the time of diagnosis  $52.77 \pm 16.7$  years (range 26-82 years). The majority of NENs were detected in the gastroenteropancreatic system, of which the most common primary site was stomach (23.8%, n=74), followed by pancreas (19.6%, n=61) and appendix (12.9%, n=40). In 31 patients (10%) the primary tumor remained unknown, despite extensive diagnostic workup. Age over 50 years and male gender were accompanied by increased risk for metastases at the time of initial diagnosis. Additionally, when these parameters were combined with CgA levels, they were shown to enhance the predictive capacity of CgA. Different patient scenarios combining age, gender, and CgA levels are associated with different probabilities for metastatic disease, demonstrated schematically in a gradually escalating model, as age and CgA levels increase in both males and females. The lowest risk is observed in women aged <50 years old with CgA levels <200 ng/dl (6.5%), while the highest one is in males over 50 years old with CgA > 200 ng/dl (62.9%). Finally, it was shown that c-reactive protein (CRP) can predict disease extent at the time of diagnosis.

**Conclusions:** The majority of NENs were detected in the gastroenteropancreatic system and were localized. Age over 50 years and male gender were associated with increased risk for metastases at the time of initial diagnosis. CgA levels can not only be used as a direct predictor of tumor load in

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

patients with NENs, but also, when interpolated with the effects of age and gender, cumulatively predict whether a NEN would be metastatic or not at the time of initial diagnosis, via a risk-escalating probability model.



## Ζ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

---

---

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ,  
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

1. Yalcin S. ÖK. Neuroendocrine tumours: Diagnosis and Management 2015
2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
3. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M. Evolution of the diffuse neuroendocrine system--clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology*. 2006;84(2):69-82.
4. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24 Suppl 2:S53-7.
5. Drozdov I, Modlin IM, Kidd M, Goloubinov VV. From Leningrad to London: the saga of Kulchitsky and the legacy of the enterochromaffin cell. *Neuroendocrinology*. 2009;89(1):1-12.
6. Champaneria MC, Modlin IM, Kidd M, Eick GN. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology*. 2006;83(5-6):394-404.
7. Pearse AG. Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. *The Veterinary record*. 1966;79(21):587-90.
8. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 1969;17(5):303-13.
9. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology*. 2008;9(1):61-72.
10. Kloppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017;33(5):324-30.
11. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z für Pathol* 1907;1:426-9.
12. Langhans T. Über einen Drüsenpolyp im Ileum. *Arch für Pathol Anat Physiol für Klin Med*. 1867;38:559-60.
13. Lubarsch O. Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Arch für Pathol Anat Physiol für Klin Med*. 1888;111:280-317.
14. Ransom WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 1890;136:1020-3.
15. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2016;30(1):3-17.
16. Snapper I. Connection between Postma's "Haemangioma planum extensum" and carcinoid syndrome. *J Am Med Assoc*. 1961;175:811-2.
17. Scholte AJ. Ein Fall von Angioma teleangiectaticum Cutis mit chronischer Endocarditis und malignem Dünndarmcarcinoid. *Beitr Pathol Anat*. 1931;86:440-3.
18. Cassidy MA. Post-mortem findings in case shown on October 10, 1930, as one of abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. *Proc R Soc Med*. 1931;24:920-1.
19. Page IH. Serotonin (5-hydroxytryptamine). *Physiological reviews*. 1954;34(3):563-88.
20. RM Wilder FA, MH Power, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas. *J Am Med Assoc* 1927;89:348-55.
21. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Annals of surgery*. 1935;101(6):1299-335.
22. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Annals of surgery*. 1955;142(4):709-23; discussion, 24-8.
23. Gregory RA, Grossman MI, Tracy HJ, Bentley PH. Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumours. *Lancet*. 1967;2(7515):543-4.

24. Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology*. 1968;83(4):783-90.
25. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77-9.
26. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1(7275):238-9.
27. Pearse AG. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathology annual*. 1974;9(0):27-41.
28. Szijj I, Csapo Z, Laszlo FA, Kovacs K. Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer*. 1969;24(1):167-73.
29. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1995;425(6):547-60.
30. 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(10):1335-42.
31. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PloS one*. 2013;8(4):e62487.
32. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.
33. Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(6):931-8.
34. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):105-11.
35. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(9):2815-21.
36. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Frontiers of hormone research*. 2015;44:1-23.
37. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathology oncology research : POR*. 2011;17(3):759-63.
38. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2563-9.
39. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(9):1295-300.
40. Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97. *British journal of cancer*. 2000;83(7):952-5.
41. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(4):909-18.
42. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2012;44(3):157-65.

43. Wang YH, Lin Y, Xue L, Wang JH, Chen MH, Chen J. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:30.
44. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1794-803.
45. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2011;40(1):1-18, vii.
46. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European journal of cancer.* 2013;49(8):1975-83.
47. Wu J, Sun C, Li E, Wang J, He X, Yuan R, et al. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: emerging trends in incidence and mortality. *BMC cancer.* 2019;19(1):334.
48. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *Journal of Cancer.* 2012;3:292-302.
49. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2016;174(6):R275-90.
50. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Frontiers in endocrinology.* 2019;10:339.
51. Stevenson M, Lines KE, Thakker RV. Molecular Genetic Studies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: New Therapeutic Approaches. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2018;47(3):525-48.
52. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(8):3149-64.
53. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and cellular endocrinology.* 2014;386(1-2):2-15.
54. Hes FJ, Hoppener JW, Luijt RB, Lips CJ. Von hippel-lindau disease. *Hereditary cancer in clinical practice.* 2005;3(4):171-8.
55. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, Walsh M, Smith AM, Morris-Stiff G. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2012;16(7):1422-8.
56. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O<sub>2</sub> sensing and cancer. *Nature reviews Cancer.* 2008;8(11):865-73.
57. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2010;14(6):1052-61.
58. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Journal of medical genetics.* 2012;49(8):483-9.
59. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2010;24(3):439-49.
60. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *The lancet oncology.* 2009;10(5):508-15.
61. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology.* 2013;49(4):243-54.

62. Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *The Biochemical journal*. 2008;412(2):179-90.
63. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(2):245-55.
64. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199-203.
65. Pipinikas CP, Berner AM, Sposito T, Thirlwell C. The evolving (epi)genetic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2019;26(9):R519-R44.
66. de Wilde RF, Heaphy CM, Maitra A, Meeker AK, Edil BH, Wolfgang CL, et al. Loss of ATRX or DAXX expression and concomitant acquisition of the alternative lengthening of telomeres phenotype are late events in a small subset of MEN-1 syndrome pancreatic neuroendocrine tumors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(7):1033-9.
67. Mafficini A, Scarpa A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine reviews*. 2019;40(2):506-36.
68. Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, Boora GK, Metge F, Kipp BR, et al. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(6):2502-8.
69. Francis JM, Kiezun A, Ramos AH, Serra S, Pedomallu CS, Qian ZR, et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nature genetics*. 2013;45(12):1483-6.
70. Scarpa A. The landscape of molecular alterations in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours. *Annales d'endocrinologie*. 2019;80(3):153-8.
71. Samsom KG, van Veenendaal LM, Valk GD, Vriens MR, Tesselaar M, van den Berg JG. Molecular prognostic factors in small-intestinal neuro-endocrine tumours. *Endocrine connections*. 2019.
72. Dreijerink KM, Derks JL, Cataldo I, Scarpa A, Valk GD, Speel EJ. Genetics and Epigenetics of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Pulmonary Carcinoids. *Frontiers of hormone research*. 2015;44:115-38.
73. Herrera-Martinez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens F, Galvez Moreno MA, et al. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. 2019;79(1):21-42.
74. Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2011;396(8):1145-56.
75. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev*. 2019.
76. Wiedenmann B, Pape UF. From basic to clinical research in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease -- the clinician-scientist perspective. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:94-8.
77. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Frontiers of hormone research*. 2015;44:40-57.
78. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(4):393-410.
79. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11.

80. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(9):R423-36.
81. Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery*. 2016;159(1):358-65.
82. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment--'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology*. 2015;101(4):263-73.
83. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, Dasari A, Lopez-Mattei J, Yusuf SW. Carcinoid heart disease. *Heart*. 2017;103(19):1488-95.
84. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183-8.
85. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):173-82.
86. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD, Bashir S, Ojeaburu JV, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine*. 2001;80(3):189-222.
87. Chen C, Zheng Z, Li B, Zhou L, Pang J, Wu W, et al. Pancreatic VIPomas from China: Case reports and literature review. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2019;19(1):44-9.
88. Wermers RA, Fatourechí V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine*. 1996;75(2):53-63.
89. Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1165-6.
90. Guilmette J, Nose V. Paraneoplastic syndromes and other systemic disorders associated with neuroendocrine neoplasms. *Seminars in diagnostic pathology*. 2019;36(4):229-39.
91. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.
92. Blank A, Schmitt A, Perren A. Pathology: Classification and Immunoprofile. *Front Horm Res*. 2015;44:104-14.
93. Kloppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch*. 2018;472(3):341-9.
94. Kyriakopoulos G, Mavroeiði V, Chatzellis E, Kaltsas GA, Alexandraki KI. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):252.
95. Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):150-68.
96. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11-6.
97. Sorbye H, Baudin E, Perren A. The Problem of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas, and Beyond. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):683-98.
98. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):463-70.
99. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:61-7.

100. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
101. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):e435-e46.
102. Modlin IM, Oberg K, Taylor A, Drozdov I, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: current status and perspectives. *Neuroendocrinology*. 2014;100(4):265-77.
103. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(11):656-69.
104. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8126087.
105. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(1):R11-R29.
106. Granberg D. Biochemical Testing in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44:24-39.
107. Kidd M, Bodei L, Modlin IM. Chromogranin A: any relevance in neuroendocrine tumors? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):28-37.
108. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17-25.
109. Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St Peter J, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3741-9.
110. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
111. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44.
112. Rozenblum L, Mokrane FZ, Yeh R, Sinigaglia M, Besson F, Seban RD, et al. The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2474-93.
113. Guo C, Chen X, Xiao W, Wang Q, Sun K, Wang Z. Pancreatic neuroendocrine neoplasms at magnetic resonance imaging: comparison between grade 3 and grade 1/2 tumors. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1465-74.
114. Kann PH. Is endoscopic ultrasonography more sensitive than magnetic resonance imaging in detecting and localizing pancreatic neuroendocrine tumors? *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(2):133-7.
115. Sundin A, Wills M, Rockall A. Radiological Imaging: Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *Front Horm Res*. 2015;44:58-72.
116. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2017;58(5):756-61.
117. Ivanidze J, Roytman M, Sasson A, Skafida M, Fahey TJ, 3rd, Osborne JR, et al. Molecular imaging and therapy of somatostatin receptor positive tumors. *Clin Imaging*. 2019;56:146-54.
118. Feng T, Lv W, Yuan M, Shi Z, Zhong H, Ling S. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):54.
119. Tsoi M, Chatzellis E, Koumariou A, Kolomodi D, Kaltsas G. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018818804698.

120. Alexandraki KI, Karapanagioti A, Karoumpalis I, Boutzios G, Kaltsas GA. Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9856140.
121. Magi L, Mazzuca F, Rinzivillo M, Arrivi G, Pillozzi E, Prosperi D, et al. Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center. *J Clin Med.* 2019;8(6).
122. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):645-60.
123. Daskalakis K, Tsoi M, Karapanagioti A, Chrysochoou M, Thomas D, Sougioultzis S, et al. Recurrence and metastatic potential in Type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):534-43.
124. Frost M, Lines KE, Thakker RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):216-27.
125. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
126. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, Chatzellis E, Grossman AB. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(1):R27-41.
127. Torniai M, Scortichini L, Tronconi F, Rubini C, Morgese F, Rinaldi S, et al. Systemic treatment for lung carcinoids: from bench to bedside. *Clin Transl Med.* 2019;8(1):22.
128. Rossi RE, Ciafardini C, Sciola V, Conte D, Massironi S. Chromogranin A in the Follow-up of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Is It Really Game Over? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47(10):1249-55.
129. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology.* 2014;100(2-3):240-9.
130. Fernandes JV, Cobucci RN, Jatoba CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araujo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):527-34.
131. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, et al. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202555.
132. Brenner DR, Scherer D, Muir K, Schildkraut J, Boffetta P, Spitz MR, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(9):1729-51.
133. Berkovic MC, Jokic M, Marout J, Radosevic S, Zjadic-Rotkvic V, Kapitanovic S. IL-2 -330 T/G SNP and serum values-potential new tumor markers in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). *J Mol Med (Berl).* 2010;88(4):423-9.
134. Cigrovski Berkovic M, Cacev T, Catela Ivkovic T, Zjadic-Rotkvic V, Kapitanovic S. New insights into the role of chronic inflammation and cytokines in the etiopathogenesis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2014;99(2):75-84.
135. Jensen RN, J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome (Chapter 34.6 Cancer of the Endocrine System). In *Cancer Principles and Practice of Oncology*; DeVita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A., Eds.; Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2005.
136. Komac O, Bengi G, Sagol O, Akarsu M. C-reactive protein may be a prognostic factor for the whole gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor group. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(2):139-52.
137. Noone AMH, N.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015*; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2017. Available online: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/) (accessed on 1. Sep. 2019). [



138. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davi MV, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(9):817-23.
139. Ploeckinger U, Kloeppel G, Wiedenmann B, Lohmann R, representatives of 21 German NETC. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90(4):349-63.
140. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589-97.
141. Nikou GC, Pazaitou-Panayiotou K, Dimitroulopoulos D, Alexandrakis G, Papakostas P, Vaslamatzis M, et al. Results of a prospective multicenter neuroendocrine tumor registry reporting on clinicopathologic characteristics of Greek patients. *BMC Endocr Disord.* 2016;16:8.
142. Li AF, Hsu CY, Li A, Tai LC, Liang WY, Li WY, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer.* 2008;112(2):274-83.
143. Krystallenia Alexandraki GB, Eleftherios Chatzellis, Dimitrios Thomas, Maria Chrysochoou, Marina Tsoli, Maria Kaltsatou, Georgios Nikolopoulos, Panagiotis Moschouris, Gregory Kaltsas, editor Patients with neuroendocrine neoplasms: the experience of a referral centre in Greece. 17th European Congress of Endocrinology; 2015 16 - 20 May 2015; Ireland, Dublin: European Society of Endocrinolog.
144. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876-89.
145. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(2):187-96.
146. Baptiste GG, Postlewait LM, Ethun CG, Le N, McInnis MR, Russell MC, et al. Symptomatic presentation as a predictor of recurrence in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A single institution experience over 15 years. *J Surg Oncol.* 2016;114(2):163-9.
147. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):111-34, viii.
148. Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(3):885-94.
149. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, Klose KJ, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):820-7.
150. Rossi RE, Garcia-Hernandez J, Meyer T, Thirlwell C, Watkins J, Martin NG, et al. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med.* 2015;3(9):118.
151. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967-73.
152. Citterio D, Pusceddu S, Facciorusso A, Coppa J, Milione M, Buzzoni R, et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):380-7.
153. Pavel ME, Baudin E, Oberg KE, Hainsworth JD, Voi M, Rouyrre N, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1569-75.

154. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Impact of chromogranin A, differentiation, and mitoses in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors  $\leq$  2 cm. *J Surg Res.* 2017;211:206-14.
155. van Adrichem RC, Kamp K, Vandamme T, Peeters M, Feelders RA, de Herder WW. Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2016;27(4):746-7.
156. Wiese D, Kampe K, Waldmann J, Heverhagen AE, Bartsch DK, Fendrich V. C-Reactive Protein as a New Prognostic Factor for Survival in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):937-44.
157. Gaitanidis A, Patel D, Kebebew E. ASO Author Reflections: Systemic Inflammatory Markers in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(Suppl 3):874-5.
158. Gaitanidis A, Patel D, Nilubol N, Tirosh A, Sadowski S, Kebebew E. Markers of Systemic Inflammatory Response are Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Prospective Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):122-30.
159. Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2489-96.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ (ABBREVIATIONS)

- ΓΕΣ** = Γαστρεντερικός Σωλήνας  
**ΔΕΣ** = Διάχυτο Νευροενδοκρινικό Σύστημα  
**ΗΠΑ** = Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής  
**ΚΝΣ** = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα  
**ΣΔ** = Σακχαρώδης Διαβήτης  
**ACTH** = Adrenocorticotrophic Hormone (κορτικοτρόπος ορμόνη)  
**ADC** = apparent diffusion coefficient (φαινομενικό συντελεστή διάχυσης)  
**ADH** = antidiuretic hormone (αντιδιουρητική ορμόνη)  
**ALT** = alternative lengthening of telomeres (φαινόμενο της εναλλακτικής επιμήκυνσης τελομερών)  
**APUD** = Amine Precursor Uptaking and Decarboxylation  
**ATRX** = alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked  
**BNP** = brain natriuretic peptide (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο)  
**CCPI** = camera-captured/printed images  
**CDX2** = Caudal Type Homeobox 2  
**CgA** = Chromogranin A (χρωμογρανίνη Α)  
**CgB** = Chromogranin B (χρωμογρανίνη Β).  
**CRH** = corticotrophin-releasing hormone  
**CRP** = C-reactive protein (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη)  
**CT** = Computerized Tomography (Αξονική τομογραφία)  
**CTCs** = circulating tumor cells (κυκλοφορούντα κύτταρα των όγκων)  
**ctDNA** = circulating tumor DNA (κυκλοφορούν DNA του όγκου)  
**CTL4** = cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων)  
**DAXX** = death-domain-associated protein  
**DOPA** = dihydroxyphenylalanine  
**DWI** = Diffusion Weighted Imaging (απεικόνιση με μοριακή διάχυση)  
**EGFR** = epidermal growth factor receptor (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)  
**EMR** = endoscopic mucosal resection (ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή)  
**ENETS** = European Neuroendocrine Tumor Society (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών Όγκων)  
**ESD** = Endoscopic submucosal dissection (ενδοσκοπική υποβλεννολογική διατομή)  
**EUS** = endoscopic ultrasound (ενδοσκοπικός υπέρηχος)  
**FDG** = fluoro-deoxy-glucose  
**FNA** = fine-needle aspiration (παρακέντηση με λεπτή βελόνη)  
**GEP-NENs** = gastroenteropancreatic NENs (NENs του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος)  
**GH** = growth hormone (αυξητική ορμόνη)  
**GHRH** = growth hormone-releasing hormone  
**GIP** = gastric inhibitory polypeptide (εντερικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο)  
**GLP** = glucagon-like peptide (πεπτίδιο ανάλογο με τη γλυκαγόνη)  
**HAE** = hepatic artery embolization (εμβολισμός ηπατικών αρτηριών)  
**hCG** = human chorionic gonadotropin  
**HIF** = Hypoxia-Inducible Factors (επαγόμενοι από την υποξία μεταγραφικοί παράγοντες)  
**IGF-1R**: Insulin-like growth factor 1 receptor (υποδοχέας του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1)  
**IGF2** = Insulin-like growth factor 2 (ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 2)  
**IFN-α** = interferon - α (ιντερφερόνη-α)  
**IL-2** = interleukin-2 (IL-2)  
**LCNEC** = large cell neuroendocrine carcinoma  
**LMR** = lymphocyte-to-monocyte ratio (λόγος λεμφοκυττάρων προς μονοκύτταρα)

**L-DOPA** = L-3,4-dihydroxyphenylalanine (3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνη)  
**MANEC** = Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (Μεικτά αδено-νευροενδοκρινή καρκινώματα)  
**MEN1** = Multiple Endocrine Neoplasia 1 (Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1)  
**MEN2** = Multiple Endocrine Neoplasia 2 (Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2)  
**MEN4** = Multiple Endocrine Neoplasia 4 (Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 4)  
**MiNEN** = mixed non-neuroendocrine-neuroendocrine neoplasm (μεικτό μη νευροενδοκρινές-νευροενδοκρινές νεόπλασμα)  
**MPV** = mean platelet volume (μέσος όγκος αιμοπεταλίων)  
**MRI** = magnetic resonance imaging (μαγνητική τομογραφία)  
**mTOR** = mammalian target of rapamycin (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά)  
**NECs** = Neuroendocrine Carcinomas (Νευροενδοκρινή καρκινώματα)  
**NENs** = Neuroendocrine Neoplasms (Νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα)  
**NESP-55** = neuroendocrine secretory protein-55  
**NETs** = Neuroendocrine Tumors (Νευροενδοκρινείς όγκοι)  
**NF1** = Neurofibromatosis type 1 (Νευροϊνωμάτωση τύπου 1)  
**NIH** = National Institutes of Health (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας της Αμερικής)  
**NPY** = neuropeptide Y (νευροπεπτίδιο Y)  
**NLR** = neutrophil-to-lymphocyte ratio (λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα)  
**NSE** = neuro-specific enolase (ειδική νευρωνική ενολάση)  
**NT-proBNP** = N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του proBNP )  
**OR** = odds ratio (λόγος πιθανοτήτων)  
**PAX6/8** = paired box genes 6/8  
**PCR** = polymerase chain reaction (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)  
**PDGF-β** = προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας β (Platelet-derived growth factor-β)  
**PDGFR** = Platelet-derived growth factor receptor (υποδοχέας του προερχόμενου από τα αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα)  
**PDL-1** = Programmed death-ligand 1 (πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1)  
**PDX-1** = pancreatic and duodenal homeobox 1  
**PET/CT** = positron emission tomography (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων)  
**PGP9.5** = Protein Gene Product 9.5 (πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου 9.5)  
**PLR** = platelet-to-lymphocyte ratio (λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα)  
**POMC** = Pro-opiomelanocortin (προ-οπιομελανοκορτίνη)  
**PP** = Pancreatic Polypeptide (Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο)  
**PPIs** = proton pump inhibitors (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων)  
**PR** = progesterone receptor  
**PrAP** = prostatic acid phosphatase  
**PRRT** = θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια (Peptide Receptor Radionuclide Therapy)  
**PTH-rP** = Parathyroid hormone-related protein (Πεπτίδιο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη)  
**PTH** = parathyroid hormone (παραθορμόνη)  
**PYY** = Peptide YY (πεπτίδιο YY)  
**RECIST** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ( κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους)  
**RR** = Relative Risk (σχετικός κίνδυνος)  
**SATB1** = special AT-rich sequence binding protein 1  
**SCC** = Squamous Cell Carcinoma (πλακώδες καρκίνωμα)  
**SCLC** = Small-cell Lung Cancer (Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα)  
**SCNEC** = small cell neuroendocrine carcinoma  
**SD** = standard deviation (τυπική απόκλιση)  
**SEER** = Surveillance Epidemiology and End Results

**Sg** = Secretogranin

**SIRT** = selective internal radiotherapy (εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία)

**SNPs** = Single-nucleotide polymorphisms (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί)

**SPECT** = single photon emission CT (τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου)

**SPSS** = Statistical Package for the Social Sciences

**SRI** = Somatostatin Receptor Imaging (απεικόνιση των υποδοχέων της σωματοστατίνης)

**SSAs** = Somatostatin analogues (ανάλογα σωματοστατίνης)

**SSRIs** = Selective serotonin reuptake inhibitors (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης)

**SSTR** = Somatostatin Receptor (υποδοχείς σωματοστατίνης)

**TKI** = tyrosine kinase inhibitor (αναστολέας της τυροσινικής κινάσης)

**TSC** = Tuberous sclerosis complex (Σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης)

**TTF-1** = thyroid transcription factor 1

**UICC/AJCC** = Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer

**VEGF** = Vascular endothelial growth factor (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)

**VEGFR** = Vascular endothelial growth factor receptor (υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα)

**VHL** = Von - Hippel – Lindau

**VIP** = Vasoactive intestinal peptide (Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο)

**VMAT2** = vesicular monoamine transporter 2

**WBC** = white blood count (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)

**WHO** = World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)

**5-HIAA** = 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ)

**5-HT** = 5-hydroxytryptamine ή Serotonin (σεροτονίνη)

**5-HTP** = 5-Hydroxytryptophan (5-υδροξυτρυπτοφάνη)