

Θεραπευτική αντιμετώπιση νευροενδοκρινών όγκων

Γεώργιος Κανάκης, Γρηγόριος Καλτσάς

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (neuroendocrine tumors, NETs) αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που εξορμώνται από τα νευροενδοκρινή κύτταρα, τα οποία είναι ευρέως καταναμεημένα στον ανθρώπινο οργανισμό. Στους NETs συμπεριλαμβάνονται οι όγκοι που εξορμώνται από τα νευροενδοκρινή κύτταρα του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ)¹, οι οποίοι έχει επικρατήσει να αναφέρονται ως καρκινοειδή και οι όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος (μη λειτουργικοί όγκοι, Ινσουλινώματα, PP-ώματα, Γαστρινώματα, VIP-ώματα, Γλυκαγονώματα και Σωματοστατινώματα). Μαζί με τους ανωτέρω όγκους, που γενικά αναφέρονται ως νευροενδοκρινείς όγκοι γαστρεντερικού (gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) περιγράφονται και οι NETs της αναπνευστικής οδού λόγω κοινής εμβρυολογικής προέλευσης. Επίσης, στους NETs συμπεριλαμβάνονται και οι όγκοι από χρωμαφινικά κύτταρα (φαιοχρωμοκυττώματα, παραγαγγλιώματα), καθώς και το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι οποίοι αποτελούν αντικείμενο ξεχωριστής ανάλυσης και δε θα αναφερθούν στην παρούσα ανασκόπηση. Κοινό χαρακτηριστικό των NETs είναι η ικανότητά τους να συνθέτουν, να αποθηκεύουν και να εκκρίνουν πεπτίδια ή αμίνες. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ουσίες που εκκρίνονται από τους όγκους αυτούς είναι βιολογικά δραστικές, οπότε προκαλούν χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα (λειτουργικοί ή εκκριτικοί όγκοι). Όταν δεν συνοδεύονται από κλινικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται ως μη-λειτουργικοί όγκοι και προκαλούν συμπτώματα μέσω πιεστικών φαινομένων σε παρακείμενους ιστούς. Επίσης, τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό υποδοχείς σωματοστατίνης, ιδιότητα η οποία έχει εφαρμογή τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία των NETs².

Παραδοσιακά οι GEP-NETs 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 νήσιδα έως τη μεσότητα του εγκαρσίου κόλου, της σκληροειδούς απόφυσης συμπεριλαμβανόμενης) και του οπισθίου εντέρου (hindgut: μεσότητα του εγκαρσίου κόλου έως το ορθό)³. Ωστόσο πλήθος από αναδρομικές

κυρίως μελέτες κατέδειξε ότι η πρόγνωση των όγκων αυτών εξαρτάται επιπλέον από το βαθμό διαφοροποίησής τους και την επέκτασή τους σε άλλα όργανα. Βάσει αυτών, η ευρωπαϊκή εταιρεία νευροενδοκρινών όγκων (European Neuroendocrine Tumor Society - ENETS) εισήγαγε την ταξινόμηση των GEP-NETs σύμφωνα με το βαθμό διαφοροποίησής τους (Grading) σε 3 κατηγορίες, όπως αυτός προκύπτει από την ανοσοϊστοχημική έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 ή τον αριθμό των παρατηρούμενων μιτώσεων (Πίνακας 1). Όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, προτάθηκε το σύστημα TNM, όπως αυτό χρησιμοποιείται και σε άλλες νεοπλασίες από την American Joint Committee on Cancer (AJCC), με ξεχωριστή ταξινόμηση ανάλογα με το όργανο προέλευσης του όγκου^{4,5}. Εκτενέστερη αναφορά στην ταξινόμηση και διάγνωση των GEP-NETs γίνεται από άλλους εισηγητές.

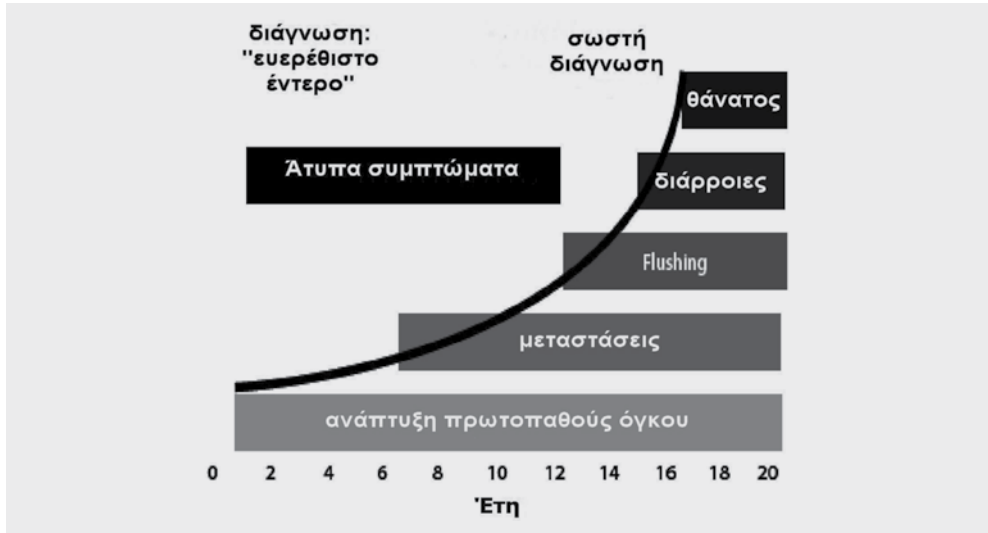
2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Βασικός παράγοντας, ο οποίος καθορίζει την επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου σε ασθενείς με GEP-NETs είναι η επέκταση της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η χειρουργική εκτομή αποτελεί το μόνο ριζικό τρόπο θεραπείας και αφορά ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου, η οποία εντοπίζεται στο όργανο προέλευσης⁶. Ωστόσο, παρά την αυξημένη ευαισθητοποίηση των ιατρών και τις σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους, το 60-70% των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης έχουν ήδη μεταστατική νόσο σε παρακαείμενα (λεμφαδένες) ή απομακρυσμένα (κυρίως ήπαρ) όργανα⁷. Σε αυτό συμβάλλει το γεγονός ότι οι GEP-NETs παρουσιάζουν σχετικά αργή εξέλιξη και δίδουν άτυπη συμπτωματολογία (Εικόνα 1). Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται συμπληρωματικά συστηματική θεραπεία και κυτταρομειωτικές παρεμβάσεις.

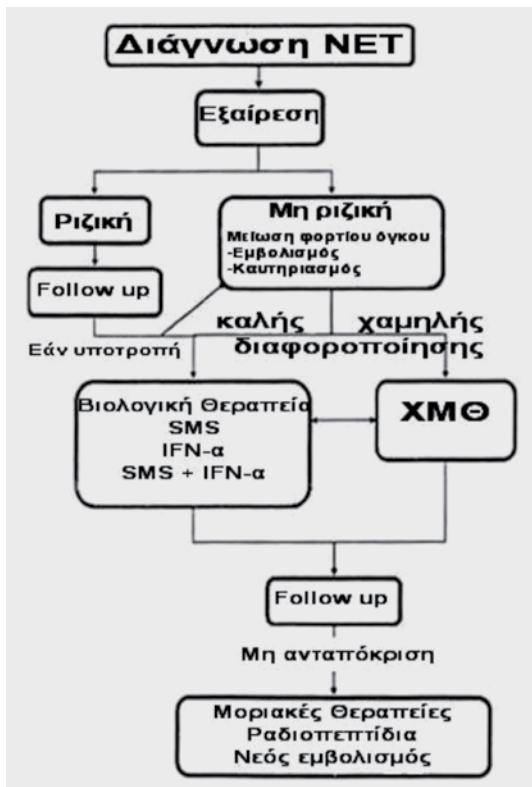
Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην θεραπευτική προσέγγιση των GEP-NETs διαδραματίζει και ο βαθμός διαφοροποίησής τους. Χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλασίες με υψηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού έχουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά, που προσομοιάζει αυτής του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και αντιμετωπίζονται ως τέτοιες. Αντιθέτως, στους καλής διαφοροποίησης GEP-NETs, που είναι και η πλειοψηφία, η κλασική χημειοθεραπεία έχει θέση σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις, ενώ τελευταία κερδίζουν έδαφος οι βιολογικές θεραπείες και οι νεότερες στοχευμένες μοριακές θεραπείες⁸. Συνοπτικά οι θεραπευτικές επιλογές περιγράφονται στον αλγόριθμο της εικόνας 2.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των GEP-NETs σύμφωνα με το βαθμό διαφοροποίησής τους (Grading) κατά ENETS. *HPF: πεδίο υψηλής ισχύος= 2mm², απαιτούνται τουλάχιστον 40 πεδία (σε μεγέθυνση 40x) που αξιολογήθηκαν σε περιοχές μέγιστης μιτωτικής πυκνότητας. **Δείκτης Ki-67: % στα 2.000 κύτταρα όγκου σε περιοχές μέγιστης πυρηνικής σήμανσης.

Grading	Αριθμός μιτώσεων (10 HPF)*	Δείκτης Ki-67 (%)**
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20



Εικόνα 1. Φυσική ιστορία των νευροενδοκρινών όγκων. Της διάγνωσης προηγείται μεγάλο χρονικό διάστημα με άτυπα ενοχλήματα, κατά το οποίο ο πρωτοπαθής όγκος αναπτύσσεται και μεθίσταται. Όταν πλέον εκδηλωθούν ειδικά συμπτώματα (flushing, διάρροιες) έχει ήδη αναπτυχθεί μεταστατική νόσος.



Εικόνα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης νευροενδοκρινών όγκων. SMS: αναλογα σωματοστατινής, INF: ιντερφερόνη, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία.

2.1. Χειρουργική θεραπεία και κυτταρομειωτικές τεχνικές

■ Χειρουργική εκτομή

Σκοπός της χειρουργικής παρέμβασης είναι η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των διηθημένων λεμφαδένων ή/και δευτεροπαθών ηπατικών βλαβών εφόσον αυτό κρίνεται εφικτό. Για να θεωρηθεί μία χειρουργική επέμβαση επιτυχής όσον αφορά την εκρίζωση της νόσου πρέπει να μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά ποσοστό >90% της ακτινολογικά εμφανούς νόσου⁶. Στην περίπτωση ασθενών που εμφανίζουν κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης μεταστάσεις (συνήθως σε λεμφαδένες, ήπαρ και σπανιότερα στα οστά) η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί ριζική λύση και πρέπει να συνδυάζεται με την κατάλληλη συστηματική αγωγή. Παρόλα αυτά, η χειρουργική εκτομή έχει θέση και ως μέσο μείωσης του φορτίου όγκου, καθώς φαίνεται ότι στην περίπτωση των GEP-NETs βελτιώνει την πρόγνωση ορισμένων ασθενών. Ανάλογη τακτική δε φαίνεται να έχει όφελος για ασθενείς με όγκους πτωχής διαφοροποίησης, ωστόσο, ο χειρουργός μπορεί να παρέμβει παρηγορητικά εφόσον τα πιεστικά φαινόμενα από τη νεοπλασματική νόσο, όπως απόφραξη εντέρου, αιμορραγία ΓΕΣ, διάτρηση οργάνου, αυξάνουν τη νοσηρότητα του ασθενούς⁹.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστατικών βλαβών, οι οποίες αποτελούν και τη συχνότερη εστία απομακρυσμένης επέκτασης του πρωτοπαθούς όγκου και έχουν σαφώς δυσμενή προγνωστική σημασία. Το 2008 η ENETS πρότεινε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χειρουργική εκτομή τους, που βασίζεται στη διάκριση τριών τύπων ηπατικής προσβολής: (α) ο «απλός» τύπος, όπου η βλάβη εντοπίζεται σε ένα λοβό ή δύο γειτονικά τμήματα (20-25% των περιπτώσεων), (β) ο «σύνθετος» τύπος, όπου υπάρχει μία κυρίαρχη εστία σε ένα λοβό και μικρότερες στον άλλο (10-15%), και (γ) ο «διάχυτος» τύπος, που περιλαμβάνει εκτεταμένη προσβολή και των δύο λοβών (60-70%)¹⁰. Σε ασθενείς με απλό τύπο ηπατικής προσβολής αρκεί η ανατομική εκτομή του όγκου σε υγιή όρια, ενώ στο σύνθετο τύπο μπορεί να χρειαστούν περισσότερες της μίας διαδοχικές επεμβάσεις. Όσον αφορά τους ασθενείς με διάχυτο τύπο προσβολής, οι περισσότεροι δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, αντιθέτως είναι υποψήφιοι για την εφαρμογή κυτταρομειωτικών τεχνικών.

■ Κυτταρομειωτικές θεραπείες στοχευμένες στο ήπαρ

Επειδή το ήπαρ αποτελεί την κύρια μεταστατική εστία των GEP-NETs, έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι που στοχεύουν στην ελάττωση του φορτίου νόσου ακόμα και σε ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες. Στις επιλογές θεραπευτικής προσέγγισης περιλαμβάνονται:

- ο καυτηριασμός με ρεύμα υψηλής συχνότητας (RF ablation),
- ο εμβολισμός ή χημειοεμβολισμός μέσω της ηπατικής αρτηρίας
- ο εμβολισμός με μικροσφαιρίδια Ύττριου 90 (Y-90)

Ο καυτηριασμός έχει αποτελεσματικότητα σε όγκους <5 cm, ενώ μειονέκτημά του είναι το μεγάλο ποσοστό υποτροπών¹¹. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ο εμβολισμός με ραδιενεργό Y-90 είναι εξίσου αποτελεσματικός και ενδεχομένως λιγότερο τοξικός από το χημειοεμβολισμό¹², ενώ ο χημειοεμβολισμός φαίνεται ότι

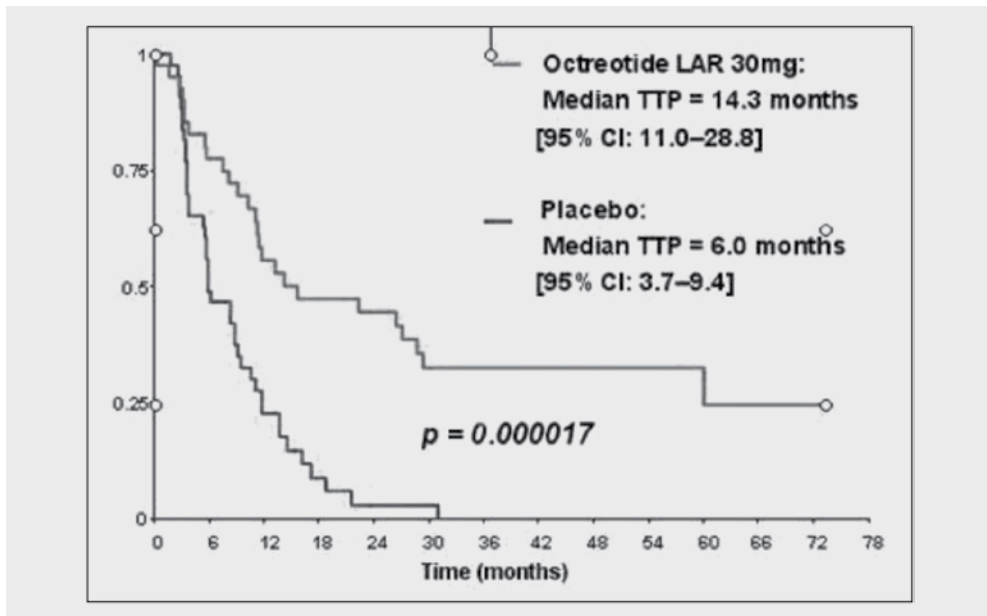
έχει καλύτερα αποτελέσματα σε παγκρεατικούς παρά σε καρκινοειδείς όγκους¹³.

2.2. Φαρμακευτική θεραπεία

■ Βιολογικές θεραπείες

Το γεγονός ότι περίπου 80% των NETs εκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης (sstrs), αποτελεί τη βάση της χρησιμοποίησης των αναλόγων σωματοστατίνης στην αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασιών¹⁴. Έχουν προσδιορισθεί πέντε τύποι sstrs, ωστόσο οι sstr2 και sstr5 σχετίζονται ισχυρότερα με την αντιεκκριτική δράση και τις κυτταροστατικές ιδιότητες της σωματοστατίνης¹⁵. Τα υπάρχοντα ανάλογα σωματοστατίνης: οκτρεοτίδη και λανρεοτίδη έχουν παρατεταμένο χρόνο δράσης σε σχέση με την ενδογενή σωματοστατίνη και υψηλή συγγένεια που περιορίζεται στους sstrs 2 και 5. Στη σύγχρονη κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τα ανάλογα μακράς δράσης, τα οποία χορηγούνται ενδομυϊκά, συνήθως ανά 28 ημέρες.

Η αντιεκκριτική δράση των αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί παγιωμένη γνώση και έχει τύχη ευρείας εφαρμογής στην αντιμετώπιση των κλινικών συνδρόμων που σχετίζονται με λειτουργικούς νευροενδοκρινείς όγκους. Αντίθετα, η αντινεοπλασματική τους δράση δεν ήταν μέχρι προσφάτως τεκμηριωμένη. Τα αποτελέσματα της μελέτης PROMID¹⁶ έδειξαν ότι η χορήγηση οκτρεοτίδης σε ασθενείς με λειτουργικά ενεργούς όσο και ανενεργούς μεταστατικούς NETs που προέρχονταν από το μέσο έντερο, επιμήκυνε σημαντικά το χρόνο που απαιτείται για να διαπιστωθεί πρόοδος νόσου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Εικόνα 3). Πρόκειται για θεραπεία καλώς



Εικόνα 3. Αποτελέσματα μελέτης PROMID: σημαντική επιμήκυνση του χρόνου που απαιτείται για να διαπιστωθεί πρόοδος νόσου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

ανεκτή, με ήπιες παρενέργειες (κυρίως ανάπτυξη χολολιθίασης) και η κύρια δράση της δεν είναι τόσο στη σμίκρυνση του όγκου όσο στη σταθεροποίησή του. Ωστόσο, φαίνεται ότι τα αποτελέσματά της είναι πιο εμφανή σε ασθενείς με μικρό φορτίο όγκου και εφόσον έχει εξαιρεθεί το πρωτεύον νεόπλασμα. Επιπλέον, στα μειονεκτήματά της συγκαταλέγεται το γεγονός ότι μετά από παρατεταμένη χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης παρατηρείται ανάπτυξη ανοτοχής τόσο στην αντιεκκριτική όσο και στην αντινεοπλασματική δράση τους¹⁷.

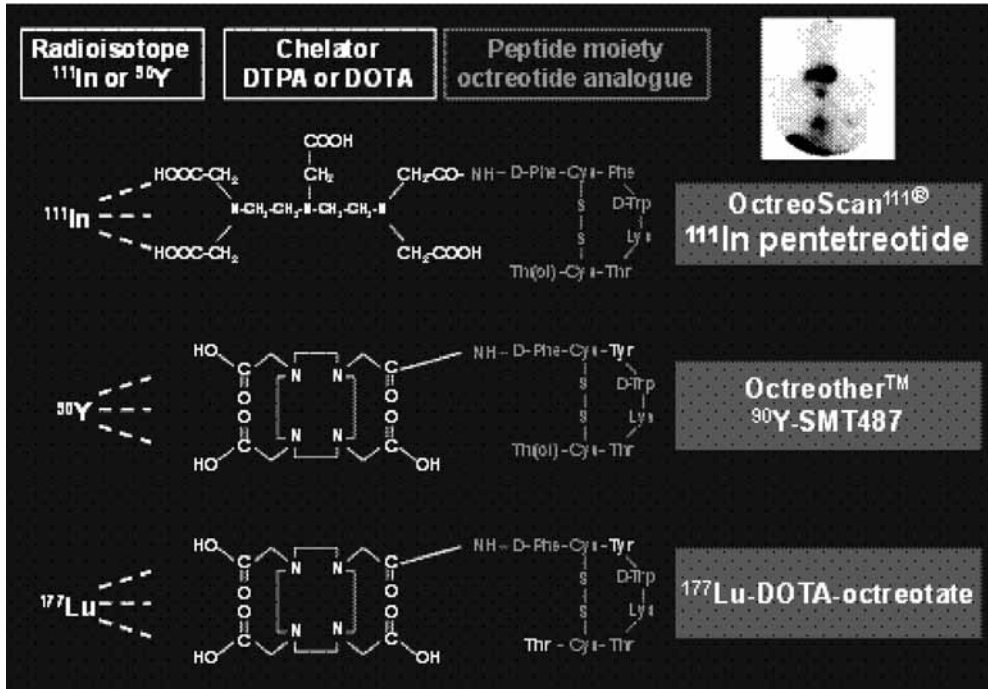
Πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί το πολυδύναμο ανάλογο αναλόγων σωματοστατίνης SOM 230 ή pasireotide που αναστέλλει όλους τους sstrs, εκτός από τον sstr4¹⁸. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς η χορήγησή του πέτυχε τον έλεγχο των συμπτωμάτων στο 25% ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο, οι οποίοι είχαν αναπτύξει ανοχή στην οκτρεοτίδη¹⁹. Παράλληλα, μελετώνται νεότερα χημικά μόρια, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται τόσο με τους sstrs όσο και με τον υποδοχέα 2 της ντοπαμίνης (BIM-23A760 ή dopastatin) και προκαλούν ενισχυμένα βιολογικά αποτελέσματα μέσω ετεροδιμερισμού των υποδοχέων αυτών^{20,21}. Σε παλαιότερες σειρές ασθενών, ιδίως σε λειτουργικά midgut καρκινοειδή έγινε χρήση από ορισμένα κέντρα της ιντερφερόνης-α (50-100 mcg εβδομαδιαίως) με παρατηρούμενη ακτινομορφολογική απάντηση ως και 11% και σταθεροποίηση νόσου ως 35%. Με εξαίρεση τους ανωτέρω όγκους δε φαίνεται να προσφέρει πρόσθετο όφελος σε σχέση με τα ανάλογα σωματοστατίνης. Αντιθέτως, έχει σημαντικά περισσότερες και αυξημένης βαρύτητας παρενέργειες²².

■ Θεραπευτικά ραδιενεργά πεπτίδια

Η θεραπεία με ραδιενεργά πεπτίδια (Peptide Receptor Radionuclide Therapy - PRRT) σε GEP-NETs βασίζεται στη χρήση πηγών β-σωματιδίων υψηλής ενέργειας, τα οποία δύνανται να προκαλέσουν βλάβες στο DNA των νεοπλασματικών κυττάρων. Η επιλογή και πρόσδεση των φαρμάκων αυτών στα νεοπλασματικά κύτταρα γίνεται στοχεύοντας τους υποδοχείς σωματοστατίνης²³. Για το σκοπό αυτό ως προσδέτης επιλέγεται ανάλογο σωματοστατίνης, ενώ τα χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα είναι το Ίνδιο 111, το Ύτριο 90 και το Λουτήσιο 177 (Lu-177) (Εικόνα 4). Η χρήση του πρώτου τείνει να εγκαταλειφθεί λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας, ενώ έδαφος κερδίζει η συστηματική χορήγηση Lu-177, το οποίο εκπέμπει συνδυασμό β και γ ακτινοβολίας. Η χρήση του Y-90 προαναφέρθηκε στις κυτταρομειωτικές παρεμβάσεις ηπατικών μεταστάσεων. Τα αποτελέσματα αυτών των θεραπειών είναι ενθαρρυντικά, ωστόσο δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά πρωτόκολλα και οι σειρές των ασθενών είναι ανομοιογενείς ως προς τα χαρακτηριστικά της νόσου. Έχουν ανακοινωθεί ανταποκρίσεις στο Lu-177 με σμίκρυνση του όγκου σε ποσοστό ως και 30% των ασθενών και με σχετικά λίγες παρενέργειες: κυρίως ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και προσωρινή ηπατική δυσπραγία²⁴.

■ Χημειοθεραπεία

Οι GEP-NETs είναι όγκοι αργά εξελισσόμενοι και γενικά δεν είναι ευαίσθητοι στα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Σημαντικό κριτήριο για την επιλογή του είδους της χημειοθεραπείας αποτελεί ο βαθμός διαφοροποίησής τους, όπως αυτός



Εικόνα 4. Ραδιενεργά πεπτιδία χρησιμοποιούμενα στη θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων. Τα χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα είναι: ^{111}In Indium, ^{90}Y trium και ^{177}Lu Lutetium, η χηλική ένωση είναι το DTPA (diethylene-triamine pentaacetic acid) ή το DOTA (dodecane-tetraacetic acid) και ως προσδέτης χρησιμοποιείται ανάλογο σωματοστατίνης.

εκφράζεται με το Grading της ENETS²⁵.

Σε καλώς διαφοροποιημένους όγκους (G1 και πάντως με Ki-67<5%), θεραπεία πρώτης εκλογής αποτελεί η στρεπτοζοτοκίνη (STZ), η οποία έχει ένδειξη για χρήση σε παγκρεατικούς ενδοκρινείς όγκους (p-NETs), συνήθως σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη ή/και 5- φθόριο-ουρακίλη (5-FU)²⁶. Τα ποσοστά ακτινομορφολογικής απάντησης σε αυτές τις περιπτώσεις κυμαίνονται σε ποσοστό 30-40% και περιλαμβάνουν τόσο σταθεροποίηση όσο και υποχώρηση της νόσου. Αντιθέτως, σε καρκινοειδείς όγκους, τα αντίστοιχα ποσοστά δεν ξεπερνούν το 15%⁸.

Σε ενδιάμεσης διαφοροποίησης όγκους (G2 ή κατά άλλους Ki-67: 5 – 15 %) έχει προσφάτως προταθεί η χορήγηση της τεμοζολομίδης (temozolomide), από του στόματος αναλόγου της δακαρβαζίνης, που δρα ως αλκυλιωτικός παράγοντας¹⁷. Έχει χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία με ποσοστό απάντησης ως και 33% είτε σε συνδυασμό με θαλιδομίδα σε p-NETs με απάντηση ως και 45%, αλλά με υψηλή τοξικότητα²⁷. Σε μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με p-NETs, το ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία με τεμοζολομίδα συσχετίστηκε με την απουσία έκφρασης του ενζύμου O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT), το οποίο φαίνεται να παρεμποδίζει τη μεθυλίωση του DNA²⁸. Βάσει in vitro δεδομένων χορηγήθηκε και ο συνδυασμός της τεμοζολομίδης με καπεσιταμίνη (capecitabine), από του στόματος

αναλόγου της 5-FU, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα (απόκριση ως και 74%)²⁹. Μένει να αξιολογηθεί ο ανωτέρω συνδυασμός σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (G3, Ki-67>20%) φαίνεται ότι ο συνδυασμός πλατίνης με ετοποσίδη (cis-platinum & etoposide) έχει τα καλύτερα αποτελέσματα με υψηλά ποσοστά άμεσης απόκρισης (~70%), τα οποία όμως είναι διάρκειας ολίγων μηνών και συνοδεύονται από υψηλή τοξικότητα^{30,31}.

■ Στοχευμένες μοριακές θεραπείες

Βασικό χαρακτηριστικό των GEP-NETs, ιδίως των καλώς διαφοροποιημένων, είναι η αγγειοβρίθειά τους³², στην οποία συμβάλλει η ενεργοποίηση του συστήματος του Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) με τους υποδοχείς του (VEGFR 1-3), και του Platelet Derived Growth Factor (PDGF) με τον υποδοχέα του (PDGFR)³³. Αμφότεροι οι υποδοχείς ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης (RTKI), οι οποίοι αποτελούν στόχο για μία νεότερη γενιά φαρμάκων που δρουν ως αναστολείς τους. Το sunitinib είναι ένας RTKI, ο οποίος δεσμεύει τόσο τους VEGFR όσο και τον PDGFR και παρουσιάζει συνδυασμό αντιαγγειογενετικής με άμεση αντινεοπλασματική δράση³⁴. Πρόσφατα, έλαβε ένδειξη η χορήγηση sunitinib (37,5 mg/ημέρα) σε ασθενείς με p-NETs³⁵. Ανάλογη δράση έχει και η ουσία bevacizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του VEGF. Ο συνδυασμός bevacizumab και τεμοζολομίδης είχε ανταπόκριση της τάξης του 24% σε p-NETs³⁶, ενώ εξίσου καλά αποτελέσματα προέκυψαν από το συνδυασμό bevacizumab με everolimus³⁷.

Ανάλογης σημασίας στη ανάπτυξη των νεότερων μοριακών θεραπειών είναι και η αναστολή των οδών μεταβίβασης ενδοκυττάρων σημάτων. Στις οδούς αυτές, κεντρικός είναι ο ρόλος της πρωτεΐνης m-TOR (mammalian Target of Rapamycin), η οποία δρα ως κεντρικός ρυθμιστής της κυτταρικής διαίρεσης και της αγγειογένεσης και υπερεκφράζεται στο 75% των NETs³⁸. Το everolimus (RAD 001) αναστέλλει την πρωτεΐνη m-TOR και έχει χρησιμοποιηθεί σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες σε καρκινοειδείς, καθώς και σε p-NETs (RADIANT 2 & 3 αντίστοιχα) σε συνδυασμό με ανάλογα σωματοστατίνης. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, ιδίως στους p-NETs, ενώ οι παρενέργειες ήταν στην πλειοψηφία τους ήπιες: κυρίως εξάνθημα, διάρροια και λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος και σπανιότερα αναιμία και υπεργλυκαιμία κατηγορίας 3-4^{39,40}.

■ Μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προαναφερθέντων μοριακών θεραπειών και το γεγονός ότι γίνονται καλά ανεκτές από τους ασθενείς έχει προσανατολίσει την έρευνα στην κλινική δοκιμή διαφόρων αναστολέων των ενδοκυττάρων οδών. Μέχρι τώρα έχουν δοκιμαστεί με ποικίλα αποτελέσματα οι RTKIs sorafenib, erlotinib, imatinib, vandetanib, gefitinib κ.ά. (www.clinicaltrials.gov). Νεότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο των οποίων διαδραματίζουν οι μικροακολουθίες RNA (micro-RNA) στην ογκογένεση διαφόρων μορφών καρκίνου. Πρόκειται για μη κωδικοποιητικές αλληλουχίες RNA, οι οποίες λειτουργούν ως ρυθμιστές μετα-μεταγραφικών διεργασιών, όπως η αποδόμηση του mRNA ή καταστολή της μετάφρασής του⁴¹. Προσφάτως, η απάλειψη συγκεκριμένου micro-RNA (micro-RNA 182) φάνηκε να έχει

θεραπευτική δράση σε μεταστατικό μελάνωμα, στρατηγική η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις GEP-NETs⁴².

3. ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στις ακόλουθες παραγράφους θα αναφερθούν οι εξειδικευμένοι θεραπευτικοί χειρισμοί που αφορούν συγκεκριμένους τύπους GEP-NETs συμπεριλαμβανομένων και όγκων που προκαλούν λειτουργικά σύνδρομα.

3.1. Γαστρικά καρκινοειδή

Αυτά διακρίνονται σε τύπου 1 και 2, εφόσον αναπτύσσονται σε έδαφος ατροφικής γαστρίτιδος ή σ. Zollinger-Ellison αντίστοιχα και σε τύπου 3, εφόσον αναπτύσσονται σποραδικά⁴³.

Τα καρκινοειδή τύπου 1 και 2, είναι όγκοι καλής διαφοροποίησης και εντοπίζονται κυρίως στο σώμα και το θόλο του στομάχου. Μπορεί να είναι πολλαπλοί, ενώ η πορεία τους είναι γενικά καλοήθης. Εφόσον η διάμετρος είναι <1 cm, γίνεται ενδοσκοπική χαρτογράφηση και τίθενται υπό παρακολούθηση. Εάν υπερβούν αυτό το μέγεθος και το πλήθος τους είναι μικρότερο των 6, θεραπεία εκλογής αποτελεί η ενδοσκοπική πολυεκτομή και παρακολούθηση με βιοχημικό και ενδοσκοπικό έλεγχο κάθε 6 μήνες - 1 έτος. Σε περίπτωση όγκων οι οποίοι εμφανίζουν διήθηση της υποβλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας (τεκμηριωμένη με ενδοσκοπικό υπερηχο-γράφημα), ή σε περίπτωση πολλαπλών (n >6) ή υποτροπιαζόντων όγκων συνιστάται χειρουργική εκτομή τους και ταυτόχρονη αντρεκτομή. Με αυτόν τον τρόπο, απομακρύνεται η εστία παραγωγής της αυξημένης γαστρίνης από τα G κύτταρα του άντρου του στομάχου. Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης σε εντοπισμένη μη λειτουργική νόσο δε φαίνεται να προσφέρει επιπλέον όφελος. Η πρόγνωσή τους είναι άριστη με 5ετή επιβίωση που υπερβαίνει το 90%⁴⁴.

Όσον αφορά τα καρκινοειδή τύπου 3, πρόκειται για επιθετικούς όγκους, μεγέθους συνήθως >2 cm, που αναπτύσσονται ανεξάρτητα από την ύπαρξη αυξημένων τιμών γαστρίνης και οι οποίοι δίνουν μεταστάσεις σε ποσοστό >50%. Σε αυτήν την περίπτωση και επί απουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων συνιστάται η υφολική ή ολική γαστρεκτομή με περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου εφαρμόζονται τα προαναφερθέντα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας με πτωχά ωστόσο αποτελέσματα και 5ετή επιβίωση 5-64%.

3.2. Βρογχικά καρκινοειδή (BK)

Σε όγκους καλής διαφοροποίησης (τυπικά καρκινοειδή) και ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, συνήθως επιλέγεται η τμηματεκτομή (segmental resection) ή η εκτομή του προσβεβλημένου λοβού. Συντηρητικότερες μέθοδοι όπως βρογχοπλαστική ή εξαίρεση δίκην μανικίου (sleeve resection), είναι επισφαλείς λόγω μη αντιμετώπισης της πιθανής λεμφικής διασποράς⁴⁵. Αντιθέτως, πιο εκτεταμένες επεμβάσεις (περισσότεροι λοβοί, πνευμονεκτομή) θα πρέπει να φυλάσσονται για πιο επιθετικούς όγκους (άτυπα καρκινοειδή, μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα – large cell carcinoma) λόγω της

επίδρασής τους στην αναπνευστική λειτουργία. Η χημειοθεραπεία έχει θέση σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου, ιδίως σε άτυπα καρκινοειδή και σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (small and large cell carcinomas). Έχουν δοκιμαστεί διάφοροι συνδυασμοί και σχήματα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που αναφέρονται στο γενικό μέρος, χωρίς ωστόσο ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς η καλύτερη ανταπόκριση είναι της τάξης του 35% με μικρή διάρκεια και υψηλή τοξικότητα⁴⁶. Ανάλογη αντιμετώπιση απαιτείται για την αντιμετώπιση των καρκινοειδών του θύμου αδένου, τα οποία ιστολογικά κατατάσσονται όπως και τα ΒΚ, ωστόσο η συμπεριφορά τους είναι πιο επιθετική.

Τόσο τα ΒΚ όσο και τα καρκινοειδή του θύμου αποτελούν μία από τις συχνότερες εστίες έκτοπης παραγωγής ACTH και εκδήλωσης συνδρόμου Cushing⁴⁷. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρωταρχικής σημασίας για την αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι η εξαίρεση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου μέρους του όγκου και σε περίπτωση υπολειμματικής νόσου ή απομακρυσμένων μεταστάσεων κυτταρομειωτικές παρεμβάσεις ή εξωτερική ακτινοβολήση. Για την άμεση αντιμετώπιση της υπερκορτιζολαιμίας χορηγούνται αδρενοστατικά φάρμακα όπως ετομιδάτη, μετυραπόνη και κετοκοναζόλη, ενώ για μακροχρόνια θεραπεία έχουν δοκιμαστεί και αδρενολυτικά όπως η μιτοτάνη. Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης φαίνεται να συμβάλλει στον έλεγχο του συνδρόμου δρώντας αιτιολογικά και μειώνοντας την έκκριση της ACTH, ενώ επικουρική δράση έχουν οι αγωνιστές ντοπαμίνης⁴⁸. Σε περιπτώσεις υπερκορτιζολαιμίας ανθεκτικής στα ανωτέρω θεραπευτικά μέτρα συνιστάται ως έσχατη λύση η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή.

3.3. Καρκινοειδή λεπτού και παχέως εντέρου (midgut & hindgut)

Η χειρουργική θεραπεία ποικίλει ανάλογα με το σημείο εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου και περιλαμβάνει την εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου σε υγιή όρια, περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό και πιθανώς τη λύση συμφύσεων και συγκάμψεων του μεσεντερίου λόγω της ισχυρής δεσμοπλαστικής δράσης των καρκινοειδών όγκων. Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής σε λειτουργικούς αλλά και σε μη λειτουργικούς όγκους με μετρήσιμη υπολειπόμενη νόσο. Η ανταπόκριση των όγκων αυτών στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι γενικά περιορισμένη και σαφώς κατώτερη της αντίστοιχης των p-NETs. Καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται ότι επιτυγχάνονται με τη χορήγηση μοριακών θεραπειών και ραδιοπεπτιδίων⁴⁰.

Όσον αφορά τα midgut καρκινοειδή, η ριζικότητα της εκτομής δεν εξαρτάται από το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας, καθώς ακόμη και όγκοι ελαχίστου μεγέθους έχουν μεταστατικό δυναμικό. Επιπλέον, δεδομένης της αυξημένης ικανότητάς τους να προκαλούν εκκριτικά σύνδρομα, ιδίως παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, η επέμβαση στοχεύει στην όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μείωση του φορτίου όγκου για τον έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων⁴⁹.

Ιδιαίτερη κατηγορία GEP-NETs αποτελούν τα καρκινοειδή της σκωληκοειδούς απόφυσης, τα οποία συχνά διαγιγνώσκονται τυχαία κατά τη διενέργεια σκωληκοειδεκτομής. Γενικά πρόκειται για όγκους καλής πρόγνωσης που θεραπεύονται με τη σκωληκοειδεκτομή. Στοιχεία που επιβαρύνουν την πρόγνωση είναι μέγεθος όγκου

>2 cm, εκτεταμένη διήθηση του μεσεντεριδίου (>3 mm), διήθηση των εγχειρητικών ορίων, επιθετική ιστολογική εικόνα (goblet cell), οπότε και θεωρείται δικαιολογημένη η συμπλήρωση της επέμβασης με διενέργεια δεξιάς ημικολεκτομής⁵⁰.

Τα καρκινοειδή του παχέως εντέρου διαχωρίζονται στα κολικά και στα αντίστοιχα του ορθού, καθώς παρουσιάζουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Τα κολικά καρκινοειδή είναι πιο επιθετικά και συνήθως παρουσιάζουν μεταστάσεις κατά τη διάγνωσή τους, ενδεχομένως και λόγω καθυστερημένης διάγνωσης. Η χειρουργική αντιμετώπισή τους είναι επιθετική και παρόμοια με αυτήν του αδενοκαρκινώματος του παχέως εντέρου. Αντιθέτως, τα καρκινοειδή του ορθού, ιδίως όσα είναι διαμέτρου μικρότερης του 1 cm, εμφανίζουν πολύ μικρότερη πιθανότητα μετάστασης (<5%). Αυτοί οι όγκοι θεραπεύονται επιτυχώς με τοπική εκτομή. Όγκοι μεγαλύτερης διαμέτρου και ιδίως >2 cm αντιμετωπίζονται με πιο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση, ιδίως αν συνυπάρχουν προγνωστικοί δείκτες ενδεικτικοί επιθετικής συμπεριφοράς όπως μυϊκή διήθηση ή/και εξέλκωση⁵¹.

■ Καρκινοειδές σύνδρομο

Οι GEP-NETs του εντερικού σωλήνα έχουν συχνά την ιδιότητα να υπερεκκρίνουν σεροτονίνη, με επακόλουθο την εκδήλωση μιας πλειάδας συμπτωμάτων που συνιστούν το «καρκινοειδές σύνδρομο». Τα κυριότερα από αυτά είναι οι επίμονες υδαρείς διάρροιες εκκριτικού τύπου (80% των περιπτώσεων), το ερύθημα προσώπου και ανώτερου μέρους κορμού (Flushing) (75%), το οποίο συχνά εκλύεται με το stress ή τη λήψη συγκεκριμένων τροφών (τυρί, κρασί) και σπανιότερα ο βρογχόσπασμος (στο 15% των περιπτώσεων)². Προεγχειρητικά, καθώς και σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπολειπόμενη νόσο μετεγχειρητικά, η εκκριτική δραστηριότητα του όγκου αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχει θέση η χορήγηση ιντερφερόνης-α. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών αυτών με ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης για την αποφυγή καρκινοειδούς κρίσης από την ανεξέλεγκτη έκχυση σεροτονίνης κατά τους χειρισμούς⁵². Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται εκτός από τον έλεγχο των συμπτωμάτων και από τα επίπεδα του 5-υδρόξυ-ινδολοξικού οξέως (5-HIAA), μεταβολίτη της σεροτονίνης στα ούρα. Για την αντιμετώπιση περιπτώσεων ανθεκτικής διάρροιας εφαρμόζεται σε συνδυασμό με τα ανάλογα σωματοστατίνης η χορήγηση λοπεραμίδης, χολεστυραμίνης και οπιοειδών.

■ Αντιμετώπιση καρδιακής νόσου

Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο η καρδιά προσβάλλεται όταν υπερβολική ποσότητα σεροτονίνης εισρέει στις δεξιές κοιλότητες, δίχως προηγουμένως να αδρανοποιηθεί στο ήπαρ. Οι αριστερές κοιλότητες συνήθως δεν προσβάλλονται, καθώς προστατεύονται από την αδρανοποίηση της σεροτονίνης στους πνεύμονες. Η κλινική εικόνα των ασθενών με καρκινοειδές νεόπλασμα και καρδιακή προσβολή χαρακτηρίζεται από ίνωση των βαλβίδων, ιδίως της τριγλώχινος και συμπτώματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP) αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την ύπαρξη καρδιακής προσβολής με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία⁵³. Η θεραπεία στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται σε βαλβιδοπλαστική και

στη συντηρητική αντιμετώπιση της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

3.4. Παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (p-NET)

Αποτελούν το 1-2% του συνόλου των παγκρεατικών όγκων και εξορμούνται από τα κύτταρα των νησιδίων (νησιδιώματα)⁷. Με βάση τη παρουσία ή μη εκκριτικών συμπτωμάτων, οι p-NETs κατατάσσονται σε:

- Μη λειτουργικούς (30-50%)
- Λειτουργικούς (50-70%), οι οποίοι με τη σειρά τους διακρίνονται σε:
 - Ινσουλινώματα (17%)
 - Γαστρινώματα (15%)
 - VIPώματα (2 %)
 - Γλυκαγονώματα (1%)
 - Σε ποσοστό <10%: Σωματοστατίνωμα, γρελίνωμα (ghrelin) και άλλα έκτοπα σύνδρομα

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου σε υγιή όρια αποτελεί τη μοναδική ριζική θεραπευτική παρέμβαση. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται στην ουρά του παγκρέατος εξαίρονται με περιφερική παγκρεατεκτομή και συνοδό σπληνεκτομή, ενώ για όγκους της κεφαλής προτιμάται επέμβαση τύπου Whipple. Εφόσον πρόκειται για καλώς διαφοροποιημένους όγκους <2 cm, ιδίως ινσουλινώματα, δύναται να γίνει εκκυρνήση του όγκου⁵⁴. Όσον αφορά τα χημειοθεραπευτικά σχήματα και τις βιολογικές θεραπείες, ισχύουν όσα έχουν αναφερθεί στο γενικό μέρος, με επιμέρους τροποποιήσεις για κάθε ιστολογικό τύπο νησιδιώματος και το αντίστοιχο εκκριτικό σύνδρομο.

■ Ινσουλίνωμα

Πρόκειται για το συχνότερο νησιδίωμα με άριστη πρόγνωση εφόσον είναι ενδοπαγκρεατικό. Βασικό κλινικό χαρακτηριστικό είναι η υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια νηστείας από την απρόσφορη έκκριση ινσουλίνης. Η χειρουργική εξαίρεση προσφέρει οριστική θεραπεία. Ωστόσο, λόγω του μικρού συνήθως μεγέθους των όγκων αυτών, βασική προϋπόθεση για την επιτυχή εξαίρεση είναι ο σωστός εντοπισμός τους⁵⁵. Ιδιαίτερα χρήσιμο σε τέτοιες περιπτώσεις είναι το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, ενώ αν ο όγκος παραμένει δυσδιάκριτος εφαρμόζεται δοκιμασία έκλυσης ινσουλίνης με χορήγηση ενδοφλέβιου ασβεστίου και εκλεκτικού καθετηριασμού της αγγείωσης του παγκρέατος για περιοχική εντόπιση της εστίας έκκρισης (κεφαλή, σώμα, ουρά)⁵⁶. Στη σπάνια περίπτωση κακοήθους ινσουλινώματος, προτεραιότητα αποτελεί η αντιμετώπιση της απειλητικής για τον ασθενή υπογλυκαιμίας με κυτταρομειωτικές παρεμβάσεις, με χορήγηση διαζοξίδης ή αναλόγων σωματοστατίνης. Προηγουμένως θα πρέπει να έχει τεκμηριωθεί η ανταπόκριση στη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης για την αποφυγή επιδείνωσης της υπογλυκαιμίας. Προσφάτως έχει δειχθεί ότι το everolimus, εκτός από αντινεοπλασματική δράση, μπορεί να συμβάλλει στον έλεγχο της υπογλυκαιμίας παρεμβαίνοντας άμεσα στο μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης στα β κύτταρα⁵⁷.

■ Γαστρίνωμα

Τα γαστρινώματα εξορμώνται από το πάγκρεας, αλλά κυρίως από το δωδεκαδάκτυλο. Η ανατομική θέση που απαρτίζεται από την κεφαλή του παγκρέατος, το κατιόν τμήμα του δωδεκαδακτύλου και τους τοπικούς λεμφαδένες καλείται το «τρίγωνο του γαστρινώματος» (gastrinoma triangle), καθότι φιλοξενούν την πλειοψηφία των γαστρινωμάτων. Σε ποσοστό 20% εμφανίζονται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1, οπότε και είναι συχνά πολλαπλά. Τη στιγμή της διάγνωσης, το 50-60% των γαστρινωμάτων είναι μεταστατικά. Τα παγκρεατικά γαστρινώματα είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό ηπατικές μεταστάσεις (22-35%)².

Η κλινική συμπτωματολογία προκύπτει από την υπερέκκριση γαστρικού οξέος (σ. Zollinger-Ellison) και συνίσταται σε κοιλιακό άλγος λόγω εμφάνισης πεπτικών ελκών, διαρροϊκές κενώσεις και δυσαπορρόφηση λόγω απενεργοποίησης των παγκρεατικών ενζύμων. Θεραπευτικά, κύριος στόχος είναι η καταστολή της υπερχλωρυδρίας με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και αντιμετώπιση της επέκτασης του όγκου. Γενικά η εξέλιξη των γαστρινωμάτων (κυρίως αυτών του δωδεκαδακτύλου) είναι σχετικά αργή και η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται σε ποσοστό 90-100% σε ασθενείς με ριζική εκτομή, 46% με λεμφαδενικές μεταστάσεις και 40% σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις.

■ VIPωμα

Οι σπάνιοι αυτοί παγκρεατικοί όγκοι εκκρίνουν αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) και προκαλούν το σύνδρομο διάρροιας/υποκαλαιμίας/αχλωρυδρίας (Watery Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria-WDHA) ή σ. Verner-Morrison. Σε ποσοστό περίπου 50-75 % οι όγκοι αυτοί είναι κακοήθεις. Το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης υπολογίζεται σε 94,4% για ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο και 59,6% για ασθενείς με μεταστάσεις⁵⁸.

Για την αντιμετώπιση του εκκριτικού συνδρόμου χορηγούνται ανάλογα σωματοστατίνης και αντιδιαρροϊκά, ενώ συχνά απαιτείται η ενυδάτωση και αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Ειδικά το διαρροϊκό σύνδρομο παρουσιάζει αξιοσημείωτη ανταπόκριση στην αγωγή με γλυκοκορτικοειδή.

■ Γλυκαγόνωμα

Οι παγκρεατικοί αυτοί όγκοι παράγουν γλυκαγόνο με συνηθέστερο σημείο εμφάνισης την ουρά του παγκρέατος. Σε ποσοστό 5-17% συνδέονται με το σύνδρομο MEN-1, ενώ σε ποσοστό 80% είναι ήδη μεταστατικοί κατά την διάγνωση⁵⁹.

Τα κλινικά συμπτώματα σχετίζονται με την καταβολική δράση της περίσσειας γλυκαγόνου και ιδίως με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (80%). Επίσης χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα είναι το νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα (65-80%), ενώ οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν προδιάθεση για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Στην αντιμετώπιση, ισχύουν τα γενικά θεραπευτικά πρωτόκολλα των GEP-NETs με επιπλέον προσοχή στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη και των ηπκτικών διαταραχών του αίματος.

4. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση των NETs στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ακτινομορφολογικά κριτήρια, καθώς και οι διακυμάνσεις βιοχημικών δεικτών γενικής νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης όπως η χρωμογρανίνη Α και ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) ή εφόσον πρόκειται για λειτουργικό όγκο οι συγκεντρώσεις της κατά περίπτωση υπερπαραγόμενης ουσίας.

Για την ακτινομορφολογική παρακολούθηση με τρόπο ακριβή και αναπαραγωγίμο θεσπίστηκαν τα «κριτήρια αξιολόγησης για την απάντηση σε συμπαγείς όγκους» (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST)⁶⁰, στα οποία αξιολογείται η μέγιστη διάμετρος των μετρήσιμων βλαβών πριν και μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. Πρόσφατα, προτάθηκε και η αξιοποίηση της ποζιτρονιακής τομογραφίας (18F-FDG-PET) όσον αφορά την ικανότητά της να εντοπίζει νέες βλάβες, ιδίως σε όγκους χαμηλότερης διαφοροποίησης⁶¹. Ωστόσο, η απάντηση στις νεότερες στοχευμένες θεραπείες συνίσταται ως επί το πλείστον σε μείωση του μεταβολισμού των νεοπλασματικών κυττάρων ή κεντρική νέκρωση, οι οποίες δε συνοδεύονται πάντα από σημαντική μείωση στο μέγεθος του όγκου, οπότε και δεν ανιχνεύονται με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στο σύστημα RECIST. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν θέση οι λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη φυσιολογία του όγκου και έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση απόκρισης όταν δεν αναμένεται συρρίκνωση του μεγέθους του. Τέτοιες τεχνικές είναι η μαγνητική τομογραφία με δυναμική μελέτη της πρόσληψης σκιαγραφικού (Dynamic Contrast Enhanced MRI-DCE) κατά την οποία αξιολογείται η ταχύτητα πρόσληψης και έκπλυσης της παραμαγνητικής ουσίας από τον όγκο⁶², καθώς και η MRI με στάθμιση διάχυσης - (Diffusion Weighted - DW-MRI), κατά την οποία αξιολογείται η διαφορά διάχυσης του ύδατος μεταξύ ζώντων και νεκρωμένων κυττάρων του όγκου⁶³. Ανάλογες προσπάθειες γίνονται για την αξιολόγηση της μεταβολής της πυκνότητας σε απεικόνιση με Αξονική Τομογραφία και της μεταβολής της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (SUV) σε μελέτη με PET ή SPECT⁶⁴. Να σημειωθεί ότι υψηλή πρόσληψη σε 18F-FDG-PET συσχετίζεται με επιθετικότερους όγκους και μειωμένη συνολική επιβίωση⁶⁵.

Όσον αφορά την αξιολόγηση των βιοχημικών δεικτών, η χρωμογρανίνη Α εκλύεται από το σύνολο σχεδόν των NETs και τα επίπεδά της σχετίζονται με το φορτίο του όγκου⁶⁶. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην αξιολόγηση των τιμών καταστάσεις που προκαλούν ψευδή αύξηση των επιπέδων της, όπως η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή συνύπαρξη ατροφικής γαστρίτιδας. Επίσης, αναφέρονται περιπτώσεις αποδιαφοροποίησης του όγκου, που συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα σύνθεσης χρωμογρανίνης και δύναται να συνοδεύεται από αύξηση δεικτών χαμηλής διαφοροποίησης όπως η NSE και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA).

5. ΣΥΝΟΨΗ

Οι Νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs), είναι σχετικά σπάνιες και ετερογενείς κακοήθειες. Εξελίσσονται συνήθως βραδέως και εφόσον είναι μη λειτουργικοί χωρίς θορυβώδη

συμπτώματα, με συνέπεια 60-70% των ασθενών να εμφανίζουν μεταστατική νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η χειρουργική εκτομή αποτελεί το μόνο ριζικό τρόπο θεραπείας και αφορά ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου και ως μέσο μείωσης του φορτίου όγκου, καθώς φαίνεται ότι στην περίπτωση μερικών NETs βελτιώνει την πρόγνωσή τους. Οι υποδοχείς σωματοστατίνης είναι οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι των βιολογικών θεραπειών με ανάλογα σωματοστατίνης, καθώς και ραδιοπεπτίδια, που προσδένονται στους ανωτέρω υποδοχείς και παράγουν συμπτωματική, βιοχημική και σε μικρότερο βαθμό αντινεοπλασματική απάντηση. Λόγω της σχετικά περιορισμένης ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα σε καρκινοειδείς όγκους, έχουν αναπτυχθεί νέες μοριακές θεραπείες, όπως ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης sunitinib και ο mTOR αναστολέας everolimus, ενώ ο συνδυασμός τους με τον αναστολέα της αγγειογένεσης bevacizumab ερευνάται. Επιπλέον, δύο από του στόματος χημειοθεραπευτικοί παράγοντες: η τεμοζολομίδη και η καπεσιταμπίνη, έχουν δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα και προορίζονται να αντικαταστήσουν τη στρεπτοζοτοκίνη. Για κάθε τύπο NET και αναλόγως της εντόπισής του έχουν προταθεί εξειδικευμένοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι, ενώ εξίσου σημαντική είναι η αντιμετώπιση των εκκριτικών συνδρόμων και της νοσηρότητας που αυτά προκαλούν. Η παρακολούθηση των NET γίνεται με κλινικά, ακτινομορφολογικά και βιοχημικά κριτήρια και η πλειοψηφία τους που είναι καλώς διαφοροποιημένοι παρουσιάζει μακρά επιβίωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2340-8.
2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458-511.
3. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 1999;10(Suppl 2):S3-8.
4. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401.
5. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451:757-62.
6. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:526-47.
7. Vinik A, Woltering E, O'Dorisio T, Liang W. *Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide To Diagnosis and Management.* Institute IS. 2006.
8. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90:214-9.
9. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:163-71, ix.
10. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2008;87:47-62.

11. Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging*. 2005;30:435-41.
12. Kalinowski M, Dressler M, Konig A, El-Sheik M, Rinke A, Hoffken H, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79:137-42.
13. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005;104:1590-602.
14. Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology*. 2010;139:742-53, 53 e1.
15. Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Niznik H, Srikant CB. The somatostatin receptor family. *Life Sci*. 1995;57:1249-65.
16. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Kloese KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-63.
17. Eriksson B. New drugs in neuroendocrine tumors: rising of new therapeutic philosophies? *Curr Opin Oncol*. 2010;22:381-6.
18. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286:69-74.
19. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl 1):47-50.
20. Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Patel SC, Patel RC, Patel YC. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science*. 2000;288(5463):154-7.
21. Kidd M, Drozdov I, Joseph R, Pfragner R, Culler M, Modlin I. Differential cytotoxicity of novel somatostatin and dopamine chimeric compounds on bronchopulmonary and small intestinal neuroendocrine tumor cell lines. *Cancer*. 2008;113:690-700.
22. Janson ET, Ronnblom L, Ahlstrom H, Grander D, Alm G, Einhorn S, et al. Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. *Ann Oncol*. 1992;3:635-8.
23. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznick R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:15-27.
24. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-30.
25. Vilar E, Salazar R, Perez-Garcia J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:221-32.
26. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326:519-23.
27. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:401-6.

28. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2986-91.
29. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2010;117:268-75.
30. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas*. 2010;39:799-800.
31. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68:227-32.
32. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell*. 2005;8:299-309.
33. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, Gerber HP, Hanahan D. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. *Cancer Cell*. 2002;1:193-202.
34. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:734-45.
35. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13.
36. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol*. 2011;29:934-43.
37. Yao JC PA, Fogleman D, Ng CS, Jacobs CB, Dagohoy CD, et al. Randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors using perfusion CT as functional biomarker. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl):4002.
38. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:163-72.
39. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-23.
40. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005-12.
41. McDermott AM, Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. The Therapeutic Potential of MicroRNAs: Disease Modulators and Drug Targets. *Pharm Res*. 2011;28:3016-29.
42. Segura MF, Hanniford D, Menendez S, Reavie L, Zou X, Alvarez-Diaz S, et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia-associated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1814-9.
43. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1582-91.
44. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2006;84:158-64.
45. Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:303-9.
46. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemo-

- therapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2002;13:614-21.
47. Kaltsas G, Androulakis I, de Herder WW, Grossman AB. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R173-93.
 48. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:2457-8.
 49. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:8-19.
 50. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:20-30.
 51. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:31-9.
 52. Papadogiorgas D, Makras P, Kossivakis K, Kontogeorgos G, Piaditis G, Kaltsas G. Carcinoid syndrome and carcinoid crisis secondary to a metastatic carcinoid tumour of the lung: a therapeutic challenge. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:1154-9.
 53. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;102:938-42.
 54. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84:196-211.
 55. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84:183-8.
 56. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med*. 1995 Aug 15;123(4):269-73.
 57. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360:195-7.
 58. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2006;84:189-95.
 59. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, Dunder K, Skogseid B, Janson ET, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol*. 2007;24:330-7.
 60. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*. 2001;74(887):983-6.
 61. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
 62. Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, Buijs M, Georgiades CS, Bluemke DA, et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:67-73.
 63. Chenevert TL, Meyer CR, Moffat BA, Rehemtulla A, Mukherji SK, Gebarski SS, et al. Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy. *Mol Imaging*. 2002;1:336-43.
 64. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gas-

- trointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 200;25:1753-9.
65. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978-85.
 66. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89:302-7.