



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑΤΗΣ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ)»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ

ΣΤ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Νευροενδοκρινείς νεοπλασίες του παγκρέατος:  
κατηγοριοποίηση, διάγνωση και σύγχρονη  
θεραπευτική προσέγγιση»

Όν/μο: Θερμού Διονυσία

Αρ. μητρώου: 20150405

Ιδιότητα: Ιατρός

Επιβλέπων ΜΔΕΠ: Δελλαδέτσιμα Ιωάννα Κασσιανή

ΑΘΗΝΑ 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο:**

**Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της  
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

**Δελλαδέτσιμα Ιωάννα Κασσιανή ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

.....

**Καραβοκυρός Ιωάννης**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

.....

**Γακιοπούλου Χαρίκλεια**

**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

.....

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα στην εργασία μου καθηγήτρια κα. Δελλαδέτσιμα Ιωάννα για την καθοδήγηση που μου προσέφερε, για την άμεση υποστήριξη σε οποιαδήποτε απορία και για τις πολύ εύστοχες παρατηρήσεις και διορθώσεις καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας μου. Η βοήθεια της ήταν ανεκτίμητη και χωρίς αυτή δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Ευχαριστώ επίσης τον Γενικό Χειρουργό κ. Ματθαίου, έναν άνθρωπο με αστείρευτη γνώση, η συνεργασία με τον οποίον στην ειδικότητα μου ενέπνευσε το πάθος μου για συνεχή μάθηση, παροτρύνοντάς με να εξερευνώ περισσότερο και να αναζητώ την εμβάθυνση στις γνώσεις μου. Οι προτάσεις του και η υποστήριξη του με βοήθησαν ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της συγγραφής της εργασίας αυτής.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	σελ 5
Summary	σελ 6
Εισαγωγή	σελ 7
1. Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> – Μεθοδολογία	σελ 8
2. Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> – Γενικό μέρος	σελ 9
2.1 Νευροενδοκρινικό σύστημα γαστρεντερικού σωλήνα	σελ 9
2.2 Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος	σελ 12
3. Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> – Ειδικό μέρος – PNETs	σελ 16
3.1 Ιστορική αναδρομή	σελ 16
3.2 Επιδημιολογία	σελ 17
3.3 Κλινική εικόνα	σελ 20
3.4 Διάγνωση	σελ 31
3.4.1 Βιοχημικός έλεγχος	σελ 31
3.4.2 Απεικονιστικός έλεγχος	σελ 34
3.4.3 Απεικονιστικά ευρήματα	σελ 38
3.4.4 Ιστολογική εξέταση – κατηγοριοποίηση	σελ 41
3.5 Θεραπεία	σελ 46
3.5.1 Χειρουργική θεραπεία	σελ 46
3.5.2 Φαρμακευτική θεραπεία	σελ 56
Συμπεράσματα	σελ 64
Βιβλιογραφία	σελ 65

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (PNETs) είναι μια σπάνια ομάδα νεοπλασμάτων που προέρχονται από πολυδύναμα προγονικά κύτταρα στο επιθήλιο του παγκρεατικού πόρου. Τα περισσότερα PNETs είναι μη λειτουργικά, τα δε λειτουργικά εκκρίνουν διάφορες ορμόνες με αποτέλεσμα την εκδήλωση συγκεκριμένων κλινικών συνδρόμων. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τις ποικίλες κλινικές και βιοχημικές εκδηλώσεις, καθώς ένα πολύ βασικό βήμα για τη διαχείριση αυτών των σπάνιων όγκων είναι η πρωταρχική υποψία της υποκείμενης διάγνωσης. Η διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος απαιτεί επικαιροποιημένη και ενδελεχή διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει ειδικότητες όπως η ενδοκρινολογία, η γαστρεντερολογία, η ακτινολογία, η ογκολογία και η χειρουργική.

## **ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**

Νευροενδοκρινείς όγκοι πεπτικού συστήματος, PNETs, NF-PNETs, F-PNETs

## **SUMMARY**

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) are a rare group of neoplasms arising from multi-potential stem cells in the epithelium of the pancreatic duct. Most PNETs are nonfunctional, while functional PNETs secrete various hormones resulting in specific clinical syndromes. Clinicians should be aware of the varied clinical and biochemical manifestations of these tumors due to the importance of clinical suspicion of the diagnosis. Management of pancreatic neuroendocrine tumors requires an updated multidisciplinary approach involving, among others, specialties such as endocrinology, gastroenterology, radiology, pathology oncology, and surgery.

## **KEYWORDS**

Neuroendocrine tumors of the digestive system, PNETs, NF-PNETs, F-PNETs

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) είναι σπάνια νεοπλασμάτα συγκριτικά με τα εξωκρινή, αλλά η συχνότητά τους αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Το νευροενδοκρινικό σύστημα είναι ένα δίκτυο κυττάρων, που κατανέμονται σε όλο το ανθρώπινο σώμα, έχουν δομή παρόμοια με τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) και απελευθερώνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος όπως τα ενδοκρινικά κύτταρα. Αυτές οι ορμόνες λειτουργούν σαν νευροδιαβιβαστές και απελευθερώνονται για να μεταδώσουν σήματα σε άλλα εξειδικευμένα ή νευρικά κύτταρα. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα βρίσκονται είτε σε ομάδες που σχηματίζουν ενδοκρινείς αδένες (όπως υπόφυση, επινεφρίδιο κ.α.), είτε σε αθροίσεις μέσα σε ένα όργανο με ενδοκρινή και μη λειτουργία (όπως πάγκρεας, ωοθήκες), είτε διάσπαρτα σε διάφορους ιστούς κυρίως στην αναπνευστική και γαστρεντερική οδό και αναφέρονται ως διάχυτο νευροενδοκρινικό σύστημα. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από το ενδόδερμα και έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά, όπως κυτταροπλασματικά οργανίδια γνωστά ως κοκκία με πυκνωτικό κέντρο, νευροεκκριτικάκυστίδια ή κενοτόπια, καθώς και λειτουργικά, όπως αποκαρβοξυλίωση πρόδρομων αμινών, παραγωγή δραστικών αμινών, πεπτιδίων και ορμονών (1).

Η εργασία αυτή είναι μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τους νευροενδοκρινικούς όγκους του παγκρέατος (PNETs). Περιλαμβάνει ένα γενικό και ένα ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται μίαγενική αναφορά στο νευροενδοκρινικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς και στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, ενώ στο ειδικό μέρος γίνεται εκτενής ανάλυση των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος (επιδημιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση, κατηγοριοποίηση, θεραπεία).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°**

### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση μιας σπάνιας κλινικής οντότητας που ονομάζεται νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (PNETs). Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία και ακολουθήθηκε εμπειρείχε δυο βασικές παραμέτρους: τους νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού συστήματος και τα PNETs. Η μελέτη αναπτύχθηκε βάσει μιας λίστας άρθρων χρησιμοποιώντας βασικές λέξεις – κλειδιά αναζήτησης: Νευροενδοκρινείς όγκοι πεπτικού συστήματος, PNETs, NF-PNETs, F-PNETs. Έγινε αναγνώριση του σχετικού υλικού, αξιολόγηση και καταγραφή των σχετικών πληροφοριών. Βάσει αυτών των λέξεων – κλειδιών εξήχθησαν και αξιολογήθηκαν 148 αναφορές, στην αγγλική γλώσσα, από τις οποίες 54 δημοσιεύτηκαν πριν το 2010, ενώ 94 μετά από το 2010, με τις 54 από αυτές μετά το 2015. Δεκατρείς (13) από αυτές σχετίζονται με την αναζήτηση όσον αφορά τους νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού συστήματος και οι υπόλοιπες 135 όσον αφορά τα PNETs, NF-PNETs, F-PNETs. Τα Pubmed (βασική πλατφόρμα αναζήτησης), Scopus, ScienceDirect, και το GoogleScholar χρησιμοποιήθηκαν ως ερευνητικές βάσεις και ερευνητικά εργαλεία. Η επιλογή των άρθρων έγινε και με βάση την ανάγκη τα άρθρα αυτά να είναι σχετικά πρόσφατα, όσο αυτό ήτο δυνατό. Η εργασία αυτή τέλος, περιλαμβάνει τέσσερις εικόνες και επτά πίνακες.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°**

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **2.1 Νευροενδοκρινικό σύστημα γαστρεντερικού σωλήνα**

Τα εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από το ενδόδερμα ονομάζονται εντεροενδοκρινικά κύτταρα (EECs) και είναι ευρέως κατανεμημένα σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα (2,3). Τα εντερικά EECs περιορίζονται στον βλεννογόνο, αντιπροσωπεύουν μόνο μια μικρή μειοψηφία (<1%) του συνολικού πληθυσμού των επιθηλιακών κυττάρων και συχνά βρίσκονται απομονωμένα το ένα από το άλλο μέσα στο επιθήλιο. Αυτά τα κύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν ορμόνες (4) και παίζουν βασικό ρόλο στον έλεγχο της κινητικότητας και της εκκριτικής δραστηριότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και στον μεταβολισμό. Ο ρόλος του εντεροενδοκρινικού συστήματος (5) είναι να ανιχνεύει τα συστατικά του περιεχομένου του εντερικού αυλού, να παρακολουθεί την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού και να προκαλεί τις κατάλληλες αποκρίσεις στοχεύοντας στον έλεγχο της μεταβολικής ομοιόστασης ανάλογα με την τροφή που καταναλώνεται. Όταν τα EEC αλληλεπιδρούν με το εντερικό περιεχόμενο του αυλού, απελευθερώνουν σηματοδοτικά μόρια που μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία και να δράσουν ως κλασικές ορμόνες σε απομακρυσμένους στόχους. Δρουν επίσης τοπικά σε γειτονικά κύτταρα και σε διακριτές νευρωνικές οδούς συμπεριλαμβανομένων των εντερικών και εξωγενών νευρώνων (3). Το ενδοκρινικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα παράγει μέσω τουλάχιστον 10 διαφορετικών EECs πληθυσμών περισσότερες από 20 διαφορετικές ορμόνες, οι οποίες επιδρούν μέσω νευρο-, αυτο- και παρακρινών μηχανισμών. Υπάρχουν τουλάχιστον 15 νευροενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου, τα οποία παράγουν διάφορα βιοενεργά πεπτίδια ή αμίνες, συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης, της σωματοστατίνης, της ισταμίνης και της γαστρίνης. Αυτά τα εκκριτικά προϊόντα αποθηκεύονται σε κυστίδια. Τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα

χαρακτηρίζονται από την παρουσία εκκριτικών κυστιδίων, μεγαλύτερων ή μικρότερων (6, 7). Γενικοί δείκτες για τα EEC περιλαμβάνουν τη μη ειδική για τους νευρώνες ενολάση (NSE) και το πρωτεϊνικό γονιδιακό προϊόν 9.5, τη χρωμογρανίνη και τη συναπτοφυσίνη, που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα (8). Ως το πιο ειδικά των υποτύπων EEC θεωρούνται τα πεπτιδία/αμίνες, που περιέχονται στα εκκριτικά κυστίδια και έχουν αποτελέσει τη βάση για την ταξινόμηση των EEC (9).

Οι ορμόνες του εντέρου είναι υπεύθυνες για τον γλυκαιμικό έλεγχο, τη διέγερση και την καταστολή της όρεξης, τη ρύθμιση της γαστρικής κένωσης και τις τροφικές επιδράσεις στο εντερικό επιθήλιο. Επιπλέον, τα EEC έχουν άμεση σύνδεση με το εντερικό νευρικό σύστημα και την επικοινωνία με το κεντρικό νευρικό σύστημα, που επιτρέπει τη μετάδοση πληροφοριών από την περιφέρεια (10). Αυτή η σειρά ορμονών που αναγνωρίστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του '70, περιλαμβάνει τη χολοκυστοκίνη (CCK), υπεύθυνη για τη διέγερση της πέψης του διατροφικού λίπους και των πρωτεϊνών, τις αντιδιαβητικές ορμόνες [πεπτιδίο τύπου γλυκαγόνης 1 (GLP-1) και το γλυκοσουλινotropικό πολυπεπτιδίο (GIP)], το πεπτιδίο υπεύθυνο του κορεσμού ΥΥ (PYY), την ορμόνη της πείνας γκρελίνη, την ανασταλτική ορμόνη σωματοστατίνη και τον νευροδιαβιβαστή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT, σεροτονίνη). Ο πληθυσμός EEC του παχέος εντέρου είναι λιγότερο ποικίλος από ότι στο λεπτό έντερο (11). Για παράδειγμα, κύτταρα που εκκρίνουν χολοκυστοκίνη βρίσκονται στο λεπτό έντερο αλλά απουσιάζουν στο κόλον (12). Από το δωδεκαδάκτυλο μέχρι το ορθό, το ποσοστό των EECs είναι υψηλότερο κεντρικά και μειώνεται σταθερά στο κόλον, πριν αυξηθεί ξανά στο ορθό. Μετά το εγγύς λεπτό έντερο, το ορθό παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συχνότητα EEC και είναι το μόνο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου τα EEC ενίοτε απαντώνται το ένα δίπλα στο άλλο ή σε ομάδες. Γενικότερα, τα EEC που εκκρίνουν GIP εντοπίζονται στην εγγύς δωδεκαδακτυλική περιοχή, τα EEC που εκκρίνουν CCK στις περιοχές του δωδεκαδακτύλου και της νήσιδας, τα EEC που εκκρίνουν GLP-1 στις περιοχές της νήσιδας, του ειλεού και του παχέος εντέρου και τα EEC που εκκρίνουν PYY που περιορίζονται περισσότερο στις περιοχές του ειλεού και του παχέος εντέρου (13). Τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα (EC) ανευρίσκονται στο επιθήλιο της

γαστρεντερικής οδού, εκκρίνουν σεροτονίνη και ρυθμίζουν τα εκκριτικά και περισταλτικά αντανακλαστικά. Επίσης ενεργοποιούν το πνευμονογαστρικό σύστημα μέσω των υποδοχέων σεροτονίνης [5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>)] και αποστέλλουν σήματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (10). Τα κύτταρα EC είναι τα περισσότερα EEC της γαστρεντερικής οδού και κατανέμονται ευρέως στον βλεννογόνο του γαστρικού άντρου, του δωδεκαδακτύλου, της νήσιδας, του ειλεού και της σκωληκοειδούς απόφυσης καθώς και στον ορθοκολικό βλεννογόνο. Τα κύτταρα EC έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν πάνω από το 70% του πληθυσμού του EECs στο εγγύς παχύ έντερο, ενώ μειώνονται περίπου στο 40% στο ορθό (5). Άλλα EECs, όπως τα διεγερτικά της όρεξης κύτταρα A, που εκκρίνουν γκρελίνη στον στόμαχο, δεν είναι εκτεθειμένα στην ελεύθερη βλεννογονική επιφάνεια (10). Υποστηρίζεται ότι τα κύτταρα αυτά ευαισθητοποιούνται αποκλειστικά από μηχανικά, νευρικά και παρακρινικά ερεθίσματα λόγω αδυναμίας επαφής με την κοιλότητα ή τον αυλό του οργάνου. Στον γαστρικό βλεννογόνο εκτός από τα κύτταρα A, εδράζονται τα κύτταρα D, τα κύτταρα G και τα κύτταρα P, τα οποία εκκρίνουν αντίστοιχα σωματοστατίνη, γαστρίνη και την ορμόνη κορεσμού λεπτίνη. Ένας δεύτερος πληθυσμός EC κυττάρων που υπάρχει στον οξυντικό βλεννογόνο του στομάχου, είναι τα εντεροχρωμαφινικού τύπου (ECL) κύτταρα, τα οποία διεγείρονται από τη γαστρίνη και εκκρίνουν ισταμίνη συμβάλλοντας στην έκκριση υδροχλωρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα. Η παραγωγή ορμονών ρυθμίζεται και από άλλους υποτύπους EECs, συμπεριλαμβανομένων των D κυττάρων που παράγουν σωματοστατίνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση GLP-1 από τα κύτταρα L του εντέρου, πιθανώς μέσω του υποδοχέα σωματοστατίνης SSTR5. Τα κύτταρα ECL που παράγουν ισταμίνη, έχουν αναγνωριστεί ως ο κύριος κυτταρικός τύπος που εμπλέκεται στις πιο σημαντικές βλάβες των γαστρικών νευροενδοκρινικών κυττάρων. Το τροφικό ερέθισμα υψηλών επιπέδων γαστρίνης στο αίμα, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των ECL κυττάρων και οδηγεί μέσω μιας αλληλουχίας υπερπλασίας-δυσπλασίας στην ανάπτυξη νευροενδοκρινικών νεοπλασιών.

## 2.2 Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος

Το πάγκρεας διαιρείται ανατομικά και λειτουργικά στην εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα. Η εξωκρινής μοίρα αποτελείται από το παρέγχυμα, συγκεκριμένα από λόβια κυψελιδικών κυττάρων και από το σύστημα διακλαδούμενων εκφορητικών πόρων συμπεριλαμβανομένων των ενδολοβιακών παρεμβαλλόμενων πόρων. Η ενδοκρινής μοίρα αποτελεί το 1% έως 2% του όγκου του οργάνου και χαρακτηρίζεται από περιγεγραμμένες αθροίσεις ενδοκρινικών κυττάρων, τα νησίδια του Langerhans, ενώ μερικά διάσπαρτα ενδοκρινικά κύτταρα απαντώνται και στο σύστημα των παγκρεατικών πόρων. Υπάρχουν τουλάχιστον έξι τύποι νευροενδοκρινικών κυττάρων: τα κύτταρα άλφα, βήτα, δέλτα, PP, Υ και έψιλον. Τα κύτταρα αυτά παράγουν μια σειρά πεπτιδικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της σωματοστατίνης, του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP), του αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου (VIP) και της γκρελίνης. Τα πιο πολλά κύτταρα είναι τα βήτα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, αντιπροσωπεύουν το 60% έως 80% όλων των κυττάρων των νησιδίων και εντοπίζονται στο κέντρο των νησιδίων. Τα κύτταρα άλφα που παράγουν γλυκαγόνη, ανιχνεύονται στην περιφέρεια των νησιδίων και αποτελούν 15% έως 20% του όγκου τους. Τα κύτταρα δέλτα, που παράγουν σωματοστατίνη και τα κύτταρα που παράγουν PP αποτελούν τον υπόλοιπο νησιδιακό πληθυσμό.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, όλο το φάσμα των ετερογενών παγκρεατικών εξωκρινών και ενδοκρινών κυτταρικών σειρών φαίνεται να προέρχεται από ένα πολυδύναμο προγονικό κύτταρο (ΠΠΚ), μέσω μιας σταδιακής ενεργοποίησης μεταγραφικών προγραμμάτων και δημιουργίας γονιδιακών υπογραφών συγκεκριμένων κυτταρικών τύπων. Μετά τη γέννηση, τα μεταγραφικά δίκτυα του ενοχοποιούνται για τη φαινοτυπική και λειτουργική απόκλιση, επανενεργοποιούνται για τη διατήρηση της ομοιόστασης τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε συνθήκες ιστικής βλάβης (14). Η αποσαφήνιση των βιολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στη

μορφογένεση, την αναγέννηση και την πλαστικότητα του παγκρέατος είναι βασικό αντικείμενο έρευνας λόγω της σημασίας των κλινικών επιπτώσεων. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες πειραματικά μοντέλα, ειδικότερα μοντέλα ανίχνευσης γενεαλογικών σειρών, έχουν συμβάλει στην ταχεία διεύρυνση της γνώσης σχετικά με την ανάπτυξη και αναγέννηση του παγκρέατος.

Τα παγκρεατικά ΠΠΚ σχηματίζουν ένα διακλαδούμενο επιθήλιο, το οποίο διαχωρίζεται περαιτέρω σε ειδικότερες σειρές με προγονικούς χαρακτήρες. Τα προγονικά κυψελιδικά κύτταρα αναδύονται στο άκρο του διακλαδισμένου επιθηλίου, ενώ τα κύτταρα του κορμού αποκτούν διδύναμη, πορογενή / ενδοκρινική προγονική ταυτότητα. Η επακόλουθη ενεργοποίηση του Ngn3 (Neurogenin 3) ευνοεί μια ενδοκρινική διαφοροποίηση των διδύναμων κυτταρικών προδρόμων. Η παρουσία ενός κυτταρικού πληθυσμού που συνεκφράζει Ptf1a, Nkx6.1 και Sox9 στα όρια μεταξύ του κυψελιδικού και του ενδοκρινικού/πορογενούς διαμερίσματος υποδηλώνει αυτή τη θέση ως πηγή των κεντροκυψελιδικών κυττάρων.

Τα διαφοροποιημένα εξωκρινικά και ενδοκρινικά κύτταρα έχουν πλαστικότητα από τη φύση τους ώστε να είναι δυνατή η μεταξύ τους αλληλομετατροπή(15,16). Αυτή η διαδικασία ετερο-διαφοροποίησης μπορεί να ακολουθήσει δύο οδούς: την άμεση μετατροπή ενός ώριμου κυτταρικού τύπου σε έναν άλλο διαφορετικής σειράς και τη μετατροπή σε δύο φάσεις, η οποία εξελίσσεται μέσω μιας αρχικής αποδιαφοροποίησης σε ένα ενδιάμεσο προγονικό στάδιο, ακολουθούμενη από επαναδιαφοροποίηση σε μια άλλη γενεαλογική κυτταρική σειρά. Διάφοροι όροι όπως δια-διαφοροποίηση (5), αποδιαφοροποίηση (7), μετάπλαση (8) και πιο πρόσφατα επαναπρογραμματισμός έχουν υιοθετηθεί αναφερόμενοι σε αυτήν την κυτταρική ιδιότητα. Ποικίλες πειραματικές προσεγγίσεις, που αναπαράγουν ανθρώπινες νόσους του παγκρέατος σε μοντέλα ποντικών, έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποκάλυψη της συμβολής κάθε κυτταρικής σειράς στην αναγέννηση του παγκρέατος. Συγκεκριμένα, πειραματικά μοντέλα χρόνιας παγκρεατίτιδας προκαλούν ιστολογικές αλλοιώσεις, που μιμούνται την παγκρεατίτιδα στον άνθρωπο όπως εκτεταμένη απώλεια των κυψελιδικών κυττάρων και ανάπτυξη ινώδους στρώματος. Αναφέρεται ότι οι παγκρεατικές βλάβες συνοδεύονται από αντιδραστικό πολλαπλασιασμό του επιθηλίου των

πόρων και ενδοκρινικών κυττάρων. Έχει επίσης επισημανθεί ότι τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη συνδέονται στενά με τους νεοσχηματιζόμενους πόρους στα πλαίσια της χρόνιας παγκρεατίτιδας και στον καρκίνο του παγκρέατος (17). Ινβίνο μελέτες υποστηρίζουν τη θεωρία της πλαστικότητας μεταξύ του εξωκρινούς και του ενδοκρινούς διαμερίσματος (18,19). Τα κύτταρα του επιθηλίου των πόρων, συμπεριλαμβανομένων των κεντροκυψελιδικών κυττάρων, φαίνεται να είναι σε θέση να δώσουν γένεση σε απογόνους που εξελίσσονται σε ενδοκρινικά προγονικά κύτταρα (20-24). Αυτή η πλαστικότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επαγωγή της έκφρασης Ngn3, ακολουθούμενη από επανενεργοποίηση προγραμμάτων εμβρυϊκής γονιδιακής έκφρασης που ευνοούν την ενδοκρινική εξέλιξη. Το αρχικό ερέθισμα για αυτόν τον μεταγραφικό επαναπρογραμματισμό είναι το φλεγμονώδες περιβάλλον της παγκρεατίτιδας, υπονοώντας μια μηχανιστική σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης των φλεγμονωδών οδών σηματοδότησης και της διέγερσης της έκφρασης Ngn3. Η απόκλιση των επιθηλιακών κυττάρων των πόρων προς μια ενδοκρινική φαινοτυπική κατάσταση είναι σε αρμονία με τη στενή αναπτυξιακή σχέση μεταξύ ενδοκρινικού και πορογενούς κυτταρικού πληθυσμού κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης. Στο πάγκρεας ενήλικων ποντικών μετά από παγκρεατική βλάβη, τα επιθηλιακά κύτταρα εντός του πορογενούς διαμερίσματος συμβάλλουν στην αναγέννηση όχι μόνο των ενδοκρινικών αλλά και των κυψελιδικών κυττάρων (21). Τα κυψελιδικά κύτταρα είναι η παγκρεατική κυτταρική σειρά που επιδεικνύει την υψηλότερη πλαστικότητα. Τα κύτταρα αυτά είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν σε πορικού τύπου κύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται κυψελιδική-πορική μετάπλαση (acinar-ductal metaplasia, ADM) (25-26). Η ADM φαίνεται να είναι μια αναστρέψιμη διαδικασία, που συμβαίνει σε συνθήκες παγκρεατικής βλάβης τόσο σε ανθρώπους όσο και σε μοντέλα ποντικών και συμβάλλει στην επούλωση και αναγέννηση των ιστών. Θεωρείται ότι είναι μια διαδικασία αποδιαφοροποίησης των κυψελιδικών σε κύτταρα με χαρακτηριστικά πορικών προγονικών κυττάρων. Αντιπροσωπεύει την αναδιοργάνωση των κυψελίδων σε ένα πολύπλοκο σύστημα μικρών πόρων ποικίλης έκτασης, ανάλογης με τη σοβαρότητα της νόσου, που καθορίζεται από την κυψελιδική ατροφία και ταυτόχρονη ίνωση. Διάφορες κυτταροκίνες και άλλοι μεσολαβητές λειτουργούν ως εκκινητές ενός μεταγραφικού

επαναπρογραμματισμού, ο οποίος καταστέλλει τα υπεύθυνα γονίδια των κυψελιδικών κυττάρων και προωθεί τη μετάπτωση σε πορικό φαινότυπο (25). Εκτός από τον ρόλο της στη διατήρηση της ομοιόστασης, η ADM αποτελεί επίσης ένα κρίσιμο φαινόμενο στη διαδικασία της παγκρεατικής ογκογένεσης (26,27). Σε αντίθεση με το φαινόμενο της ADM, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία προερχόμενα από πειράματα γονιδιακής θεραπείας, τα οποία υποδηλώνουν μετασχηματισμό των κυψελιδικών κυττάρων σε νευροενδοκρινικά κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη (28).

Αν και πειραματικές μελέτες εμπλούτισαν τη δεξαμενή γνώσεων σχετικά με την πλαστικότητα των παγκρεατικών κυττάρων, η διερεύνηση αυτού του πολυδιάστατου κυτταρικού φαινομένου στους ανθρώπους είναι περιορισμένη. Η μόνη φαινοτυπική αλλοίωση, που έχει περιγραφεί ευρέως εδώ και μερικές δεκαετίες (29,30) και ανήκει στο ιστολογικό φάσμα της χρόνιας παγκρεατίτιδας, είναι η κυψελιδική-πορική μετάπλαση.

Πολύ πρόσφατα έχει καταδειχθεί ανοσοϊστοχημικά η δια-διαφοροποίηση κυψελιδικών και πορικού τύπου κυττάρων σε ενδοκρινικά μέσω της εμφάνισης διφαινοτυπικών ενδιάμεσων κυττάρων στα πλαίσια αποφρακτικής χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Τα παγκρεατικά NETs (PNETs) πιστεύεται ότι προέρχονται από κύτταρα νησιδίων ή πιθανότερα, από τους προδρόμους τους (31,32). Όγκοι που υπερπαραγωγή ορμόνες μπορεί να σχετίζονται με διακριτά κλινικά σύνδρομα και αναφέρονται ως λειτουργικοί [functioning (F)-PNETs]. Εκείνοι που δεν εκκρίνουν ορμόνες ή τις εκκρίνουν σε ελάχιστες ποσότητες ή εκκρίνουν πεπτίδια που δεν προκαλούν κλινικό σύνδρομο (π.χ. παγκρεατικό πολυπεπτίδιο) ονομάζονται μη λειτουργικοί [non-functioning (NF)-PNETs]. Τα PNETs μπορεί να παράγουν πολλαπλές ορμόνες (33) και αναφέρονται με το όνομα της ορμόνης, της οποίας η δράση κυριαρχεί στην κλινική εικόνα με προσάρτηση της κατάληξης "-ωμα", όπως στο ινσουλίνωμα ή στο γαστρίνωμα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **PNETs**

##### **3.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

Η πρώτη αναφορά ενός PNET ήταν από τον Albert Nicholls, ο οποίος περιέγραψε ένα αδένωμα που προέκυψε από τις νησίδες Langerhans το 1902 (34). Εισήχθη ο όρος *karzinoide* (καρκινοειδές) το 1907 από τον Siegfried Oberndorfer για να περιγράψει μικρούς όγκους του περιφερικού ειλεού που μοιάζουν με καρκίνωμα, αλλά με λιγότερο κακοήθες δυναμικό (35). Αν και ο όρος αρχικά αναφέρθηκε ειδικά στους όγκους του ειλεού, κατά τη διάρκεια του επόμενου μισού αιώνα ο ορισμός θα επεκταθεί ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή του εστία.

Το 1924, ο Seale Harris περιέγραψε αρκετούς ασθενείς με συμπτώματα υπογλυκαιμίας, την οποία οι συγγραφείς απέδωσαν στην υπερέκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας (36). Πειστικές ενδείξεις ινσουλινώματος παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά από τον Wilder και τους συνεργάτες του το 1927, προερχόμενες από έναν ασθενή με υποτροπιάζοντα υπογλυκαιμικά επεισόδια, ο οποίος βρέθηκε σε διερευνητική χειρουργική επέμβαση να έχει μια ανεγχείρητη περιφερική παγκρεατική μάζα. Η αυτοψία του ίδιου ασθενούς αποκάλυψε λεμφαδενικές και ηπατικές μεταστάσεις, καθώς και μια «εντυπωσιακή» ομοιότητα καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα των νησιδίων Langerhans. Περαιτέρω αποδεικτικά στοιχεία ότι ο όγκος ήταν ινσουλίνωμα προέκυψαν, όταν η επίδραση νεοπλασματικού εκχυλίσματος σε κουνέλια μιμήθηκε εκείνη της ινσουλίνης (37). Δύο χρόνια μετά ο Roscoe Graham εκπυρήνισε ένα ινσουλίνωμα 1,5 cm από το πάγκρεας ενός ασθενούς που έπασχε από επαναλαμβανόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια, θεραπεύοντας επιτυχώς την ασθένειά (38). Στις δεκαετίες μετά τις αρχικές αναφορές υπερινσουλινισμού και ινσουλινώματος, περιγράφηκαν σύνδρομα που



σχετίζονται με υπερέκκριση διαφόρων άλλων πεπτιδίων από όγκους νησιδιακών κυττάρων, αν και οι υπεύθυνες ορμόνες ταυτοποιήθηκαν μεταγενέστερα: η σεροτονίνη το 1931, η γλυκαγόνη το 1942, η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη το 1950, η γαστρίνη το 1955, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο το 1958, το πεπτίδιο σχετιζόμενο με παραθορμόνη το 1973, η σωματοστατίνη το 1977, ο παράγοντας απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GRF) το 1978, η νευροτενσίνη το 1981 και η χολοκυστοκινίνη το 2013 (39–50).

### **3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Τα PNET έχουν κατά προσέγγιση επίπτωση 0,5 ανά 100.000 άτομα ετησίως και αναλογούν σε λιγότερο από το 10% όλων των NET (51,52) και στο 1% - 2% των νεοπλασμάτων του παγκρέατος. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση είναι 57 έως 58 έτη και η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης είναι στην έβδομη δεκαετία της ζωής (53–56). Η σειρά συχνότητας των PNETs από τη μεγαλύτερη στη χαμηλότερη είναι NF-PNETs, ισουλίνωμα, γαστρίνωμα, γλυκαγόνωμα, VIPωμα και τα υπόλοιπα. Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι σπάνια μπορεί να εμφανιστούν και στα παιδιά και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πιθανό να υπάρχει κληρονομική προδιάθεση. Δεν παρατηρείται διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των δύο μεταξύ των φύλων, αν και τα φτωχά διαφοροποιημένα PNETs φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα στους άνδρες. Μια επιδημιολογική έρευνα στην Ιαπωνία έδειξε 1,7 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης NF-PNETs το 2010 σε σύγκριση με το 2005 (58). Τα NF-PNETs έχουν ετήσια επίπτωση 1,8 σε γυναίκες ασθενείς και 2,6 σε άνδρες ασθενείς ανά εκατομμύριο. Τα NF-PNETs έχουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης 43%. Τουλάχιστον το 70% αυτών των όγκων αυτών είναι μη λειτουργικοί, ενώ τα πιο κοινά λειτουργικά PNETs είναι τα ισουλινώματα, ακολουθούμενα από τα γαστρινώματα (56–59). Αυτοί οι 3 υπότυποι μαζί αντιπροσωπεύουν τη μεγάλη πλειοψηφία των PNETs. Η συχνότητα εμφάνισης άλλων όγκων, όπως VIPomas, γλυκαγονώματα και σωματοστατινώματα, δεν είναι σαφώς καθορισμένη, αλλά είναι σημαντικά σπανιότερα (58,59).

Τα περισσότερα PNETs είναι κακοήθη και πάνω από το 60% των ασθενών θα έχουν μεταστατική νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης (53,54), **(Εικόνα 1)**. Τα ισουλινώματα, τα οποία είναι καλοήθη στο 90% των περιπτώσεων, αποτελούν την εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα. Κατά συνέπεια, η επίπτωσή τους συχνά υποτιμάται σε πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν δεδομένα από μητρώα καρκίνου. Η πλειοψηφία των PNET είναι σποραδικά, αλλά το 10% έως 20% σχετίζεται με κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου, όπως πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 (MEN 1), σύνδρομο Von Hippel-Lindau (VHL), σύμπλεγμα οζώδους σκλήρυνσης, νευροϊνωμάτωση τύπου 1 ή υπερπλασία κυττάρων γλυκαγόνης και νεοπλασία (59–64). Από αυτά, η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 είναι η πιο συχνά συσχετιζόμενη με PNET.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με MEN1 έχουν PNETs, συνήθως μικρά και κλινικά ασυμπτωματικά (NF-PNETs). F-PNET εμφανίζονται επίσης στο MEN1. Από τους ασθενείς με F-PNETs, το 54% έχει γαστρίνωμα, το 18% ισουλίνωμα και λιγότερο από το 5% άλλους τύπους. Αυτά τα F-PNETs εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με σποραδικές περιπτώσεις και είναι συνήθως πολλαπλά.

Τα PNETs εμφανίζονται στο 10% έως 17% των ασθενών με VHL και είναι σχεδόν πάντα NF-PNETs. Η μέση ηλικία διάγνωσης PNET σε αυτόν τον πληθυσμό είναι 29 έως 38 έτη και το 67% έως 70% έχει ένα μόνο PNET.

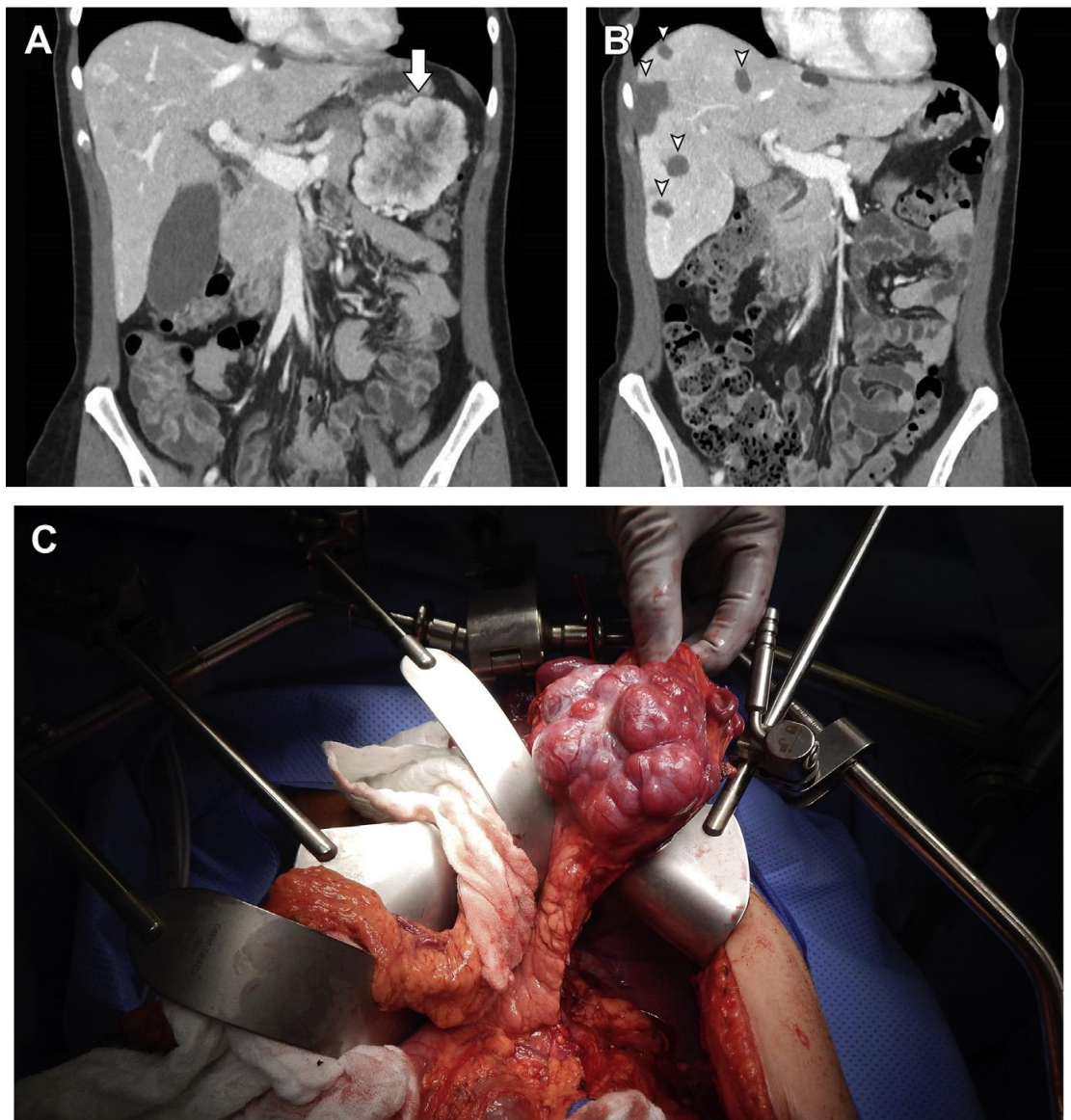
Η NF1, επίσης γνωστή ως νόσος Von Recklinghausen, έχει μια ασυνήθιστη συχνότητα εμφάνισης PNETs, που φθάνει σε ποσοστό έως και 10%. Αυτά είναι σχεδόν αποκλειστικά δωδεκαδακτυλικά σωματοστατινώματα και εμφανίζονται κατά κανόνα στην περιμετρική ζώνη. Η συμπεριφορά των δωδεκαδακτυλικών σωματοστατινωμάτων σε ασθενείς με NF1 είναι παρόμοια με εκείνη του σποραδικού δωδεκαδακτυλικού σωματοστατινώματος.

Λιγότερο από το 1% των ασθενών με οζώδη σκλήρυνση, επίσης γνωστή ως νόσος του Bourneville, αναπτύσσουν PNETs τόσο F-PNETs όσο και NF-PNETs.

Παρά την υψηλή συχνότητα μεταστάσεων, η πρόγνωση των ασθενών με PNETs είναι καλύτερη συγκρινόμενη με το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών μεταξύ των ετών 1973 και 2012 από τη βάση δεδομένων επιτήρησης και επιδημιολογίας ήταν 3,6 χρόνια.

Ωστόσο, μετά από αυτό το χρονικό διάστημα υπήρξε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου (51,53). Η διάμεση συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με μεταστατικό PNETs είναι τώρα 5έτη, και για τους ασθενείς με χειρουργική εκτομή και μη μεταστατικούς όγκους η 20ετής επιβίωση είναι λίγο πάνω από 50% (65). Τα NF-PNETs έχουν ποσοστό πενταετούς επιβίωσης 43%.

Εικόνα 1: A large, peripherally enhancing PNET in the tail of the pancreas (arrow), and faintly hyperenhancing and hypoenhancing hepatic metastases are seen on venous phase CT. (B) The postoperative venous phase CT following distal pancreatectomy, cholecystectomy and multiple ultrasound-guided, microwave ablations of the liver (arrow heads). (C) Intraoperative appearance of the PNET, within the tail of the pancreas.



### 3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα των PNETs ποικίλλει σημαντικά. Τα NF-PNET συχνά συνθέτουν περισσότερα από ένα πεπτίδια, αλλά δεν προκαλούν κάποιο ειδικό σύνδρομο. Για το λόγο αυτό, είτε ανακαλύπτονται τυχαία, είτε παρουσιάζονται με συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου, διήθηση παρακείμενων δομών ή μεταστατική νόσο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, ανορεξία, ναυτία και ίκτερο. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν ψηλαφητή μάζα. Ιστορικά τα NF-PNETs διαγιγνώσκονταν με καθυστέρηση, με το 70% να είναι μεγαλύτερο από 5 cm και το 60% να παρουσιάζει ηπατικές μεταστάσεις. Σήμερα, η τυχαία ανακάλυψη αυτών των όγκων φαίνεται να γίνεται πιο συχνή λόγω της αυξημένης χρήσης της απεικόνισης με αξονική τομογραφία για άλλες ενδείξεις (66,67). Αντίθετα, οι λειτουργικοί όγκοι σχετίζονται συχνά με θορυβώδη ορμονικά σύνδρομα, που οδηγούν σε έγκαιρη διάγνωση και βελτίωση στη πρόγνωση. Οι λειτουργικοί αυτοί όγκοι είναι οι παρακάτω:

#### 3.3.1 Ινσουλίνωμα

Τα ινσουλινώματα είναι τα πιο κοινά F-PNET, με συχνότητα εμφάνισης 0,1 έως 0,3 ανά εκατομμύριο ετησίως. Είναι επίσης τα πιο καλοήθη F-PNET, με λιγότερο από 10% να είναι κακοήθη κατά τη διάγνωση και περισσότερα από 95% να επιδέχονται χειρουργική θεραπεία. Όλα τα ινσουλινώματα εντοπίζονται εντός του παγκρέατος χωρίς επιλεκτική εντόπιση. Τα ινσουλινώματα είναι συνήθως μικροί όγκοι (82%-90% <2 cm) και το 90% είναι μονήρη και σποραδικά. Το 5% έως 10% σχετίζεται με MEN1 και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι κατά κύριο λόγο πολλαπλά. Ινσουλινώματα πιο συχνά εμφανίζονται μεταξύ των ηλικιών 40 και 45 και υπάρχει μια μικρή υπεροχή στις γυναίκες.

Τα ισουλινώματα εκκρίνουν ινσουλίνη και το κλινικό τους σύνδρομο προέρχεται από την υπογλυκαιμία που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Το σύνδρομο περιλαμβάνει ψυχιατρικές και νευρολογικές εκδηλώσεις υπογλυκαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, διαταραχών της όρασης, αμνησίας, κώματος, μεταβολής του επιπέδου συνείδησης, αλλαγών συμπεριφοράς, πονοκεφάλου και επιληπτικών κρίσεων, εφιδρώσεων, αδυναμίας, αισθήματος παλμών, τρόμου, παραισθήσεων και πείνας. Αυτά τα συμπτώματα είναι πιο πιθανό να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια άσκησης ή νηστείας.

Η τριάδα Whipple είναι η κλασικά περιγραφόμενη παρουσίαση υπερινσουλιναιμίας: συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία, τεκμηριωμένη υπογλυκαιμία (<55 mg/dL), υποχώρηση των συμπτωμάτων με τεκμηριωμένη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η υπερβολική χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να αποκλείεται με τη μέτρηση του C-πεπτιδίου, ενός συστατικού των ενδογενών μορίων προΐνσουλίνης. Η διάγνωση του ισουλινώματος είναι απολύτως τεκμηριωμένη χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα 6 κριτήρια:

- (1) τεκμηριωμένα επίπεδα γλυκόζης αίματος 2,2mmol/L (40 mg/dL)
- (2) επίπεδα ινσουλίνης 6 mU/ml (36 pmol/L, 3 U/L με δοκιμασία ανοσοχημειοφωταύγειας)
- (3) επίπεδα C-πεπτιδίου 200 pmol/L
- (4) επίπεδα προΐνσουλίνης 5 pmol/L
- (5) επίπεδα β-υδροξυβουτυρικού 2,7 mmol/L
- (6) απουσία σουλφονουρίας (μεταβολιτών) στο πλάσμα ή στα ούρα.

### **3.3.2 Γαστρίνωμα**

Τα γαστρινώματα είναι το δεύτερο πιο κοινό F-PNET, με συχνότητα εμφάνισης 0,5 έως 2 ανά 100.000 ετησίως. Βρίσκονται κλασικά στο τρίγωνο του γαστρινώματος, το οποίο οριοθετείται από τη συμβολή του κυστικού και κοινού χοληδόχου πόρου, το όριο δεύτερης και τρίτης μοίρας του

δωδεκαδακτύλου και το όριο αυχένα και σώματος του παγκρέατος. Εβδομήντα τοις εκατό των γαστρινωμάτων βρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο, 25% στο πάγκρεας και το 5% βρίσκεται σε γειτονικούς ιστούς. Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι μικρότερα και συνήθως πολλαπλά συγκριτικά με τα παγκρεατικά γαστρινώματα, τα οποία είναι μεγαλύτερα με μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι μεταστατικά κατά τη διάγνωση. Εξήντα έως 90% των γαστρινωμάτων είναι κακοήθη και το ένα τρίτο παρουσιάζει μεταστατική νόσο κατά τον χρόνο της διάγνωσης, συνηθέστερα στο ήπαρ. Είκοσι έως 30% των γαστρινωμάτων σχετίζονται με το MEN1. Ως εκ τούτου, συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με γαστρίνωμα να υποβάλλονται σε έλεγχο για MEN1.

Τα γαστρινώματα παράγουν ένα κλινικό σύνδρομο γνωστό ως σύνδρομο Zollinger-Ellison (ZES), το οποίο προκύπτει από την υπερβολική παραγωγή γαστρίνης. Υψηλά επίπεδα γαστρίνης προκαλούν υψηλή παραγωγή γαστρικού οξέος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς αναπτύσσουν πεπτικό έλκος (ΠΕ) ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Τα κλινικά συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος (75% έως 98%), διάρροια (30%-73%), αιμορραγία (44%-75%), και απώλεια βάρους (7%-53%). Η χρόνια υπεργαστριναιμία έχει επίσης επιδράσεις στον γαστρικό βλεννογόνο με τη δημιουργία υπερτροφικών γαστρικών πτυχών στο 92% των ασθενών. Επίσης υποψία γαστρινώματος θα πρέπει να τεθεί σε οποιοδήποτε ασθενή με υποτροπιάζοντα ή οικογενή ΠΕ, ΠΕ με απουσία ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ή άλλους παράγοντες κινδύνου, ΠΕ με διάρροια, ειδικά εάν η διάρροια ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) και τέλος, ΠΕ που σχετίζονται με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ενδοκρinoπαθειών ή υπερασβεστιαϊμίας. Πολλαπλά έλκη, έλκη σε ασυνήθιστες θέσεις και επιπλοκές (απόφραξη, διάτρηση, αιμορραγία) είναι επίσης εξαιρετικά ύποπτα ευρήματα για γαστρίνωμα, αν και αυτή η εικόνα μπορεί να αλλοιωθεί με την επίδραση της τρέχουσας θεραπείας με PPIs.

Η πρόσφατη αύξηση της χρήσης PPIs έχει επιπτώσεις τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην διάγνωση των γαστρινωμάτων. Σε αντίθεση με τους H2 αναστολείς υποδοχέων ισταμίνης, οι PPIs είναι πιο αποτελεσματικοί στον έλεγχο της συμπτωματολογίας από υπερέκκριση γαστρικού οξέος

καθυστερώντας τη διάγνωση. Επιπλέον, οι αναστολείς πρωτονίων προκαλούν υπεργαστριναιμία σε ασθενείς χωρίς γαστρίνωμα, ώστε να πρέπει να διακοπεί η αγωγή 1 εβδομάδα πριν από τη διαγνωστική εξέταση για να αποφευχθεί το ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Όταν υπάρχει υποψία γαστρινώματος, ένας συνδυασμός εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να καθορίσει τη διάγνωση: επίπεδα γαστρίνης ορού νηστείας (fasting serum gastrin, FSG), γαστρικό pH, παραγωγή βασικού οξέος (basal acid output, BAO) και δοκιμασία σεκρετίνης. Ο προσδιορισμός της FSG είναι συνήθως η πρώτη εξέταση που διενεργείται, όταν υπάρχει υπόνοια γαστρινώματος. Είναι ένα εξαιρετικό διαγνωστικό τεστ, καθώς τα επίπεδα FSG είναι αυξημένα σε άνω του 98% των γαστρινωμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες αιτίες αυξημένης γαστρίνης, οπότε η FSG από μόνη της δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Η επόμενη εξέταση είναι του γαστρικού pH. Γαστρικό pH μεγαλύτερο από 2 αποκλείει το γαστρίνωμα. Στο 40% των ασθενών, τα επίπεδα FSG είναι πάνω από 10 φορές αυξημένα. Εάν σε αυτούς τους ασθενείς το γαστρικό pH είναι μικρότερο από 2, η διάγνωση του γαστρινώματος επιβεβαιώνεται. Για το 60% των ασθενών, στους οποίους η αύξηση της FSG είναι χαμηλότερη της φυσιολογικής τιμής X10 και το γαστρικό pH είναι μικρότερο από 2, τα επόμενα βήματα είναι ο προσδιορισμός του BAO και η δοκιμασία σεκρετίνης. Η διάγνωση του γαστρινώματος υποστηρίζεται από BAO μεγαλύτερο από 15 mEq/h σε ασθενείς χωρίς προηγηθείσα βαγοτομή ή γαστρεκτομή. Η προσθήκη θετικής δοκιμασίας σεκρετίνης επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Η σεκρετίνη θα πρέπει σε κανονικές καταστάσεις να μειώνει τα επίπεδα γαστρίνης, ενώ σε περιπτώσεις γαστρινώματος προκαλεί παράδοξη άνοδο των επιπέδων της.

### **3.3.3 Γλυκαγόνωμα (The Sweet Syndrome)**

Τα γλυκαγονώματα είναι σπάνια ακόμη και μεταξύ των F-PNETs, με συχνότητα εμφάνισης 0,04 έως 0,12 ανά εκατομμύριο ετησίως. Τα γλυκαγονώματα συνήθως διαγιγνώσκονται στην πέμπτη δεκαετία της ζωής και είναι ισομερώς κατανεμημένα μεταξύ των φύλων. Όλα τα γλυκαγονώματα εμφανίζονται στο πάγκρεας και εντοπίζονται συχνότερα στην ουρά. Τα

γλυκαγονώματα είναι συνήθως μεγάλοι όγκοι (>5 cm), περισσότερο από το 60% είναι κακοήθεις και στο 50% έως 80% συνυπάρχουν ηπατικές μεταστάσεις.

Το σύνδρομο γλυκαγονώματος χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους (60%-90%), διαβήτη (40%–95%), γαστρεντερικά συμπτώματα όπως διάρροια (10%-25%), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, ανορεξία. και νευρολογικά συμπτώματα όπως αταξία, άνοια, κατάθλιψη, οπτική ατροφία και εγγύς μυϊκή αδυναμία. Το γλυκαγονώμα προκαλεί επίσης μια συγκεκριμένη δερματίτιδα σε έως και 90% των ασθενών, που ονομάζεται νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα (NME). Το NME χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις κηλίδες, βλατίδες ή πλάκες που σταδιακά διευρύνονται, νεκρώνονται και στη συνέχεια σχηματίζονται έγχρωμες ουλές. Οι βλεννογονικές βλάβες εκδηλώνονται ως γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, στοματίτιδα και βλεφαρίτιδα. Θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν αναφερθεί στο 50% των ασθενών με γλυκαγονώμα. Το σύνδρομο γλυκαγονώματος αποκαλείται και ως σύνδρομο 4D, λόγω των συμπτωμάτων δερματίτιδας (**d**ermatitis), διαβήτη (**d**iabetes), κατάθλιψης (**d**eepression) και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (**d**eep vein thrombosis). Εργαστηριακές μελέτες δείχνουν συχνά αναιμία (30%-90%), και υποαμινοοξαιμία (30%–100%). Η διάγνωση απαιτεί επίπεδα γλυκαγόνης ορού μεγαλύτερα από 500 pg/mL, αν και αυτό δεν είναι ειδικό για το γλυκαγονώμα, καθώς και άλλες νοσολογικές οντότητες μπορούν να προκαλέσουν υπεργλυκαγοναιμία. Το NME επίσης δεν είναι ειδικό για το γλυκαγονώμα. Ένας συνδυασμός υψηλών επιπέδων γλυκαγόνης, τα απεικονιστικά ευρήματα και τα συμπτώματα θέτουν τη διάγνωση.

### **3.3.4 Σωματοστατίνωμα**

Τα σωματοστατινώματα (SSomas) είναι σπάνια PNETs, με επίπτωση ένα στα 40 εκατομμύρια άτομα. Περίπου οι μισοί όγκοι εμφανίζονται στο πάγκρεας και οι άλλοι μισοί στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα. Το 60% έως 70% είναι κακοήθη, ενώ μεγαλύτερη συχνότητα κακοήθειας εμφανίζουν τα παγκρεατικά SSomas έναντι των δωδεκαδακτυλικών. Αυτοί οι όγκοι μπορεί σπάνια να εμφανιστούν σε συνδυασμό με VHL ή MEN1 και σε έως και 10% των ασθενών



με NF1. Σε ασθενείς με NF1 τα SSomas βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στο δωδεκαδάκτυλο, χαρακτηριστικά στην περιοχή πέριξ του φύματος του Vater. Τα περισσότερα SSomas αποτελούν τυχαίο εύρημα. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα του SSoma προκαλούνται από την επίδραση του μεγέθους του όγκου. Ένα γνήσιο σύνδρομο παρατηρείται σε λιγότερο από 10% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από διαβήτη, απώλεια βάρους, διάρροια, στεατόρροια και αναιμία. Συνήθως σχετίζεται με παγκρεατικό SSoma ενώ το 90% έως 98% των όγκων του λεπτού εντέρου δεν εκδηλώνουν σύνδρομο.

Η διάγνωση του SSoma σπάνια γίνεται πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή τη λήψη βιοψίας. Η διάγνωση υποστηρίζεται περισσότερο από την παρουσία μάζας παγκρέατος ή δωδεκαδακτύλου και αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης ορού. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ιδανική εξέταση για ασθενείς με τυπικά συμπτώματα, αλλά όχι ορατή μάζα. Εάν βρεθεί SSoma στο 12-δάκτυλο ή γύρω από το φύμα, συνιστάται γενετικός έλεγχος για NF1, καθώς αυτό το γενετικό σύνδρομο σχετίζεται με το 48% όλων των δωδεκαδακτυλικών SSomas σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

### **3.3.5 VIPoma (Verner-Morrison Syndrome)**

Το VIPoma είναι ένα άλλο σπάνιο F-PNET, με συχνότητα εμφάνισης ένα ανά δέκα εκατομμύρια άτομα ετησίως. Τα VIPomas είναι συνήθως σποραδικές, μονήρεις αλλοιώσεις μεγαλύτερες από 3 cm σε διάμετρο. Ποσοστό 85% έως 95% ανευρίσκονται στο πάγκρεας, με το 75% να εντοπίζεται στην ουρά. Όγκοι που εκκρίνουν αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP) έχουν επίσης βρεθεί στους βρόγχους, το παχύ έντερο, τα επινεφρίδια και το ήπαρ. Στα παιδιά, τα VIPomas παρατηρούνται συνήθως σε εξωπαγκρεατικά γαγγλιονευρώματα. Εβδομήντα έως 90% είναι κακοήθεις και 60% έως 80% είναι μεταστατικά κατά τη διάγνωση.

Τα VIPomas προκαλούν ένα κλινικό σύνδρομο γνωστό ως σύνδρομο Verner-Morrison, (WDHA σύνδρομο) ή παγκρεατική χολέρα που χαρακτηρίζεται από υδαρή διάρροια, υποκαλιαιμία και αχλωρυδρία. Η υπερβολική παραγωγή VIP παράγει μεγάλο όγκο υδαρής διάρροιας. Ο όγκος κοπράνων είναι μεγαλύτερος από 3 L/d στο 70% έως 80% και συνεχίζεται ακόμη και κατά τη

διάρκεια της νηστείας, καθώς η νόσος είναι εκκριτική εκ φύσεως. Αυτή η υδαρής διάρροια οδηγεί σε αφυδάτωση (45%-95%), υποκαλιαιμία (70%-100%) και αχλωρυδρία (35%-76%) (εξ ου και σύνδρομο watery diarrhea, hyokalemia, achlorhydria - WDHA). Άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές περιλαμβάνουν μεταβολική οξέωση, υπερασβεστιαίμια (25%-50%) και υπεργλυκαιμία (20%-50%). Άλλα συμπτώματα προκύπτουν από αγγειοδιαστολή, συμπεριλαμβανομένης της έξαψης(15%-30%), υπόταση, αφυδάτωση, λήθαργος, ναυτία, έμετος, μυϊκές κράμπες και αδυναμία. Η διάγνωση καθορίζεται από το μεγάλο όγκο υδαρής διάρροιας (>700 ml / ημέρα), (δεν υπάρχει ωσμωτικό κενό στο υγρό κοπράνων) και από τα επίπεδα VIP πλάσματος (>500 pg/mL).

### **3.3.6 GRFoma (Growth Hormone Releasing Factor PNET)**

Τα GRFomas είναι τόσο σπάνια που η επίπτωσή τους είναι άγνωστη. Είναι κακοήθη στο 30% έως 50% των περιπτώσεων και εμφανίζονται σε διάφορα όργανα, όπως πάγκρεας (30%- 57%), πνεύμονας (50%-54%), λεπτό έντερο (8%-75%) και άλλες σπάνιες περιοχές, όπως τα επινεφρίδια.

Οι ασθενείς με GRFomas παρουσιάζουν μεγαλακρία, κλινικά ανάλογη με την παρατηρούμενη σε αδενώματα της υπόφυσης. Τα GRFomas αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% του συνόλου των περιπτώσεων μεγαλακρίας. Θα πρέπει να τίθεται υποψία GRFomas σε ασθενείς με μεγαλακρία, απουσία αδενώματος υπόφυσης και όγκο κοιλίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (growth hormone releasing factor - GHRF) στον ορό.

### **3.3.7 ACTHoma (ACTH-producing neuroendocrine tumour)**

Τα ACTHomas εκκρίνουν την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) και προκαλούντο σύνδρομο Cushing's. Τα ACTHomas είναι σπάνια και κακοήθη στο 95% των περιπτώσεων. ACTHomas απαντώνται στο πάγκρεας χωρίς επιλεκτική τοπογραφική εντόπιση και είναι συχνότερα στις γυναίκες με μέση ηλικία διάγνωσης τα 42 έτη. Τα ACTHomas του παγκρέατος αποτελούν το 4%

έως 25% όλων των έκτοπων αιτιών του συνδρόμου Cushing μπορεί δε να εμφανιστούν και σε ασθενείς με ZES(8% των ασθενών με ZES). Η αύξηση της παραγωγής γαστρίνης σε ACTHomas έχει αναφερθεί με συχνότητα από 26% έως 80%. Επειδή αυτοί οι όγκοι είναι συνήθως μεγάλοι εάν στην απεικόνιση του παγκρέατος δεν αναδεικνύονται παγκρεατική μάζα ή ηπατικές μεταστάσεις, ένα PNET που εκκρίνει ACTH μπορεί να αποκλειστεί ως πιθανή πηγή παραγωγή ACTH.

### **3.3.8 PTHrp-oma (Parathyroid hormone–related peptide–secreting PNET)**

Τα PNETs που εκκρίνουν πεπτίδια τύπου παραθορμόνης (PTHrp-omas) είναι σπάνια νεοπλασμάτα. Στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται να είναι χαμηλής διαφοροποίησης, ενώ σε ποσοστό μεγαλύτερο του 85% είναι κακοήγη. Προκαλούν υπερασβεστιαμία με επακόλουθες επιπλοκές. Τα PTHrp-omas θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση ασθενών με παγκρεατική μάζα, υπερασβεστιαμία και δυσανάλογα χαμηλή PTH.

### **3.3.9 Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι που προκαλούν καρκινοειδές σύνδρομο**

Υπάρχουν λιγότερες από 50 αναφερόμενες περιπτώσεις καρκινοειδών του παγκρέατος. Αυτά τα παγκρεατικά καρκινοειδή βρίσκονται στο σώμα ή στην ουρά στο 70% των περιπτώσεων και είναι συνήθως μεγάλες μάζες και ως επί το πλείστον κακοήθεις κατά τη διάγνωση (60%-90%). Ως αποτέλεσμα αυτού σχετίζονται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκινοειδούς συνδρόμου. Αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% των γαστρεντερικών καρκινοειδών και έχουν πιο φτωχή πρόγνωση από άλλα γαστρεντερικά καρκινοειδή. Τα καρκινοειδή του παγκρέατος μπορεί να υπερεκκρίνουν σεροτονίνη ή ταχυκινίνες. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος και διάρροια. Η διάρροια προκύπτει από την ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και τη δράση της σεροτονίνης στο έντερο. Η διάγνωση

απαιτεί μέτρηση της σεροτονίνης ορού ή μέτρηση του παραγώγου της, 5-υδροξυινδολοξικό οξύ (5-HIAA), στα ούρα

### **3.3.10 Γκρελίνωμα**

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτιδίο 28-αμινοξέων, που παράγεται κυρίως από νευροενδοκρινικά κύτταρα στο στόμαχο. Αυτή η ορμόνη βρίσκεται επίσης στο λεπτό έντερο, υποθάλαμο, υπόφυση, πάγκρεας, καρδιά, λιπώδη ιστό και ανοσοποιητικό σύστημα. Έχει ένα σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ρύθμιση της όρεξης και στην ανταπόκριση στην πείνα. Ρυθμίζει επίσης μεταβολικές και ενδοκρινικές λειτουργίες όπως η ενεργειακή δαπάνη, η γαστρική κινητικότητα και έκκριση οξέος, η έκκριση ινσουλίνης και η ομοιόσταση της γλυκόζης. Λίγες μόνο περιπτώσεις NET σχετιζόμενες με υπεργκρελιναιμία έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των υποτύπων PNET συνοψίζονται στο Πίνακα 1 (68–73). Παρά τις έντονες διαφορές στην εμφάνιση, η διαγνωστική επεξεργασία και η θεραπεία λειτουργικών και μη λειτουργικών όγκων είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες.

Αν και η πλειοψηφία των PNETs εμφανίζονται σποραδικά, μπορούν επίσης να προκύψουν σε σχέση με διάφορα σύνδρομα κληρονομικού καρκίνου, τα χαρακτηριστικά των οποίων εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις των PNETs

Different clinical presentations, secretory products, and histochemistry				
Syndrome/Tumor Type	Location	Signs and Symptoms	Circulating Biomarkers	Malignant, %
Insulinoma/nesidioblastosis	Pancreas (>99%)	Hypoglycemia, dizziness, sweating, tachycardia, tremulousness, confusion, seizure	CgA and CgB, insulin inappropriate for blood glucose level, proinsulin, C-peptide	<10
ZES (gastrinoma)	Duodenum (70%); pancreas (25%); other sites (5%)	Gastric acid hypersecretion, peptic ulcer, diarrhea, esophagitis, epigastric pain	CgA, gastrin, PP (35%)	60-90
WDHA (VIPoma)	Pancreas (90%, adult); other (10%, neural, adrenal, periganglionic)	Watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria (or acidosis)	CgA, VIP	40-70
Sweet syndrome (glucagonoma)	Pancreas (100%)	Diabetes (hyperglycemia), necrolytic migratory erythema, stomatitis, glossitis, angular cheilitis	CgA, glucagon, glycocholic acid	50-80
Somatostatinoma	Pancreas (55%); duodenum/jejunum (44%)	Gallstones, diabetes (hyperglycemia), steatorrhea	CgA, somatostatin	>70
PPoma	Head of pancreas	Diarrhea	CgA, PP	50
GRHoma	Pancreas (30%); lung (54%); jejunum	Acromegaly (7%); other (13%)	GRH	>60
ACTHoma	Lung, thymus, pheos pancreas (4%-16%)	Cushing syndrome	ACTH	>95
PTHrp-oma	Lung, thymus, pancreas	Symptoms due to hypercalcemia	PTH-rp	84
Carcinoid syndrome	Small intestines, bronchi/lungs Duodenum Stomach Pancreas <1%	Flushing, diarrhea, abdominal pain, wheezing, dermatitis, heart disease	Serotonin tachykinins	60-90
CCKoma	Biliary tract, pancreas	Peptic ulcer, diarrhea	CCK	Unknown
Ghrelinoma	Stomach Pancreas	Gastroparesis	Ghrelin	Unknown
Renin-oma	Pancreas	Hypertension	Renin	Unknown
LH-oma	Pancreas	Anovulation, virilization (female): reduced libido (male)	LH	Unknown
Erythropoietinoma	Pancreas	Polycythemia	Erythropoietin	100
GLP-1 secreting NEET	Reported in ovary and pancreas	Hypoglycemia	GLP-1	Unknown
IGF-II-oma	Pancreas	Hypoglycemia	IGF-II	Unknown
CGRP-oma	Pancreas	Flushing, diarrhea	Calcitonin-like substance	>80

VinikA, WolteringEA, O'DorisioTM, etal. Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. 5th edition. Inglewood(CA): InterScience Institute; 2012

Abbreviations: CGRP, calcitonin gene-related peptide; pheos, pheochromocytomas; LH, luteinizing hormone.

Πίνακας 2: Σύνδρομα κληρονομικού καρκίνου και PNETs

Characteristics of hereditary cancer syndromes associated with PNETs				
Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1	Autosomal dominant	20%–70% symptomatic PNET, nonfunctional  most common followed by gastrinoma, nearly 100% develop multiple pancreatic microadenomas	Parathyroid hyperplasia (95%–100%), pituitary tumors (30%–50%), angiofibromas (85%), adrenal adenoma (30%–40%), gastric NETs (10%–35%)
Von Hippel-Lindau syndrome	VHL	Autosomal dominant	10%–20%, almost all nonfunctional	Retinal and CNS hemangioblastoma (60%–80%), renal cell carcinoma (25%–70%), pheochromocytoma (10%–20%), pancreatic cysts (35%–80%), epididymal cystadenoma (25%–60%)
Neurofibromatosis type 1	NF1	Autosomal dominant	0%–10%, characteristically ampullary/duodenal somatostatinomas	Café-au-lait macules (99%), neurofibromas (99%), skin fold freckling (85%), Lisch nodules (95%), optic pathway glioma (15%), learning problems (60%) skeletal abnormalities, pheochromocytomas, malignant peripheral nerve sheath tumors
Tuberous sclerosis complex	TSC1, TSC2	Autosomal dominant	Rare, may be functional or nonfunctional	Variable presentation: hamartomas affecting brain, skin, kidneys, and eyes; classically seizures, developmental delay, and angiofibromas
Glucagon cell hyperplasia and neoplasia (Mahvash syndrome)	GCCR	Autosomal recessive	100%, microglucagonomas and macroglucagonomas	Background of glucagon cell hyperplasia

Abbreviation: CNS, central nervous system. Data from Refs. 33, 34, 36, 47–52

### **3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η τελική διάγνωση των PNETs εξαρτάται από την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση του όγκου μετά τη χειρουργική εκτομή ή σε βιοπτικό υλικό. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, ανάλογα με την εμφάνιση του όγκου. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ορμονικές διαταραχές μπορεί αρχικά να υποβληθούν σε βιοχημικό και σε απεικονιστικό έλεγχο, ενώ οι μη λειτουργικοί όγκοι αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα. Ανεξάρτητα από το αν προηγούνται βιοχημικές ή απεικονιστικές εξετάσεις, οι ασθενείς με PNETs οφείλουν να υποβάλλονται στον προβλεπόμενο έλεγχο σύμφωνα το διαγνωστικό πρωτόκολλο (74,75–77).

#### **3.4.1 Βιοχημικός Έλεγχος**

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τη χρήση των δύο βιοδεικτών που είναι κοινοί στα περισσότερα PNETs καθώς και συγκεκριμένες ορμόνες που εκκρίνονται από λειτουργικά PNETs και είναι υπεύθυνες για τα σχετικά σύνδρομα. Οι ουσίες που εκκρίνονται από τα NF-PNETs είναι οι εξής: παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, χρωμογρανίνη A, νευρωνική ειδική ενολάση, γκρελίνη, νευροτενσίνη, και υπομονάδες της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης.

Η χρωμογρανίνη A (CgA) είναι μια όξινη γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στα εκκριτικά κοκκία όλων των νευροενδοκρινικών κυττάρων και είναι από τους πιο ευρέως μελετημένους βιοδείκτες για τα NET. Η CgA ορού είναι αυξημένη σε ασθενείς με PNETs και συσχετίζεται τόσο με την πρόοδο της νόσου όσο και με την επιβίωση (78) Μια πρόσφατη μεταανάλυση σχετικά με την αξιοπιστία της CgA στη διάγνωση των NET έδειξε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 73% και 95% αντίστοιχα, αν και οι τιμές ποικίλλουν (79-80). Επιπλέον, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η αυξημένη CgA μπορεί να σχετίζεται με υπέρταση, νεφρική δυσλειτουργία, θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και μια ποικιλία άλλων καλοθών και κακοθών ασθενειών που δεν σχετίζονται με τα NETs. Επίπεδα χρωμογρανίνης μεγαλύτερα από 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό προ θεραπείας, συνοδεύονται από χειρότερη συνολική επιβίωση και μικρότερο χρόνο επιβίωσης χωρίς υποτροπή νόσου.

Εάν υπάρχει υποψία NF-PNET, ο αρχικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει τα επίπεδα ορού της χρωμογρανίνης A, η οποία είναι αυξημένη στο 88% έως 100% των PNETs, με διαγνωστική ευαισθησία 60% έως 100% σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, αλλά μικρότερη του 50% σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο. Στους πιθανούς διαγνωστικούς δείκτες ανήκουν η νευρωνική ειδική ενολάση, η οποία είναι αυξημένη στο 83% έως 100% των PNETs, και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, αυξημένο στο 50% έως 100% των ασθενών.

Η παγκρεατοστατίνη, μια πρωτεΐνη που προέρχεται από τη CgA, είναι ένας άλλος πιθανός βιοδείκτης. Αν και η παγκρεατοστατίνη είναι λιγότερο ευαίσθητη από τη CgA, για τη διάγνωση των NETs, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την επιβίωση σε χειρουργικούς ασθενείς (81). Άλλοι βιοδείκτες που είναι μεταβλητά αυξημένοι σε ασθενείς με PNETs περιλαμβάνουν τη νευρωνική ειδική ενολάση, τη χρωμογρανίνη B και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, αν και κανένα από αυτά δεν είναι τόσο ευρέως επικυρωμένο όσο η CgA. Δεδομένων των περιορισμών των διαθέσιμων βιοδεικτών, αναπτύχθηκε πρόσφατα το NETest για τη διάγνωση και παρακολούθηση των NET. Το NETest έχει ανώτερη ευαισθησία και ειδικότητα (94% και 96%, αντίστοιχα) για τα PNET σε σύγκριση με τις CgA, ωστόσο, η δοκιμή αυτή είναι πολύ πιο ακριβή από άλλες αναλύσεις ορού (82).

Ο βιοχημικός έλεγχος για λειτουργικά PNETs καθορίζεται από τα συμπτώματα που προκαλεί η υπερέκκριση ορμονών (πίνακας 1). Ινσουλινώματα με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και υπογλυκαιμία, χαρακτηρίζονται από την τριάδα του Whipple: υπογλυκαιμικά συμπτώματα, χαμηλή γλυκόζη πλάσματος και υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση γλυκόζης. Η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της αυξημένης ινσουλίνης, προΐνσουλίνης και C-πεπτιδίου κατά τη διάρκεια ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου, το οποίο συχνά προκαλείται από νηστεία 72 ωρών. Σε ασθενείς με ανθεκτικό πεπτικό έλκος, η παρουσία ενός γαστρινώματος μπορεί να επιβεβαιωθεί με τιμές γαστρίνης ορού μεγαλύτερες από 10 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και γαστρικού pH2 ή χαμηλότερου, ή μετρίως αυξημένη γαστρίνη με θετική δοκιμασία διέγερσης σεκρετίνης ή γλυκαγόνης. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να διακόπτονται για 1 έως 2



εβδομάδες πριν από τη μέτρηση της γαστρίνης ορού νηστείας και κατά τη διάρκεια αυτή η καταστολή οξέος μπορεί να επιτευχθεί με αναστολείς ισταμίνης τύπου 2. Οι βιοχημικές δοκιμές μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και άλλων λειτουργικών PNETs, αλλά δεδομένης της σπανιότητάς τους, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά όρια τιμών.

### **Τρέχουσες οδηγίες βιοχημικού ελέγχου των νευροενδοκρινικών όγκων παγκρέατος**

Το NCNN συνιστά τον έλεγχο των PP, CgA, καλσιτονίνης, PTH-rP και GHRH για PNETs. Εάν ο ασθενής έχει ένα αναγνωρισμένο σύνδρομο, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων συγκεκριμένων ορμονών. Επί υποψίας ινσουλινώματος, πρέπει να διενεργείται έλεγχος ινσουλίνης, προϊνσουλίνης και του C-πεπτιδίου και θα πρέπει να εξετάζεται η νηστεία 72 ωρών.

Τα επίπεδα VIP στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται στους ασθενείς, στους οποίους τίθεται υπόνοια VIPώματος, της γλυκαγόνης σε αυτούς με συμπτωματολογία γλυκαγονώματος και της βασικής ή μετά από διέγερση γαστρίνης επί υποψίας γαστρινώματος. Το ENETS προτείνει τον έλεγχο της CgA σε περιπτώσεις μη λειτουργικών PNETs, με το PP να θεωρείται λιγότερο αξιόπιστο, εκτός από τους ασθενείς με MEN1. Οι συστάσεις των NANETs είναι παρόμοιες, αν και λεπτομερέστερες για λειτουργικούς όγκους. Για μη λειτουργικούς όγκους, προτείνεται ο έλεγχος CgA και PP.

Πίνακας 3: Εργαστηριακός έλεγχος για PNETs

Diagnostic workup of PNETs	
NF-PNETs	Chromogranin A
Insulinoma	Blood glucose, insulin, C-peptide, proinsulin, $\beta$ -hydroxybutyrate, plasma and urine sulfonylurea metabolites  72H fast; genetic testing for MEN1 is recommended if there is a personal or family history of endocrinopathy, or if there are
Gastrinoma	FSG level, gastric pH, BAO, and secretin test; genetic testing for MEN1 is recommended for all gastrinomas
Glucagonoma	Serum glucagon level
VIPoma	Plasma VIP level
Somatostatinoma	Serum SS level; genetic testing for NF1 is recommended for all duodenal and periampullary SSomas
GRFoma	Serum GH-releasing factor level

ACTHoma	24-hour urinary cortisol, midnight plasma or salivary cortisol, dexamethasone suppression tests as needed
PTHrp-oma	Serum ionized calcium, serum PTH, serum PTHrp
PNET causing carcinoid syn	Serum serotonin, urine 5-HIAA

Abbreviations: BAO, basal acid output; FSG, fasting serum gastrin; SS, somatostatin.

Surg Oncol Clin N Am - (2015) Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic

Neuroendocrine Tumors

### 3.4.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

#### Αξονική Τομογραφία

Ο απεικονιστικός έλεγχος παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και την αξιολόγηση των PNETs. Η αξονική τομογραφία (CT) είναι η πιο συχνά επιλεγόμενη εξέταση και έχει αρκετά προτερήματα σε σύγκριση με άλλες εξετάσεις. Είναι γρήγορη εξέταση, ευρέως διαθέσιμη και παρέχει εξαιρετική ανατομική απεικόνιση του παγκρέατος και των λεμφαδενικών ή ηπατικών μεταστάσεων. Η μέση ευαισθησία της CT για PNETs είναι 82% (83,84). Η ευαισθησία για μικρούς λειτουργικούς όγκους, όπως τα ινσουλινώματα, ποικίλλει ανάλογα με τη φάση: 83% έως 88% για την αρτηριακή φάση, έναντι 11% έως 76% για απεικόνιση της πυλαίας φλεβικής φάσης. Η πρόσφατη τεχνολογία της απεικόνισης με αξονική τομογραφία επιτρέπει λεπτομερείς πολυεπίπεδες ανακατασκευές. Η πολυφασματική απεικόνιση μπορεί να βελτίωση την απεικονιστική αξιολόγηση των PNETs. Μια τυπική απεικόνιση με αξονική τομογραφία για PNET είναι πολυφασική.

#### Μαγνητική Τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα για την απεικόνιση των PNETs. Η MRI έχει παρόμοια ευαισθησία (79%) για πρωτοπαθή PNETs, αλλά είναι και σημαντικά πιο ευαίσθητη από την CT για την ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ειδικοί για τα ηπατοκύτταρα σκιαγραφικοί παράγοντες (π.χ. Eovist) (85-86). Ως εκ τούτου, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση των μεταστάσεων στο ήπαρ, ιδιαίτερα σε ασθενείς για τους οποίους προγραμματίζεται ηπατική μεταστασεκτομή. Περιορισμός της μαγνητικής τομογραφίας είναι ο μεγαλύτερος χρόνος απεικόνισης σε σύγκριση με τη CT. Τα οφέλη περιλαμβάνουν απουσία χορήγησης ενδοφλέβιας σκιαγραφικής

ουσίας (καθιστώντας την χρήσιμη εναλλακτική λύση για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή αλλεργία σε σκιαγραφικούς παράγοντες με βάση το ιώδιο) και η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, η οποία προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία κυρίως σε νεαρούς ασθενείς.

### **Σπινθηρογράφημα**

Το κύριο εργαλείο απεικόνισης πυρηνικής ιατρικής για τα PNETs είναι το σπινθηρογράφημα υποδοχέα σωματοστατίνης. Εκτελείται με ραδιοσημασμένο ανάλογο σωματοστατίνης. Η σωματοστατίνη είναι πεπτίδιο - ορμόνη για την οποία έχουν εντοπιστεί 5 τύποι υποδοχέων. Οι υποδοχείς σωματοστατίνης εκφράζονται στο 80% έως 100% των PNETs, με εξαίρεση τα ινσουλινώματα, στα οποία το ποσοστό έκφρασης κυμαίνεται από 50% έως 70% (87).

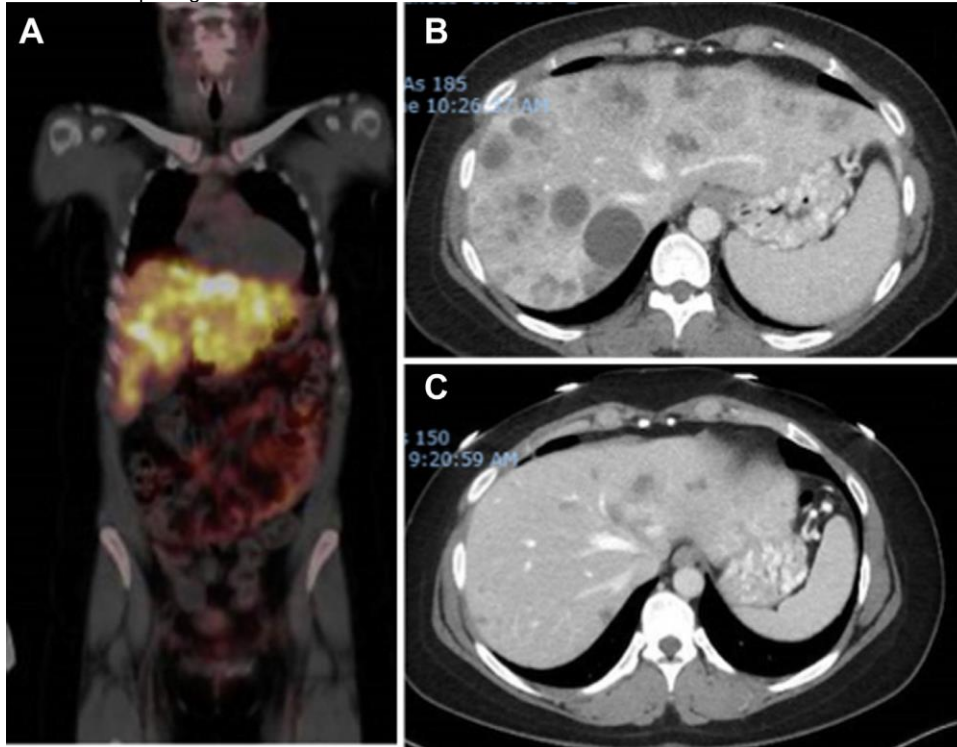
Οι τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης περιλαμβάνουν σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης ινδίου-111 (111In-SRS, octreoscan) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων γαλλίου-68 (68Ga-PET, Netspot), οι οποίες και οι δύο χρησιμοποιούν ραδιοσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) για τον εντοπισμό των NETs.

Η οκτρεοτίδη, ένα ανάλογο της σωματοστατίνης, συνδέεται με υποδοχείς τύπου 2 και 5. Η οκτρεοτίδη συνήθως σημαίνεται με ίνδιο-111, χορηγείται ενδοφλεβίως, και οι ασθενείς στη συνέχεια απεικονίζονται σε 4 ώρες και 24 ώρες, με χρήση τόσο επίπεδης απεικόνισης όσο και αξονικής τομογραφίας (SPECT). Η ταυτόχρονη απεικόνιση CT με SPECT επιτρέπει πιο ακριβή ανατομικό εντοπισμό της πρόσληψης οκτρεοτίδης. Η συνολική ευαισθησία για την 111In-octreotide για τα PNET είναι περίπου 70% έως 90%, αλλά ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του όγκου και μειώνεται ιδιαίτερα για βλάβες κάτωθεν του εκατοστού. Η ευαισθησία όπως αναφέρθηκε στο ινσουλίωμα, είναι σημαντικά περιορισμένη, σε ποσοστό 50% έως 70%.

Το 111In-SRS ήταν ευρύτερα διαθέσιμο πριν την χρήση του 68Ga-PET. Ωστόσο, λόγω της ανώτερης ευαισθησίας, το 68Ga-PET τείνει να γίνει η μέθοδος επιλογής της λειτουργικής απεικόνισης (83,84). Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση διαπιστώθηκε ότι η συγκεντρωτική ευαισθησία και ειδικότητα του 68Ga-PET για τη διάγνωση των NET ήταν 93% και 91%, αντίστοιχα (88). Η απεικόνιση με βάση τους υποδοχείς σωματοστατίνης μπορεί να αναδείξει απομακρυσμένες μεταστάσεις, μη εμφανείς στη συμβατική απεικόνιση και έχει

αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση για την αξιολόγηση ολόκληρου του σώματος σε μία μόνο σάρωση ή για αμφίβολες βλάβες στην CT ή στη μαγνητική τομογραφία. Αν και η απεικονιστική ανάλυση του  $^{68}\text{Ga}$ -PET είναι ανώτερη από αυτή του  $^{111}\text{In}$ -SRS, η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, η οποία τη συνοδεύει, δεν παρέχει επαρκή ανατομική απεικόνιση για τον χειρουργικό σχεδιασμό καθιστώντας μια αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία ενισχυόμενη με σκιαγραφικό απαραίτητη για το σκοπό αυτό. Τέλος, ενώ η φθοροδεοξυγλυκόζη με PET (FDG-PET) υιοθετείται ευρέως για την απεικόνιση άλλων κακοηθειών, τα καλά διαφοροποιημένα PNETs έχουν συγκριτικά αργή ανάπτυξη και συχνά δεν παρουσιάζουν μεγάλη πρόσληψη γλυκόζης. Αντιθέτως, το FDG-PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση όγκων χαμηλής διαφοροποίησης. Οι τελευταίοι παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα έκφρασης υποδοχέων σωματοστατίνης, και κατά συνέπεια μικρότερη πιθανότητα καλής απεικονιστικής ανάδειξης σε  $^{68}\text{Ga}$ -PET ή  $^{111}\text{In}$ -SRS (89). Νέες τεχνικές PET/CT που έχουν αναπτυχθεί χρησιμοποιούν σωματοστατίνη σημασμένη με ανάλογα γαλλίου, όπως το DOTA-τυροσίνη-3-οκτρεοτίδιο (DOTA-TOC), το οποίο έχει υψηλότερη συγγένεια για τον υποδοχέα σωματοστατίνης τύπου 2 και την οκτρεοτίδη DOTA-1-NaI (DOTA-NOC), η οποία δείχνει υψηλότερη συγγένεια για τους υποτύπους 2, 3 και 5. Η ευαισθησία της PET/CT είναι 93% και η ειδικότητα 95%. Η δόση ακτινοβολίας στον ασθενή είναι συχνά χαμηλότερη με τους παράγοντες PET σε σύγκριση με τους συμβατικούς ραδιοιχνηθέτες με σήμανση  $^{111}\text{In}$ . Αν και το  $^{68}\text{Ga}$  έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς, άλλα ραδιοϊσότοπα είναι υπό έρευνα για απεικόνιση νευροενδοκρινικών όγκων, συμπεριλαμβανομένων των  $^{64}\text{Cu}$  και  $^{18}\text{F}$ . Επίσης, ένα θεραπευτικό ραδιοϊσότοπο (όπως το  $^{90}\text{Y}$  ή το  $^{177}\text{Lu}$ ), **(Εικόνα 2)** μπορεί να συνδυαστεί με τα φαρμακευτικά προϊόντα δέσμησης της σωματοστατίνης για τη θεραπεία με ραδιοϊσότοπα σε επιλεγμένους ασθενείς (δοκιμές γι' αυτό βρίσκονται σε εξέλιξη στις Ηνωμένες Πολιτείες). Επιπλέον, διερευνώνται ως μέσο απεικόνισης όγκων PNET, η απεικόνιση με αμινοπρόδρομες ουσίες οξέων όπως  $^{18}\text{F}$ -διυδροξυφαινουλαανίνη (DOPA) και  $^{11}\text{C}$ -υδροξυτροπτοφάνη (5-HTP).

Εικόνα 2: Primary pancreatic NET with metastatic disease to liver and Ki-67 12%. (A) Coronal 68Ga-DOTATATE fused PET/CT image demonstrates widespread SSTR-positive metastatic disease in the liver. (B) Baseline axial contrast-enhanced CT prior to PRRT. (C) Contrast-enhanced CT image 6 months after 3 cycles of PRRT with 177Lu-DOTATATE depicting substantial reduction in number and volume of metastatic lesions.



### Ενδοσκοπική Υπερηχογραφία

Σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις η πρώτη ένδειξη ενός NET μπορεί να είναι μια ηπατική μάζα που παρατηρείται στο υπερηχογράφημα δεξιού άνω τεταρτημορίου. Σε αυτούς τους ασθενείς, η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη βιοψία, θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Για ασθενείς με εντοπισμένη νόσο ή για εκείνους με βιοχημικές ενδείξεις PNET, αλλά χωρίς ευρήματα απεικόνισης (συνήθως μικρά ισουλινώματα ή γαστρινώματα), το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την απεικόνιση του όγκου. Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία (EUS) φέρεται να έχει μέσο ποσοστό ανίχνευσης για νευροενδοκρινικούς όγκους 90%. Η EUS-καθοδηγούμενη αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) οδηγεί σε συνολική διαγνωστική ακρίβεια 90,1%. Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για

γαστρινώματα, επειδή στην πλειοψηφία τους βρίσκονται μέσα στο έντερο, μια περιοχή που δεν αξιολογείται επαρκώς τόσο από την CT όσο και από τη MRI. Η λήψη βιοψίας έχει σημαντικές ενδείξεις για τα μη λειτουργικά PNETs με χαμηλή χρωμογρανίνη και για την κατηγοριοποίηση, που θα καθορίσει τη θεραπεία σε μεταστατικές περιπτώσεις.

Οι περιορισμοί του EUS είναι ότι εξαρτάται από την ικανότητα και την εμπειρία του χειριστή, απαιτεί καταστολή και η τεχνική είναι επεμβατική. Μια πρόσφατη εξέλιξη του ενδοσκοπικού υπερήχου είναι η χρήση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών παραγόντων ( μικροφουσαλίδες ), τεχνική που βρίσκει ολοένα και περισσότερες εφαρμογές στην απεικόνιση.

### **3.4.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Η εμφάνιση των PNETs μπορεί να ποικίλει σημαντικά, ακόμη και στον ίδιο ασθενή, και διαφέρει σημαντικά μεταξύ λειτουργικών όγκων, οι οποίοι είναι συνήθως μικροί, και μη λειτουργικών, οι οποίοι είναι συνήθως αρκετά εκατοστά σε μέγεθος.

#### **Λειτουργικοί Παγκρεατικοί Νευροενδοκρινικοί Όγκοι**

Επειδή οι λειτουργικοί όγκοι του παγκρέατος εκδηλώνονται με συστηματικά συμπτώματα, το μέγεθος είναι συνήθως διαμέτρου 1 έως 2 cm κατά το χρόνο της απεικόνισης. Οι πιο συνηθισμένοι είναι το ισουλίνωμα και το γαστρίνωμα. Η κλασική τους εμφάνιση είναι μια ομοιόμορφη, υπεραγγειούμενη, καλά αφοριζόμενη βλάβη που είναι ιδιαίτερα εμφανής στην αρτηριακή φάση της αντίθεσης, με ευαισθησία 83% έως 88% για την απεικόνιση αρτηριακής φάσης έναντι 11% έως 76% για την απεικόνιση πυλαίας φλεβικής φάσης. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθούν βλάβες μόνο σε μία από αυτές τις δύο φάσεις. Απεικονιστικά χαρακτηριστικά όπως η ετερογένεια, οι ασβεστοποιήσεις και η νέκρωση συναρτώνται με την αύξηση του μεγέθους του όγκου. Για τα ισουλινώματα όπου το 97% εμφανίζεται εντός του παγκρέατος η CT και η MRI χρησιμοποιούνται κατά κανόνα αρχικά, δεδομένης της καλής ευαισθησίας τους για ενδοπαγκρεατικές αλλοιώσεις και λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της οκτρεοτίδης καθώς και της PET/CT. Τα γαστρινώματα έχουν ένα πολύ διαφορετικό πρότυπο εμφάνισης από τα

ινσουλινώματα. Μόνο το 60% βρίσκεται εντός του παγκρέατος, ενώ τα υπόλοιπα αναπτύσσονται πιο συχνά στο δωδεκαδάκτυλο ή περιπαγκρεατικά. Ενώ τα ενδοπαγκρεατικά γαστρινώματα είναι συνήθως 3 έως 4 cm και συχνότερα στην κεφαλή, οι όγκοι του δωδεκαδακτύλου είναι συνήθως ενδοτοιχωματικοί, πολλαπλοί και μικρότεροι του 1cm, δυσκολεύοντας την αξιολόγηση με αξονική και μαγνητική τομογραφία. Για το λόγο αυτό, το EUS είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον εντοπισμό γαστρινωμάτων προεγχειρητικά και για τη λήψη βιοψίας ύποπτων λεμφαδένων. Λόγω της φύσης και της υψηλής έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης, οι βλάβες αυτές έχουν ένδειξη για σάρωση οκτρεοτίδης.

### **Μη λειτουργικοί παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι**

Λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους, αυτές οι βλάβες πιο συχνά μπορεί να παρουσιάζουν περιοχές νέκρωσης / κυστικής εκφύλισης καθώς και εστίες ασβεστοποίησης. Έχουν επίσης περισσότερες πιθανότητες να είναι μεταστατικές (60%–80% των περιπτώσεων), συχνότερα στο ήπαρ και τους λεμφαδένες. Η παρουσία ασβεστοποιήσεων είναι ένας χρήσιμος δείκτης για πιθανή κακοήθεια. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί απόφραξη του παγκρεατικού πόρου, ενώ περιστασιακά ο όγκος μπορεί να φανεί ότι βλαστώνει εντός του διασταλμένου πόρου. Το 33% των ασθενών μπορεί εμφανίσει φλεβική θρόμβωση, η διάγνωση της οποίας μπορεί να μεταβάλλει τον χειρουργικό σχεδιασμό. Με την γενικότερα αυξανόμενη χρήση της απεικόνισης, έως και το 35% των μη λειτουργικών PNETs βρίσκονται πλέον πιο νωρίς, γεγονός που συχνά προμηνύει καλύτερη πρόγνωση.

### **Χαμηλής διαφοροποίησης παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι**

Τα κακώς διαφοροποιημένα NETs εμφανίζουν πιο συχνά λεμφαδενικές και/ή ηπατικές μεταστάσεις, εκφράζουν λίγους υποδοχείς σωματοστατίνης, και ως εκ τούτου δεν απεικονίζονται επαρκώς με οκτρεοτίδη, αλλά είναι πιο πιθανό να ελέγχονται καλύτερα με FDG-PET/CT. Πρόσφατα έχουν γίνει προσπάθειες να εντοπιστούν απεικονιστικοί βιοδείκτες επιθετικότητας. Μια μελέτη έδειξε στην απεικόνιση διπλής φάσης (αρτηριακή/πυλαία φλεβική), ότι η άτυπη ενίσχυση, δηλαδή η επίμονη ενίσχυση στην απεικόνιση της πυλαίας φλεβικής φάσης ή η αύξηση της ενίσχυσης σε μεταγενέστερη φάση σε σύγκριση με την

τυπική πρώιμη ενίσχυση ακολουθούμενη από έκπλυση στην πυλαία φλεβική φάση, ήταν περισσότερο συμβατή με καρκίνωμα. Μια μελέτη που αξιολόγησε παρόμοια χαρακτηριστικά στη μαγνητική τομογραφία έδειξε επίσης ότι τα κακοήγη νεοπλάσματα ήταν πιο πιθανό να είναι υποαγγειούμενα στην αρτηριακή φάση της απεικόνισης. Παράγοντες όπως τα ανώμαλα ασαφή όρια του όγκου, η διάταση του παγκρεατικού πόρου, η αγγειακή διήθηση, το μέγεθος του όγκου, ήταν σημαντικά κριτήρια στην πρόβλεψη της κακοήθειας των όγκων αυτών σε ιστολογικό επίπεδο.

### **Λεμφαδενική νόσος**

Είναι σημαντικό να εντοπιστούν πιθανές λεμφαδενικές μεταστάσεις των PNET προεγχειρητικά για να εκτιμηθεί η δυνατότητα χειρουργικής εκτομής. Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες τεχνικές είναι η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η σάρωση οκτρεοτίδης η οποία είναι η πιο συγκεκριμένη. Η ευαισθησία και ειδικότητα της CT για την ανίχνευση λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι 35% και 91% αντίστοιχα. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις μπορούν να είναι εμφανώς υπεραγγειούμενες και επομένως πιο εμφανείς στην αρτηριακή φάση απεικόνισης. Πολλές φορές, μια τέτοια ενίσχυση μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από το παρακείμενο αγγειακό σύστημα. Σε αυτό το πρόβλημα, η απεικόνιση με MRI μπορεί να είναι χρήσιμη, επειδή οι λεμφαδένες (μεταστατικοί και καλοήθεις) είναι χαρακτηριστικά φωτεινοί τόσο στην απεικόνιση T2 όσο και στην απεικόνιση διάχυσης, ενώ τα αγγεία σκοτεινά. Όμως τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική τομογραφία δεν είναι ευαίσθητες στις μικρομεταστάσεις. Σάρωση οκτρεοτίδης με SPECT μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό μικρών, ηπατικών, λεμφαδενικών και οστικών μεταστάσεων, αλλά είναι επίσης μη ευαίσθητη στις μικρομεταστάσεις.

### **Ηπατικές μεταστάσεις**

Η πολυφασική απεικόνιση στην αξονική τομογραφία είναι επίσης χρήσιμη για τον εντοπισμό ηπατικών μεταστάσεων. Η κλασική εμφάνιση είναι υπεραγγειούμενες βλάβες, που παρατηρούνται καλύτερα στην αρτηριακή φάση της απεικόνισης. Ωστόσο, οι μεταστάσεις μπορεί επίσης να μην ενισχύονται σε όλες τις φάσεις, προμηνύοντας χειρότερη πρόγνωση. Νεότερες εξελίξεις περιλαμβάνουν απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και



ειδικούς παράγοντες (Gadoxetate disodium, γαδοξετικό δινάτριο). Ένας ειδικός ηπατικός παράγοντας που συγκρατείται από το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, ξεπλένεται από τις ηπατικές μεταστάσεις, καθιστώντας τις ιδιαίτερα εμφανείς σε εικόνες με καθυστέρηση 20 λεπτών.

### **Άλλες μακρινές μεταστάσεις**

Τα PNET μπορεί επίσης να δώσουν μεταστάσεις στα οστά και τους πνεύμονες. Αν και η αξονική τομογραφία έχει εξαιρετική ευαισθησία για την αξιολόγηση των πνευμονικών μεταστάσεων, είναι λιγότερο ικανή στην αξιολόγηση των οστικών. Η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση συγκεκριμένων περιοχών του σκελετού, ενώ οι μελέτες πυρηνικής ιατρικής παρέχουν το όφελος της εκτίμησης ολόκληρου του σώματος.

### **3.4.4 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ**

Η τελική διάγνωση των PNETs τίθεται ιστολογικά με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση (90,91). Νεοπλασματικός ιστός μπορεί να ληφθεί μέσω EUS με λεπτή βελόνα από τον παγκρεατικό όγκο, με διαδερμική βιοψία από ηπατική μετάσταση και από τον όγκο μετά από χειρουργική εκτομή αν και πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για να επιτευχθεί διάγνωση προεγχειρητικά.

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες ιστολογικές διαφορές μεταξύ λειτουργικών και μη λειτουργικών παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των PNETs (**Εικόνα 3**), είναι αντιπροσωπευτικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων και παρουσιάζουν πρότυπα νευδοενδοκρινικής διαφοροποίησης. Η επιφάνεια διατομής εμφανίζεται ερυθρόφαιη αντανακλώντας το πλούσιο μικροαγγειακό δίκτυο ή μερικές φορές κίτρινη λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια. Τα νεοπλασματικά κύτταρα σχηματίζουν ποικίλες δομές δημιουργώντας ένα ευρύ μορφολογικό φάσμα, το οποίο περιλαμβάνει φωλεές, νησίδια δοκιδωδεις, γυροειδείς και σωληνώδεις σχηματισμούς καθώς και μικτά πρότυπα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι σχετικά ομοιόμορφα, υποστρόγγυλα έως επιμήκη με ηωσινόφιλο, κοκκώδες κυτταρόπλασμα. Οι πυρήνες είναι στρογγυλοί ή ωοειδείς με ομοιογενή κατανομή της χρωματίνης, που προσδίδει την κλασική

εικόνα 'αλατοπίπερου'. Τα πυρήνια είναι συνήθως εμφανή, ενίοτε δε μπορεί να παρατηρηθούν ενδοπυρηνικά ψευδοέγκλειστα. Η ατυπία είναι μικρού βαθμού, ενώ οι νεκρώσεις απουσιάζουν. Το στρώμα έχει πλούσιο αγγειακό δίκτυο και ποικίλου βαθμού ίνωση. Τα κύτταρα περιέχουν άφθονα νευροεκκριτικά κοκκία όπως αναδεικνύεται από την ισχυρή και διάχυτη ανοσοϊστοχημική έκφραση νευροενδοκρινικών δεικτών όπως η συναπτοφυσίνη και η χρωμογρανίνη. Γενικά τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου δεν σχετίζονται με την ανατομική του θέση ή την παραγωγή ορμονών. Οι εξαιρέσεις συνίστανται στη στρωματική ίνωση με εναπόθεση αμυλοειδούς (πεπτιδίο που σχετίζεται με την ινσουλίνη) ευρήματα ενδεικτικά ινσουλινώματος καθώς και η αδενική αρχιτεκτονική με μικρές και στρογγυλές ασβεστοποιήσεις (ψαμμώδη σώματα) που παρατηρούνται σε σωματοστατινώματα.

Η ανοσοϊστοχημική εξέταση του όγκου θα πρέπει να περιλαμβάνει γενικούς νευροενδοκρινικούς δείκτες των NET, χρωμογρανίνη και συναπτοφυσίνη, καθώς και δείκτες σχετιζόμενους με το όργανο προέλευσης, ο οποίοι είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για τα NETs με ηπατικές μεταστάσεις άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας. Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες πρώτης γραμμής είναι οι PAX6, PAX8, ISL1, CDX2 και TTF1. Από αυτούς, οι PAX6, PAX8 και ISL1 χρησιμεύουν ως παγκρεατικοί δείκτες και η θετικότητα στο CDX2 υποδηλώνει ένα NET λεπτού εντέρου, ενώ στο TTF1 υποδεικνύει ένα NET του πνεύμονα (90,91). Όταν η νευροενδοκρινική φύση του όγκου έχει προσδιοριστεί, ακολουθεί η κατηγοριοποίηση μέσω του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 σύμφωνα με τη ταξινόμηση του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας του 2017 (Πίνακας 4), (**Εικόνα 4**), (62). Διαχωρίζονται σε καλά διαφοροποιημένα NETG1, NETG2 και NETG3 και σε φτωχά διαφοροποιημένα NEC. Τα φτωχά διαφοροποιημένα NEC υποκατηγοριοποιούνται περαιτέρω στον τύπο από μικρά κύτταρα (μικροκυτταρικό) και από μεγάλα κύτταρα (μεγαλοκυτταρικό). Οι διαφορές μεταξύ NETG3 ΚΑΙ NECG3 σε ιστολογικό και μοριακό επίπεδο αποτυπώνονται στον πίνακα 5. Σφάλματα μπορεί να προκύψουν λόγω του περιορισμένου υλικού ιδιαίτερα σε βιοψίες με λεπτή βελόνη (FNA), (92).

Τα PNETs σταδιοποιούνται με το εγχειρίδιο σταδιοποίησης του καρκίνου της AJCC [The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual

8<sup>th</sup>ed] (Πίνακας 6), ή το σύστημα της ENETS. Τα ανωτέρω συστήματα είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια (93). Μια μελέτη που συνέκρινε την εγκυρότητα αυτών των δύο συστημάτων σταδιοποίησης διαπίστωσε ότι είναι εξίσου έγκυρα, και ότι το μοντέλο που χρησιμοποίησε τον δείκτη Ki-67 ως συνεχή μεταβλητή είχε μεγαλύτερη προγνωστική αξιοπιστία (94).

Πίνακας 4: Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENS) of GI tract and hepatopancreatobiliary organs (WHO 2017)

<b>Terminology</b>	<b>Differentiation</b>	<b>Grade</b>	<b>Mitotic rate (mitoses/2 mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Ki-67 index</b>
NET,G1		Low	<2	<3%
NET,G2-	Well differentiated	Intermediate	2-20	3-20%
NET,G3		High	>20	>20%
NEC,small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High	>20	>20%
NEC, large cell type (LCNEC)	Poorly differentiated	High	>20	>20%
MiNEN	Well or poorly	Variable	VariableVariable	

Abbreviations: LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, MiNEN, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, NEC, neuroendocrine carcinoma, NET , neuroendocrine tumor, SCNEC, small cell neuroendocrine carcinoma.

Πίνακας 5: Διαφοροποίηση NETG3 ΚΑΙ NECG3

			Ki67	p53	Rb1	SSRT2A	DAXX/ATRX		
Organ	Diagnosis	n	Ki67-range	p53	TP53	Rb1 (loss)	SSTR2A	ATRX (loss)	DAXX (loss)
Pancreas	NET G3	9	21%-36%	0%	0%	0%	78%	11%	33%
Pancreas	NEC	12	21%-90%	75%	67%	45%	8%	0%	0%

Konukiewitz et al., Mod Pathol 2017  
 Courtesy from G. Klöppel

Πίνακας 6: Σταδιοποίηση των PNET κατά AJCC, 8<sup>th</sup>ed

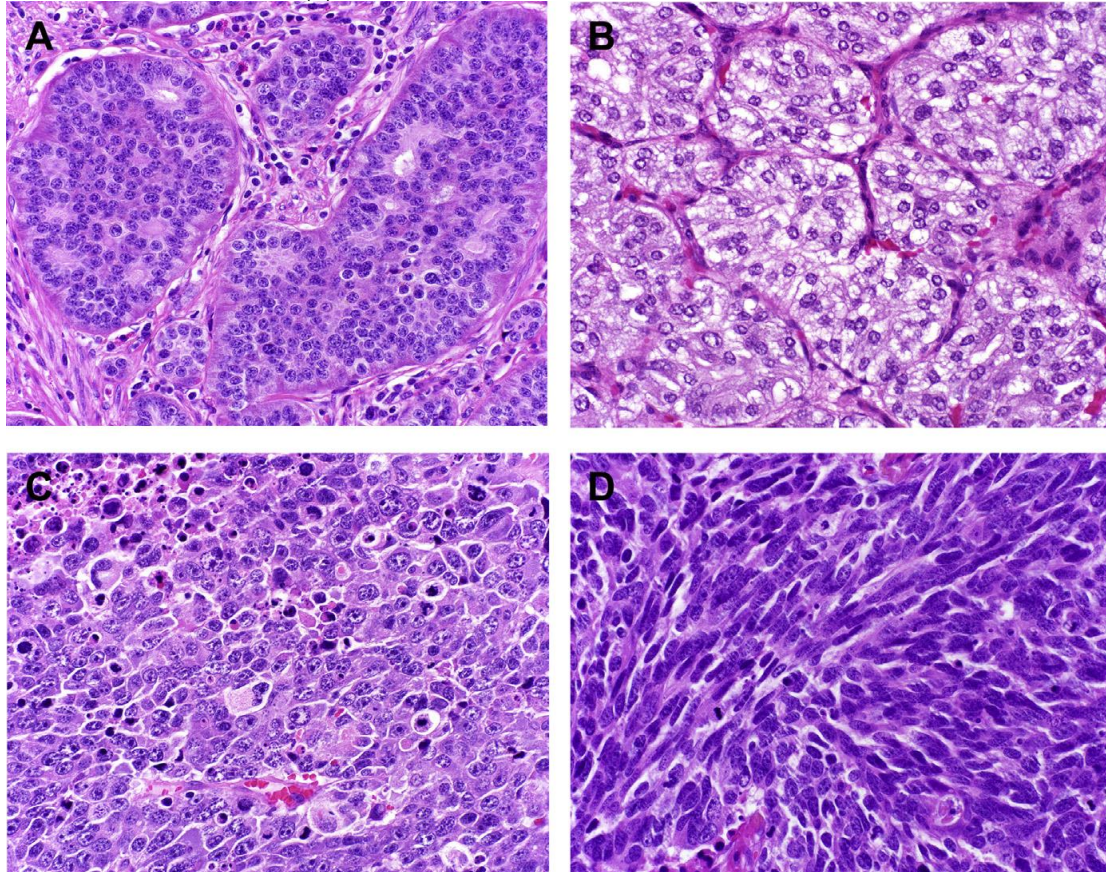
AJCC Stage	Stagegrouping	Stagedescription*
<b>I</b>	<b>T1</b> <b>N0</b> <b>M0</b>	The tumor is less than 2 centimeters (cm) across and is still just in the pancreas (T1). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0).
	<b>T2</b> <b>N0</b> <b>M0</b>	The tumor is at least 2 cm across but no more than 4 cm across, and it is still just in the pancreas (T2). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0).
<b>II</b>	OR	
	<b>T3</b> <b>N0</b> <b>M0</b>	The tumor is more than 4 cm across and is still just in the pancreas, OR the tumor has grown into the duodenum (the first part of the small intestine) or the common bile duct (T3). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0).

<b>III</b>	<b>T4 N0 M0</b>	The tumor has grown into nearby organs (such as the stomach, spleen, colon, or adrenal gland) or it has grown into nearby large blood vessels (T4). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0).
	OR	
	<b>Any T N1 M0</b>	The tumor can be any size and might or might not have grown outside of the pancreas (any T). It has spread to nearby lymph nodes (N1), but not to distant parts of the body (M0).
<b>IV</b>	<b>Any T Any N M1</b>	The tumor can be any size and might or might not have grown outside of the pancreas (any T). It might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). The cancer has spread to distant parts of the body (M1).

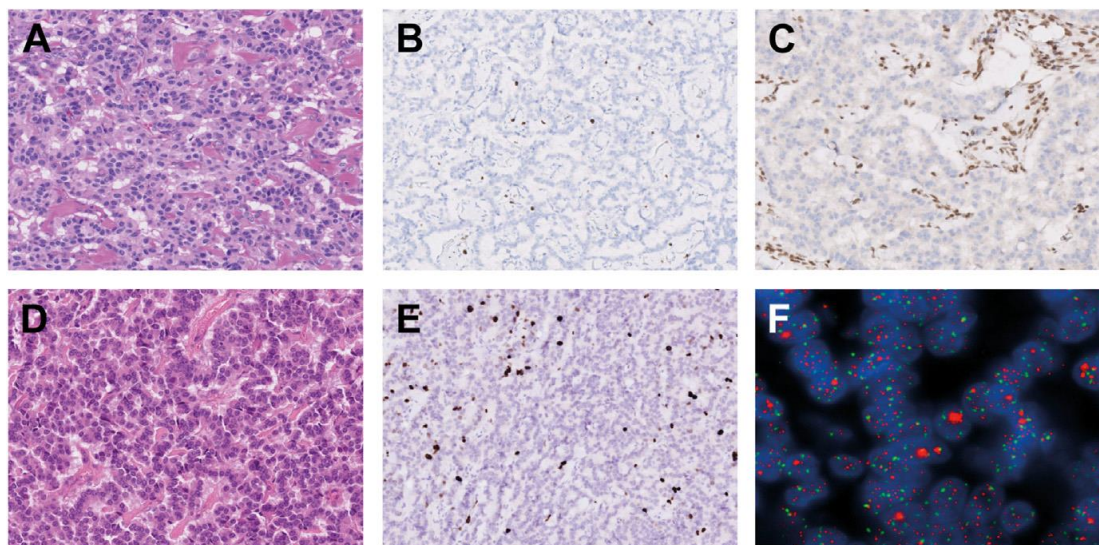
\* The following additional categories are not listed in the table above:

- **TX:** The main tumor cannot be assessed due to lack of information.
- **T0:** There is no evidence of a main tumor.
- **NX:** Nearby lymph nodes cannot be assessed due to lack of information.

Εικόνα3: Neuroendocrine neoplasms. (A) Well –differentiated neuroendocrine PNET. (B) Paraganglioma. (C) Large cell neuroendocrine carcinoma. (D) Small cell neuroendocrine carcinoma.



Εικόνα 4: Pathologic analysis of two sporadic NF-PNETs. 1: H&E immunohistochemistry (IHC) showing pancreatic neuroendocrine tumor morphology (A), Ki-67 IHC of <2% corresponding with grade 1 (B) and loss of ATRX on IHC (C). 2: H&E IHC showing pancreatic neuroendocrine tumor morphology (D), Ki-67 IHC of 10% to 15% corresponding with grade 2 (E) and presence of Alternative Lengthening of Telomeres on Fluorescence In Situ Hybridization (F).



### 3.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ PNETs

Η θεραπεία των PNETs θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική, ενσωματώνοντας τη χειρουργική αντιμετώπιση, τα ανάλογα σωματοστατίνης [SSAs (somatostatin analogues)], τη στοχευμένη θεραπεία και την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο και τον βαθμό κακοήθειας.

#### 3.5.1 Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση είναι κομβικής σημασίας στην θεραπεία των PNETs (75-77). Για ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, η εκτομή είναι συχνά θεραπευτική. Ακόμη και εκείνοι με απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να αποκομίσουν σημαντικό όφελος, από τη μείωση του νεοπλασματικού φορτίου (debulking) όσον αφορά τόσο τον έλεγχο των συμπτωμάτων, όσο και την επιβίωση (95,96). Η χειρουργική αντιμετώπιση των PNETs εξαρτάται από το μέγεθος, τη θέση και τη λειτουργική κατάσταση του όγκου καθώς και από την

παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η εκτομή των PNETs μπορεί να επιτευχθεί με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple's) κεντρική ή περιφερική παγκρεατεκτομή. Ωστόσο, η υψηλή νοσηρότητα που σχετίζεται με μείζονα παγκρεατική εκτομή σε συνδυασμό με την αργή ανάπτυξη καλά διαφοροποιημένων PNETs έχουν οδηγήσει στην υιοθέτηση πιο συντηρητικής διαχείρισης μικρών όγκων, συμπεριλαμβανομένης της εκπυρήνισης ή της στενής παρακολούθησης.

### **Εντοπισμένη νόσος**

Για ασθενείς με PNETs που περιορίζονται στο πάγκρεας και στους περιφερικούς λεμφαδένες, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν περιφερική παγκρεατεκτομή, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, κεντρική παγκρεατεκτομή, εκπυρήνιση ή παρακολούθηση. Όλα τα PNET μεγαλύτερα από 2 cm και οι λειτουργικοί όγκοι, ανεξαρτήτως μεγέθους, πρέπει να αφαιρούνται (75-77). Τα PNET που αποτελούν τυχαίο εύρημα και έχουν μέγεθος μικρότερο των 2 cm παρουσιάζουν γενικά καλοήγη συμπεριφορά (97) και η ολοένα και συχνότερη διάγνωση μικρών, μη λειτουργικών PNETs έχει διευρύνει τις επιλογές σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης. Μελέτες από μεγάλα κέντρα αναφοράς, έχουν δείξει ότι είναι εφικτή μια συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση των PNET μικρότερων των 2 cm και παράλληλα ασφαλής. Με μέση παρακολούθηση 3 έως 4 έτη, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε μεταστάσεις και δεν υπήρξε σχετική με τη νόσο θνητότητα (98,99). Τα μειονεκτήματα της παρακολούθησης πρέπει να σταθμίζονται έναντι του ποσοστού των επιπλοκών σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε εκπυρήνιση (30%), σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή ή σε ολική παγκρεατεκτομή (45%) (100). Για την αποφυγή αυτών των πιθανών επιπλοκών, η στενή παρακολούθηση και όχι η εκτομή, μπορεί να συζητηθεί για καλά διαφοροποιημένα PNET κάτω των 2 cm, ιδιαίτερα εκείνων, που έχει επιβεβαιωθεί με βιοψία η χαμηλού βαθμού κακοήθεια. Ωστόσο, οι συστάσεις για συντηρητική διαχείριση θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή. Ανασκοπήσεις σχετικά με την επιτήρηση, την επιδημιολογία και την ανάλυση τελικών αποτελεσμάτων καθώς και δεδομένα της Εθνικής Βάσης Δεδομένων για τον Καρκίνο παρέχουν στοιχεία ότι σχεδόν το 30% των PNET μικρότερων από 2 cm είχαν λεμφαδενική συμμετοχή, καταδεικνύοντας το κακοήθες

δυναμικό αυτών των όγκων. Ωστόσο η λεμφαδενεκτομή σε αυτούς τους όγκους δεν άλλαξε τη συνολική επιβίωση. Επιπλέον, οι μελέτες που υποστηρίζουν την ασφάλεια της συντηρητικής αντιμετώπισης αναφέρονται σε σχετικά σύντομο χρόνο παρακολούθησης (98,101) Επιπλέον, σε μια μεταανάλυση εργασιών, στις οποίες συγκρίνεται η χειρουργική με τη συντηρητική αντιμετώπιση διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με σημαντικό συνολικό όφελος στην επιβίωση για PNET μικρότερα των 2 cm(102).

Η απόφαση για εκπυρήνιση με ανοιχτό χειρουργείο ή λαπαροσκοπικά, μπορεί να επιλεγεί για όγκους που είναι καλά οριοθετημένοι, μικροί, καλά διαφοροποιημένοι, όχι πολύ κοντά στον παγκρεατικό πόρο και χωρίς ενδείξεις λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων (76,77). Το κύριο πλεονέκτημα της εκπυρήνισης έναντι της κλασικής παγκρεατεκτομής είναι ότι η πρώτη σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικής παγκρεατικής ανεπάρκειας, αν και αυτό το πλεονέκτημα φαίνεται να ισχύει κυρίως για όγκους της κεφαλής (103). Επιπλέον, η εκπυρήνιση σχετίζεται με παρόμοια ποσοστά συνολικών επιπλοκών και υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου σε σύγκριση με την τυπική εκτομή (103). Μικροί όγκοι που εντοπίζονται στο σώμα του παγκρέατος, πολύ κοντά στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, μπορούν να αφαιρεθούν μέσω κεντρικής παγκρεατεκτομής.

Η τυπική παγκρεατεκτομή θα πρέπει να πραγματοποιείται για όγκους που είναι μεγαλύτεροι από 2 έως 3 cm., εφάπτονται του παγκρεατικού πόρου, μέσου ή υψηλού βαθμού κακοηθείας ή ύποπτοι για συμμετοχή λεμφαδένων (76,77). Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή πραγματοποιείται για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, ενώ οι όγκοι στο σώμα ή την ουρά αντιμετωπίζονται με περιφερική παγκρεατεκτομή, με ή χωρίς διατήρηση του σπληνός. Η περιοχική λεμφαδενεκτομή θα πρέπει να εκτελείται σε παγκρεατεκτομές, επειδή άνω του 50% των όγκων μεγαλύτερων από 2 cm θα έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις (77,104,105). Υποτροπή της νόσου είναι συχνή ακόμη και μετά από εκτομή R0 και είναι σημαντικά πιθανότερη σε ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις (77,105).



Αν και διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του όγκου (μεγαλύτερο από 3 έως 4 cm), της λεμφαδενικής συμμετοχής, της αγγείωσης, όπως αξιολογήθηκε με CT και τέλος του δείκτη Ki-67 (μεγαλύτερος από 5%), σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής (106,107). Η συχνότητα και η διάρκεια της παρακολούθησης δεν έχουν απόλυτα καθοριστεί. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει αξονική ή μαγνητική τομογραφία και παρακολούθηση των δεικτών ορού, ιδίως εάν αυτοί ήταν αυξημένοι προεγχειρητικά. Η παρακολούθηση ξεκινά σε 3 έως 6 μήνες μετά την επέμβαση και στη συνέχεια, κάθε 6 έως 12 μήνες επί απουσίας υποτροπής. Ο χρόνος παρακολούθησης μπορεί να είναι πιο συχνός για όγκους υψηλού βαθμού κακοηθείας. Δεδομένου του κινδύνου καθυστερημένης υποτροπής, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 7 έτη μετά την εκτομή. Το  $^{68}\text{Ga}$ -PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση αμφίβολων ενδείξεων υποτροπής της νόσου (75-77).

### **Μεταστατική νόσος**

Στους ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις, η χειρουργική επέμβαση εξακολουθεί να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην θεραπεία (108-110). Το ήπαρ είναι το όργανο με τη συντριπτική πλειοψηφία των μεταστάσεων προερχόμενων από PNETs που φθάνει στο 80%. Μεταστάσεις στα οστά, σε απομακρυσμένους λεμφαδένες και στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι επίσης συχνές (111). Μεταξύ των ασθενών με μεταστατική νόσο, η ηπατική ανεπάρκεια είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου. Δίνεται μεγάλη έμφαση στη διατήρηση όσο το δυνατό μεγαλύτερου ποσοστού φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος. Φαίνεται να υπάρχει ελάχιστο όφελος που να σχετίζεται με R0/R1 εκτομή σε σύγκριση με R2, και ακόμη όταν επιτυγχάνεται εκτομή R0, η υποτροπή είναι σχεδόν καθολική (108,109). Μεγάλος αριθμός χειρουργικών σειρών έχει δείξει ότι η κυτταρομειωτική χειρουργική βελτιώνει την επιβίωση και τον έλεγχο των συμπτωμάτων κυρίως όταν επιτυγχάνεται σε ποσοστό 70-90%. Για να επιτευχθεί επαρκής κυτταρομείωση σε ασθενείς με πολλαπλές μεταστάσεις και στους δύο λοβούς, τεχνικές εξοικονόμησης παρεγχύματος, συμπεριλαμβανομένης της εκπυρήνισης και της διεγχειρητικής, υπερηχογραφικά, καθοδηγούμενης θερμοκαυτηρίασης είχαν σχετικά παρόμοια αποτελέσματα σε σύγκριση με την ηπατεκτομή (95,96,110).

Η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση είναι ευρέως αποδεκτή ως θεραπεία για τις ηπατικές PNET μεταστάσεις, αλλά υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις και αντενδείξεις, οι οποίες συνεχίζουν να τίθενται υπό συζήτηση. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για κυτταρομείωση εάν έχουν καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα, βαθμού 1 ή 2, με ηπατική συμμετοχή μικρότερη από 50% (κατά προτίμηση <25%), φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ηπατική λειτουργία και καμία ένδειξη καρδιακής νόσου ή άλλων σημαντικών συννοσηροτήτων. Οι εξωηπατικές μεταστάσεις δεν πρέπει να θεωρούνται αντένδειξη για ηπατική κυτταρομείωση και οι εστίες περιτοναϊκού όγκου μπορεί να αφαιρεθούν ταυτόχρονα (95). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική μείωση περιτοναϊκού νεοπλασματικού φορτίου μπορεί να επιτύχουν μακροχρόνια επιβίωση. Η επέμβαση συχνά ενδείκνυται για την πρόληψη ή/και τη θεραπεία της απόφραξης του εντέρου, για εντερική αιμορραγία και άλλες επιπλοκές. Όσον αφορά τις οστικές μεταστάσεις, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να ισχύει για μονήρη βλάβη ή ενδεχομένως σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Για ασθενείς με εκτεταμένη ηπατική προσβολή που δεν είναι κατάλληλοι για ηπατικό debulking, αλλά κατά τα άλλα είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση και δεν έχουν ενδείξεις εξωηπατικής νόσου, η μεταμόσχευση ήπατος φαίνεται να προσφέρει βελτιωμένη επιβίωση (112,113). Ωστόσο, τα πιθανά οφέλη της μεταμόσχευσης πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι της έλλειψης διαθέσιμων μοσχευμάτων και την προοπτική της δια βίου ανοσοκαταστολής. Επιπλέον, οι ενδείξεις για μεταμόσχευση, όπως ορίζονται από τα κριτήρια του Μιλάνου για τα NET,(113) προσομοιάζουν με εκείνες της ηπατικής κυτταρομείωσης, περιπλέκοντας περαιτέρω την επιλογή ασθενών.

Η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με μεταστατική νόσο για αποφυγή αποφρακτικών επιπλοκών από την παγκρεατική μάζα και περαιτέρω μεταστατικής διασποράς. Στις περισσότερες περιπτώσεις η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και η μεταστασεκτομή μπορεί να εκτελεστεί ταυτόχρονα. Εξαίρεση αποτελεί η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και ο καυτηριασμός των ηπατικών μεταστάσεων, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περισσότερες συνεδρίες για να αποφευχθεί ο θεωρητικός κίνδυνος σχηματισμού ηπατικού

αποστήματος. Ακόμη και στην περίπτωση ανεγχείρητης μεταστατικής νόσου μπορεί να υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης, όταν γίνεται εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου (114).

Οι ασθενείς με μεταστατικά PNETs συνήθως αντιμετωπίζονται μακροχρόνια με SSAs, όπως οκτρεοτίδη μακράς δράσης ή λανρεοτίδη. Η συχνότητα εμφάνισης χολόλιθων σε αυτούς τους ασθενείς είναι περίπου 50%, σημαντικά υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Επειδή ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από χολόλιθους είναι αρκετά αυξημένος δικαιολογείται χολοκυστεκτομή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή ή ηπατική κυτταρομείωση, λαμβάνοντας υπόψη ότι η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή μπορεί να είναι πιο δύσκολη μετά από την πρώτη χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ (115).

Οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις θα πρέπει μετά τη χειρουργική επέμβαση να υποβάλλονται σε βιοχημική και ακτινολογική παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. (75,77). Προβλέπονται βιοχημικές εξετάσεις σε 3 έως 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση, και στη συνέχεια κάθε 6 έως 12 μήνες. Απεικονιστικός έλεγχος με αξονική ή μαγνητική τομογραφία συνιστάται μετεγχειρητικά, ενώ συνιστάται η χρήση <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE PET για περιπτώσεις όπου τα ευρήματα είναι ασαφή στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή δεν μπορεί να εκτιμηθεί πιθανή μεταστατική νόσο. Η ταχεία εξέλιξη της νόσου της ή η υψηλού βαθμού κακοήθεια δικαιολογεί πιο συχνή επιτήρηση (75,77).

### **Κατευθυνόμενη θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων**

Για ασθενείς με PNET ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση λόγω εκτεταμένης νόσου ή συννοσηροτήτων, διαδερμικός καυτηριασμός και ηπατικός αρτηριακός εμβολισμός (HAE), είναι λιγότερο επεμβατικές επιλογές για ηπατική κυτταρομείωση. Η διαδερμική καταστροφή των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα ή κρυοπηξία (116,117). Η σύγκριση των μεθόδων για τη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων από PNET είναι δύσκολη λόγω των περιορισμένων

δεδομένων στη βιβλιογραφία, αλλά μέχρι τώρα έχει βρεθεί ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια (118,119). Ο καυτηριασμός με μικροκύματα έχει αρκετά θεωρητικά πλεονεκτήματα έναντι των ραδιοσυχνοτήτων λόγω της υψηλότερης ενδοογκικής θερμοκρασίας και της ταχύτερης καταστροφής, ώστε να θεωρείται αποτελεσματικότερη στις μεγαλύτερες βλάβες (118,120). Αναφερόμενα ποσοστά βελτίωσης συμπτωμάτων και πλήρους νέκρωσης είναι μεγαλύτερα από 90% (117,120). Η μέση διάρκεια ανακούφισης των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 14 έως 27 μήνες. Η μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου μετά από λαπαροσκοπικό RFA (radiofrequency ablation) των νευροενδοκρινικών μεταστάσεων (29) αναφέρεται έως και 15 μήνες και η μέση συνολική επιβίωση 6 χρόνια. Σε συνδυασμό χειρουργικής κυτταρομείωσης και καυτηριασμού, αναφέρεται μέση επιβίωση ελεύθερας νόσου 23 μήνες έως 3,2 έτη και μέση συνολική επιβίωση 89 μήνες.

Ο διαδερμικός καυτηριασμός είναι μια επιλογή για τη θεραπεία μιας ή λίγων μόνο μεταστάσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή.

Ο ηπατικός αρτηριακός εμβολισμός βασίζεται στο γεγονός, ότι οι ηπατικές μεταστάσεις αιματώνονται κατά προτίμηση από την ηπατική αρτηρία, σε αντίθεση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, το οποίο δέχεται τη μεγαλύτερη παροχή αίματος από την πυλαία φλέβα. Ένας καθετήρας εισάγεται στην ηπατική αρτηρία και χρησιμοποιείται για την αρτηρική έγχυση χημειοθεραπευτικών τοπικά στις μεταστατικές βλάβες και όχι συστηματικά, αποφράσσοντας τη ροή του αίματος στις μεταστατικές εστίες προκαλώντας υποξική νέκρωση. Χημειοθεραπεία ή ραδιενεργά μικροσφαιρίδια μπορεί να χορηγηθούν μέσω του καθετήρα (χημειοεμβολισμός και ραδιοεμβολισμός - εκλεκτική ενδοαρτηριακή ακτινοθεραπεία αντίστοιχα), αλλά αυτή τη στιγμή καμία μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη (121).. Οι ασθενείς παρακολουθούνται μετά από τον εμβολισμό για τη διαχείριση ενός πιθανού συνόλου παρενεργειών, που αναφέρονται ως σύνδρομο μετά τον εμβολισμό. Αυτό το αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πυρετό, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο και εμφανίζεται σε έως και 90% των ασθενών μετά την επεμβατική αυτή διαδικασία (122). Ο ηπατικός αρτηριακός εμβολισμός ενδείκνυται για ασθενείς με νόσο στο ήπαρ και βατή πυλαία φλέβα, που δεν

είναι υποψήφιοι για χειρουργική ηπατική κυτταρομείωση. Η μέση συνολική επιβίωση μετά τη θεραπεία με αρτηριακό εμβολισμό ήταν 56 μήνες, με συμπτωματική ανακούφιση στο 71% των ασθενών (θνητότητα 1.9%).

### **Μεταμόσχευση ήπατος**

Μια άλλη επιλογή για τη θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων, που δεν υπόκεινται σε χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης ή RFA, είναι η μεταμόσχευση ήπατος (0,2% έως 0,3% των μεταμοσχεύσεων ήπατος). Ωστόσο, η μεταμόσχευση παραμένει εξαιρετικά αμφιλεγόμενη, επειδή λείπουν δεδομένα συγκριτικά με τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Η 5ετής επιβίωση βάσει μελετών κυμαίνεται από 49,2% έως 70,7% με ποσοστά υποτροπής από 31,3% έως 56,8% (μέση συνολική επιβίωση 67 μήνες) (123). Η μετεγχειρητική θνητότητα ανέρχεται στο 10% και σχετίζεται κυρίως με χειρουργικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής αιμορραγίας, θρόμβωσης και πρωτοπαθούς μη λειτουργίας του μοσχεύματος (επαναμεταμόσχευση στο 11% των ασθενών). Αντενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι βαθμού 3, εξωηπατικές μεταστάσεις και πρόοδος της νόσου κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας.

Εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες δεδομένης της υψηλής θνησιμότητας, του υψηλού ποσοστού επιπλοκών, του υψηλού ποσοστού υποτροπής, της έλλειψης διαθέσιμων μοσχευμάτων και της έλλειψης στοιχείων επιπέδου 1. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμες στρατηγικές για τη θεραπεία της ηπατικής υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση(124). Δεδομένων λοιπόν των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων για τη μεταμόσχευση ήπατος σε NET και PNETs, τα κριτήρια επιλογής δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια επί του παρόντος.

### **Κληρονομικά σύνδρομα**

Πολλές από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι κοινές μεταξύ σποραδικών και κληρονομικών PNETs, αλλά υπάρχουν ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά των ασθενών με κληρονομικά σύνδρομα όπως MEN-1 και VHL. Στο σύνδρομο MEN 1 τα PNETs εμφανίζονται στο 30 έως 70% των ασθενών, μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Εντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι παρατηρούνται στο 70% έως 80% των ασθενών με MEN1 και έχουν μεγάλη

κλινική σημασία, καθώς αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με MEN1 λόγω των μεταστάσεων. Πιο συχνά παρατηρούνται μη λειτουργικοί όγκοι (55% των ασθενών με MEN 1). Ο πιο συχνός λειτουργικός νευροενδοκρινικός όγκος είναι το γαστρίνωμα, που σχετίζεται με το ZES, ακολουθούν τα ινσουλινώματα με ποσοστό 7% , τα γλυκαγονώματα με 3%-4%, τα VIPώματα με 2% και τα σωματοστατινώματα με 2% των περιπτώσεων. Σε σύγκριση με τα σποραδικά PNET, τα PNET που σχετίζονται με το MEN1 διαγιγνώσκονται σε νεαρότερη ηλικία. Όπως στα μικρογαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου, συχνά συνυπάρχει ZES, τα δε ενοχοποιούμενα PNETs συνήθως εμφανίζονται ως πολλαπλά μικροαδενώματα (<0,5 cm), (3,17). Τα μονήρη PNETs σε ασθενείς με MEN1 εμφανίζονται σε λιγότερο από το 13% των περιπτώσεων, έχουν συνήθως μέγεθος >2 cm και είναι μη λειτουργικά.

Επί του παρόντος, οι κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 7) συνιστούν παρακολούθηση για ασυμπτωματικά, μη λειτουργικά PNETs που είναι μικρότερα από 1 έως 2 cm, με απεικονιστικό έλεγχο του μεγέθους κάθε 6 έως 12 μήνες(125,126). Η χειρουργική εκτομή ενδείκνυται στις περιπτώσεις μη λειτουργικών PNET που πληρούν τα κριτήρια εκτομής (π.χ., >2 cm σε μέγεθος ή διπλασιάζονται σε μέγεθος σε 6 μήνες). Το αυξημένο μέγεθος του όγκου σχετίζεται με μεταστάσεις και τα ενδιάμεσου ή υψηλού βαθμού κακοηθείας με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής (127). Επειδή αυτοί οι όγκοι εντοπίζονται συχνά σε νεαρούς ασθενείς με πολλαπλούς μικρούς όγκους, η πλήρης χειρουργική εκτομή μπορεί να συνεπάγεται μείζονα παγκρεατική εκτομή με κίνδυνο παγκρεατικής ανεπάρκειας.

Η διαχείριση των λειτουργικών PNETs εξαρτάται από τον τύπο και τα συμπτώματα. Γαστρινώματα, παρατηρούνται συχνότερα στο MEN1 ως πολλαπλά μικροαδενώματα στο δωδεκαδάκτυλο και συνήθως αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αναστολείς υποδοχέων ισταμίνης και ανάλογα σωματοστατίνης για τον έλεγχο των επιδράσεων της γαστρίνης. Κατά τον χρόνο της διάγνωσης τα γαστρινώματα έχουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις σε ποσοστό 34% έως 85% και ηπατικές μεταστάσεις στο 6% έως 16% των περιπτώσεων.

Σε αντίθεση με τα γαστρινώματα, τα ινσουλινώματα είναι μονήρεις όγκοι στο 85%, πολλαπλοί στο 6% έως 13% και συνυπάρχουν με άλλα PNETs στο 10% των περιπτώσεων. Αν και οι όγκοι είναι συνήθως μικροί (<2 cm) και η μεταστατική νόσος δεν είναι συχνή (4% έως 14%), η ιατρική αντιμετώπιση είναι συνήθως ανεπιτυχής στον περιορισμό των συμπτωμάτων υπερινσουλιτισμού. Οι όγκοι βρίσκονται με ίση κατανομή σε όλες τις περιοχές του παγκρέατος, και χειρουργική εκτομή ενδείκνυται εάν ο όγκος είναι εντοπισμένος, καθώς αυτά τα PNETs μπορούν συχνά να αφαιρεθούν πλήρως και να επιτευχθεί χειρουργική θεραπεία χωρίς εκτεταμένη παγκρεατική εκτομή, αν και ο κίνδυνος υποτροπής παραμένει.

Εντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με MEN1 λόγω της μεταστατικής νόσου. Μεταλλάξεις στα γονίδια MEN1 και DAXX/ATRX σε PNET σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση και βελτιωμένη επιβίωση. Το 100% των ασθενών με μεταλλάξεις τόσο στο MEN1 όσο και στο DAXX/ATRX επέζησαν τουλάχιστον 10 χρόνια, σε αντίθεση με θνητότητα 60% των ασθενών χωρίς αυτές τις μεταλλάξεις σε διάστημα 5ετίας από την διάγνωση (128). Οι μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να διερευνηθεί εάν το προφίλ μετάλλαξης έχει προγνωστική σημασία στη χημειοθεραπεία ή στη στοχευμένη θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων mTOR.

Θα ήταν σημαντικό να καθορισθούν προγνωστικοί παράγοντες για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με MEN1 και PNETs σε σχέση με το θεραπευτικό όφελος και την παρακολούθηση. Η προσπάθεια να καθοριστεί η συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου δεν επέφερε αξιόπιστα αποτελέσματα. Αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι μεταλλάξεις στα εξόνια 2, 9 σε PNETs ασθενών με MEN1 μπορεί να αποτελούν ένδειξη για περισσότερο επιθετική θεραπεία και στενότερη παρακολούθηση (128,129).

Οι πιο συχνές παγκρεατικές εκδηλώσεις της VHL είναι πολλαπλές κύστεις ή ορώδη κυσταδενώματα. Ωστόσο, PNET παρατηρούνται σε περίπου 10% έως 20% αυτών των ασθενών (130). PNETs που σχετίζονται με VHL είναι συχνά πολλαπλά και συνήθως μη λειτουργικά. Είναι επίσης πιθανότερο να είναι καλοήγη συγκριτικά με σποραδικά PNETs και έχουν μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή μετά την εκτομή (130). Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου για

PNETs μικρότερα από 1,5 cm σε ασθενείς με VHL φαίνεται να είναι πολύ χαμηλός, και αυτή η παρατήρηση, σε συνδυασμό με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης πολυεστιακών όγκων, έχει οδηγήσει σε συστάσεις κατά της εκτομής των ασυμπτωματικών PNETs μικρότερων από 1.5 cm.(130). Όγκοι μεγαλύτεροι από 3 cm σε μέγεθος με χρόνο διπλασιασμού μικρότερο από 500 ημέρες ή μεταλλάξεις εξονίου 3 έχουν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες να δώσουν μεταστάσεις και, ως εκ τούτου συνιστάται εκτομή(131).

### **3.5.2 Φαρμακευτική Θεραπεία**

#### **Χημειοθεραπεία**

Για ασθενείς με εντοπισμένα PNETs, η εκτομή είναι συχνά θεραπευτική και δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία επί απουσίας υποτροπής. Για ασθενείς με μεταστάσεις, μια σειρά από συστηματικές θεραπείες είναι διαθέσιμες για τον έλεγχο της νόσου και την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η στρεπτοζοκίνη ήταν ένας από τους πρώτους παράγοντες, με θετική επίδραση κατά των PNETs, αλλά η πιο πρόσφατη εισαγωγή λιγότερο τοξικών θεραπειών έχει περιορίσει την χρήση της (132,133). Τα παγκρεατικά NET παρουσιάζουν μέτρια/καλή ανταπόκριση στους παρακάτω παράγοντες: η Δακαρβαζίνη (DTIC) παρουσιάζει ποσοστό ανταπόκρισης 26% με επιβίωση 10 μηνών χωρίς εξέλιξη νόσου (progression free survival - PFS) (134), η στρεπτοζοκίνη (STZ) από 21 έως 36% με PFS 16,5-33 μήνες (135), ενώ η χλωροζοκίνη εμφανίζει ανταπόκριση 30% με PFS 17 μηνών (136). Η τεμοζολομίδη δοκιμάστηκε σε μόνο 12P-NETs. Το ποσοστό ανταπόκρισης (responserate-RR) παγκοσμίως ήταν 8% και η PFS δεν υπερέβη τους 7 μήνες (137). Αν και τα προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα παρείχαν μόνο μέτρια οφέλη επιβίωσης και σημαντική τοξικότητα, ο συνδυασμός καπεσιταβίνης και τεμοζολομίδης (CAPTEM) έχει εισαχθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο νέο σχήμα με υψηλά ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, βελτιωμένη επιβίωση και καλύτερη ανεκτικότητα (138,139)



## Ανάλογα σωματοστατίνης

Η σωματοστατίνη είναι ένα φυσικό πεπτίδιο 14-αμινοξέων που συνδέεται με τους G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTRs), οι οποίοι εκφράζονται στα περισσότερα NETs (11). Από τους 5 διαφορετικούς υποτύπους SSTR, οι SSTR-2 εκφράζονται σε περίπου 80% των παγκρεατικών NETs, με εξαίρεση τα ινσουλινώματα, τα οποία εκφράζουν το SSTR-2 σε λιγότερο από το 50% των περιπτώσεων (140). Μέσω της δέσμευσης των υποδοχέων σωματοστατίνης, τα ανάλογα σωματοστατίνης, συμπεριλαμβανομένης της οκτρεοτίδης και λανρεοτίδης, έχουν τόσο αντiekκριτικά όσο και αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα.

Οι ασθενείς με μεταστάσεις από λειτουργικά παγκρεατικά NET συχνά γίνονται συμπτωματικοί από υπερέκκριση ορμονών και όχι από το μέγεθος του όγκου. Συμπτώματα που σχετίζονται με την έκκριση ορμόνης μπορούν συχνά να ελεγχθούν ικανοποιητικά με τα ανάλογα σωματοστατίνης. Τα ανάλογα σωματοστατίνης έχουν καθιερωθεί στους ασθενείς με VIPoma και γλυκαγόνωμα. (141). Αυτοί οι όγκοι ανταποκρίνονται πολύ καλά στη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης, τα οποία μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα VIP και να βελτιώσουν τα συμπτώματα. Σε ασθενείς με γλυκαγόνωμα, η μείωση των επιπέδων γλυκαγόνης, οδηγεί σε βελτίωση του χαρακτηριστικού εξανθήματος (νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα) στους περισσότερους ασθενείς με τη χρήση αναλόγων σωματοστατίνης.

Αν και τα ινσουλινώματα και τα γαστρινώματα αντιπροσωπεύουν τους πιο συχνούς λειτουργικούς όγκους, ο ρόλος των αναλόγων σωματοστατίνης στον έλεγχο των ορμονών που σχετίζονται με τη συμπτωματολογία είναι πιο περιορισμένος. Σε ασθενείς με γαστρίνωμα, οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων σε υψηλή δόση μπορούν να ελέγξουν αποτελεσματικά την υπεργαστριναιμία και την παραγωγή γαστρικού οξέος και παραμένουν βασική θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με ινσουλίνωμα, μόνο το 50% εκφράζει τον υποδοχέα σωματοστατίνης SSTR-2. Σε περιπτώσεις απουσίας έκφρασης των SSTR-2, η υπογλυκαιμία μπορεί παραδόξως να επιδεινωθεί λόγω της

αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης που προκαλείται από τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ινσουλίνωμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης.

Η αντιπολλαπλασιαστική δράση των αναλόγων σωματοστατίνης εκδηλώνεται τόσο μέσω άμεσων όσο και μέσω έμμεσων μηχανισμών. Η σύνδεση αναλόγων σωματοστατίνης με SSTR-2 και SSTR-5 μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της μίτωσης και του κυτταρικού κύκλου και μπορεί επίσης να προκαλέσει απόπτωση. Η έμμεση αντιπολλαπλασιαστική δράση μπορεί να ερμηνευθεί μέσω της μειωμένης παραγωγής κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων, όπως προαγγειογενετικών με αποτέλεσμα την αναστολή της αγγειογένεσης (142).

Αν και η αντικειμενική συρρίκνωση του όγκου με ανάλογα σωματοστατίνης είναι σπάνια, η ανάπτυξη του όγκου μπορεί να επιβραδυνθεί (μελέτη φάσης III CLARINET), (143). Με βάση αυτά τα δεδομένα αυτής της μελέτης, η λανρεοτρίδη έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητα, καλά ή μέτρια διαφοροποιημένα, τοπικά προχωρημένα ή μεταστατικά παγκρεατικά NET.

Οι αντιμωτοπικές ιδιότητες των SSAs αναδείχθηκαν από τη δοκιμή CLARINET και σε συνδυασμό με το ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών και την αναστολή της έκκρισης ορμονών, τα μακράς δράσης SSAs θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο από PNETs (143).

### **Στοχευμένη θεραπεία**

Το mTOR είναι μια ενδοκυτταρική κινάση σερίνης/θρεονίνης, η οποία ρυθμίζει τις βασικές λειτουργίες που εμπλέκονται στην επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και το μεταβολισμό των κυττάρων. Η σηματοδότηση μέσω της PI3K (φωσφατιδυλινοσιτίδη 3-κινάση)/AKT/mTOR οδού, οδηγεί σε αυξημένη μετάφραση πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και τον μεταβολισμό. Το mTOR μεσολαβεί στη σηματοδότηση από διάφορες οδούς, συμπεριλαμβανομένου του VEGF και του αυξητικού παράγοντα IGF, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των NETs (25). Αρκετές παρατηρήσεις υποστηρίζουν τη σημασία της οδού mTOR στην παθογένεια των NET. Πρώτον, αν και τα περισσότερα NET εμφανίζονται σποραδικά, μπορούν να

προκύπτουν εντός του πλαισίου διαφόρων συνδρόμων οικογενούς καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων της Νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 (NF-1) και Ο ζώδους Σκλήρυνσης (TSC), που οφείλονται στην αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων που οδηγούν σε ενεργοποίηση του mTOR. Επιπλέον, αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης έχουν καταδείξει αλλοιωμένη έκφραση γονιδίων στο μονοπάτι mTOR, ενώ πρόσφατες μελέτες αλληλουχίας γονιδίων σε NET του παγκρέατος έχουν αποκαλύψει μεταλλάξεις σε γονίδια της οδού mTOR στο 14% των όγκων (144).

Το Everolimus εγκρίθηκε από το FDA για ασθενείς με παγκρεατικά NET λόγω της σταθεροποίησης του μεγέθους του όγκου σε ποσοστό 73% μεταξύ των ασθενών (145). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν στοματίτιδα, εξάνθημα, διάρροια, κόπωση, αναιμία και υπεργλυκαιμία, ενώ σπάνια το Everolimus έχει συσχετιστεί με πνευμονίτιδα. Λόγω της υπεργλυκαιμίας, το Everolimus μπορεί να έχει ιδιαίτερη αξία σε ασθενείς με υπογλυκαιμία σχετιζόμενη με νισουλίνωμα.

Ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης Sunitinib και ο αναστολέας της ραπαμυκίνης Everolimus είναι θεραπείες δεύτερης γραμμής, οι οποίες είναι γενικά καλά ανεκτές και σχετίζονται με μέτρια βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (145).

Τέλος, η θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια (Peptide Receptor Radionuclide Therapy - PRRT) αποδείχθηκε πρόσφατα ότι αυξάνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε ασθενείς με μεταστατικά PNETs στη μελέτη NETTER-1. Άλλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες (Moertel et al. 1980, Raymond et al. 2011, RADIANT-3 2011, E2211 2018), επίσης έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα σε PNETs. Η θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια Y-DOTA-tyr3-octreotide and Lu-DOTATATE, εγκρίθηκε πρόσφατα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία όλων των NET.(146)

### **Υψηλού βαθμού κακοηθείας παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι**

Όλα τα υψηλόβαθμα PNET, που ορίζονται από δείκτη Ki-67 μεγαλύτερο από 20%, ταξινομήθηκαν ως νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (NEC) με βάση την τελευταία ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, διαχωριζόμενα σε καλά διαφοροποιημένα NETG3 και σε φτωχά διαφοροποιημένα NEC (62). Η περαιτέρω κατηγοριοποίηση των NEC στον τύπο από μικρά κύτταρα

(μικροκυτταρικό) ή από μεγάλα κύτταρα (μεγαλοκυτταρικό) δεν είναι ακόμα σαφές εάν επηρεάζει την πρόγνωση ή τη θεραπεία.(147) Με μέση επιβίωση 5 έως 21 μήνες, αυτοί οι όγκοι είναι σημαντικά σπανιότεροι και πιο επιθετικοί από τα καλά διαφοροποιημένα, βαθμού 1 και 2 PNETs (147). Τα υψηλού βαθμού κακοηθείας PNET είναι μεταβολικά πιο ενεργοί όγκοι με περιορισμένη έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης. Σε σύγκριση με όγκους χαμηλού βαθμού κακοηθείας ανιχνεύονται ευκολότερα από FDG-PET, ενώ είναι λιγότερο πιθανή η απεικόνιση τους μέσω της ανίχνευσης των υποδοχέων σωματοστατίνης(89). Επίσης, οι ειδικοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με την πρωτοπαθή εστία, συνήθως δεν είναι αξιόπιστοι λόγω υπολλειπόμενης έκφρασης (147,148).

Η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να εξετάζεται για εντοπισμένα, υψηλού βαθμού PNETs (147). Ασθενείς με μεταστάσεις δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε κυτταρομείωση, γιατί το όφελος που αποκομίζουν είναι ελάχιστο (96). Επικουρική χημειοθεραπεία και παρακολούθηση κάθε 3 μήνες μετά την εκτομή συνιστάται λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής (147). Το χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής για υψηλού βαθμού κακοηθείας PNETs αποτελείται από σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη συν ετοποσίδη ή ιρινοτεκάνη (147) Έχουν προταθεί διάφοροι άλλοι παράγοντες ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, αλλά καμία θεραπεία δεν είναι καλά τεκμηριωμένη (133,147). Μεταξύ των υψηλού βαθμού PNETs, εκείνοι με δείκτη Ki-67 μεταξύ 20% και 55% ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, αλλά είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με δείκτη Ki-67 μεγαλύτερο από 55% (14 μήνες vs 10 μήνες), (148). Αυτό το εύρημα μπορεί να αντικατοπτρίζει τη διαφορά μεταξύ των καλά διαφοροποιημένων NECs, τα οποία συνήθως έχουν Ki-67 δείκτη πιο κοντά στο 20% και των φτωχά διαφοροποιημένων NECs, τα οποία έχουν πολύ υψηλότερο δείκτη Ki-67. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με Ki-67 χαμηλότερο από 55% (15% έναντι 42%). Επειδή η ευαισθησία στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά κυτταρικού πολλαπλασιασμού με βάση τον δείκτη Ki-67, άλλοι κυτταροτοξικοί παράγοντες, όπως η τεμοζολομίδη ή στοχευμένοι παράγοντες, όπως αναστολείς mTOR, και αναστολείς του VEGF (ευρεία έκφραση του VEGFR-2 και -3), μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στη

διαχείριση των καλά έως μετρίως διαφοροποιημένων NECs. Τέλος τα SSA και οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και της ραπαμυκίνης διαδραματίζουν ένα περιορισμένο ρόλο στη θεραπεία των NECs.

Πίνακας 7: Guideline recommendations for the management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1-related nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumor

Sporadic	Localization / staging	Biopsy	Indications for surgery	Surveillance
<b>NF-NET</b>				
<b>ENETS 2016</b>	CT/MRI EUS <sup>68</sup> Ga-labeled somatostatin analogues with PET/CT	EUS-guided biopsy can be considered	Tumors <2 cm Surveillance: G1, low G2, asymptomatic, mainly in the head, no radiological signs suspicious for malignancy, patient factors Surgery: G2, symptoms, patient wishes Tumors >2 cm Surgery Limited resection only if conditions favorable to preserve organ function (otherwise, oncological resection)	EUS, MRI (or CT) every 6 to 12 mo No change: surveillance Increase in size (>0.5 cm) or final diameter >2 cm: surgery
<b>NANETS 2020</b>	Pancreatic protocol CT, MRI is also useful Somatostatin receptor-PET imaging should replace <sup>111</sup> In-pentetreotide scanning.	EUS-FNA should be performed in patients where making the diagnosis of a PNET would be helpful, or when there is a question about tumor grade.	It is recommended that the decision to observe or resect an asymptomatic PNET 1 to 2 cm in size be individualized. Criteria that should be considered in decision making include age and comorbidities, tumor growth over time, estimated risk of symptom development, details of imaging, grade, the extent of surgical resection required, the patient's wishes, and access to long-term follow-up.	Initial observation without a plan for immediate surgical resection is an acceptable treatment strategy for asymptomatic patients with pancreatic tumors smaller than 1 cm in size and with imaging characteristics consistent with a PNET. In such patients, biopsy is not routinely necessary to confirm the diagnosis before making a decision for observation.
<b>NCCN 2022</b>	Recommended: CT or MRI As appropriate: SSTR-PET/CT or SSTR-PET/MRI EUS		Small (2 cm) Observation in select cases: Observation can be considered for small (2 cm), low-grade, incidentally discovered, nonfunctioning tumors. Decision based on estimated surgical risk, site of tumor, and patient comorbidities. Enucleation or resection regional	12 wk to 12 mo: History and physical examination Biochemical markers as clinically indicated CT/MRI SSR-based imaging and FDG-PET/CT scan are not recommended for routine surveillance >1

			lymphadenectomy Larger (>2 cm), invasive, or node- positive tumors Resection regional lymphadenectomy	to 10 y: Every 6 mo: History and physical examination Biochemical markers as clinically indicated CT/MRI SSR-based imaging and FDG-PET/CT scan are not recommended for routine surveillance
--	--	--	--	---

<b>MEN1 – Related NF-PNET</b>	<b>Screening imaging</b>	<b>Screening Biochemistry</b>	<b>Indication for Surgery</b>	<b>Surveillance</b>
<b>MEN1 practise guidelines 2012</b>	Recommended modalities: MRI, CT or EUS. Recommended frequency: yearly	Recommended yearly CgA, PP and glucagon	Consider surgery for tumors that are more than 1 cm in size and/or show significant growth over 6 to 12 mo.	Similar to screening
<b>MEN1 consensus statement 2020</b>	Recommended modalities: MRI and if available EUS. Consider SSTR-PET/CT or SSTR-PET/MRI for staging if a PNET is detected.	CgA, PP and glucagon are not of added value for the diagnosis of NF-PNETs.	Surgery is recommended for NF-PNETs >2 cm, those with progression under surveillance and grade 2 tumors.	Recommended modalities: MRI or EUS. Consider SSTR-PET/CT or SSTR-PET/MRI for staging. Recommended frequency: individualized based on growth rate.
<b>ENETS 2016</b>	Recommended modalities: MRI and EUS. SSTR-PET-CT or SSTR-PET-MRI are recommended for staging but not for screening.	No specific recommendation for MEN1.	Routine surgical exploration not generally recommended for PNETs 2 cm or NF-PNETs on imaging studies. In patients with PNETs >2 cm, enucleation/local resection at surgery is possible in many patients, whereas pancreatoduodenectomy is reserved for specific selected cases. For patients under surveillance surgical exploration is recommended if there is an increase in size of >0.5 mm or size reaches >2 cm. In addition, surgical exploration is recommended in grade 2 tumors.	Similar to sporadic NF-PNET.
<b>NANETS 2020</b>	Not specifically covered. It is stated that EUS should be performed in patients with MEN1 to identify multifocal disease	None	NF-PNETs smaller than 1 cm can be observed, whereas tumors larger than 2 cm should generally be resected. For tumors between 1 and 2 cm, this should be individualized on additional factors such as grade if available, growth rate, family history, patient factors and symptoms.	Not discussed

<b>NCCN 2022</b>	Recommended modalities are: CT or MRI and as appropriate EUS or SSTR-PET/CT Recommended frequency: Every 1 to 3 y	On clinical indication only	Tumors larger than 2 cm in size. Tumors with relatively rapid rate of growth over 6 to 12 mo.	Recommended modalities are CT, MRI or serial EUS with a preference for studies without radiation for long-term follow-up. Recommended frequency: every 1 to 3 y.
----------------------	---	--------------------------------	---	--

Data from Falconi et al., ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *Neuroendocrinology* 2016;10; Howe et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *Pancreas* 2020; Halfdanarson et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *Pancreas* 2020; Shah et al., NCCN Guidelines Version 1.2022 Neuroendocrine and Adrenal Tumors<sup>11</sup>; Thakker et al., Clinical Practice guidelines for MEN1, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012<sup>8</sup>; Niederle et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Nonfunctioning Pancreatic and Duodenal Neuro-endocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome—An International Consensus Statement, *Neuroendocrinology* 2021.<sup>12</sup>

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Μέσω της συλλογής των υπάρχουσων γνώσεων , η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση παρέχει μία ανάλυση των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος, τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, την κατηγοριοποίηση, τις διαγνωστικές προσεγγίσεις και τις θεραπευτικές επιλογές. Λόγω της όλο και αυξανόμενης συχνότητας διάγνωσης των PNETs και της μεγάλης ετερογένειας τους η πολυδιάστατη συνεργασία θεωρείται ζωτικής σημασίας για την ακρίβεια της διάγνωσης και την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών βασισμένων στο μοριακό προφίλ εμφανίζει προοπτικές για τη βελτίωση των προσεγγίσεων θεραπείας και των ποσοστών επιβίωσης, ενώ το εξελισσόμενο τοπίο των συστηματικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με ραδιονουκλίδια πεπτιδίων (PRRT) φαίνεται ότι θα βελτιώσει την διαχείριση και τα αποτελέσματα των ασθενείς με προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.



## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Rehfeld JF (1998) The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 78(4): 1087–1108
2. Kim JY, Hong SM (2016) Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med* May 140(5):437–448
3. Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB (2004) Mini review: development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology* 145(6):2639–2644
4. Mace OJ, Tehan B, Marshall F (2015) Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Perspect* 3(4):e00155
5. Gunawardene AR, Corfe BM and Staton CA (2011) Classification and function of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol* 92(4):219–231
6. Varndell IM, Lloyd RV, Wilson BS, Polak JM (1985) Ultrastructural localization of chromogranin: a potential marker for the electron microscopical recognition of endocrine cell secretory granules. *Histochem J* 17(9):981–992
7. Borges R, Diaz-Vera J, Dominguez N et al (2010) Chromogranins as regulators of exocytosis. *J Neurochem* 114(2):335–343
8. Rindi G, Efrat S, Ghati MA et al (1991) Glucagonomas of transgenic mice express a wide range of general neuroendocrine markers and bioactive peptides. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 419(2):115–129
9. Solcia E, Vanoli A (2014) Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status. *Endocr Pathol* 25(2):165–170
10. Latorre R, Stemini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B (2016) Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* 28(5):620–630

11. Buffa R, Capella C, Fontana P et al (1978) Types of endocrine cells in the human colon and rectum. *Cell Tissue Res* 192(2):227–240
12. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS et al (2004) The “normal” endocrine cell of the gut. Changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 1014:1–12
13. Sjölund K, Sandén G, Håkanson R, Sundler F (1983) Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology* 85(5):1120–1130
14. Sever, D., & Grapin-Botton, A. (2020). Regeneration of the pancreas: proliferation and cellular conversion of surviving cells. In *Current Opinion in Genetics and Development* (Vol. 64, pp. 84–93)
15. Demcollari, T. I., Cujba, A. M., & Sancho, R. (2017). Phenotypic plasticity in the pancreas: new triggers, new players. In *Current Opinion in Cell Biology* (Vol. 49, pp. 38–46).
16. Puri, S., Folias, A. E., & Hebrok, M. (2015). Plasticity and dedifferentiation within the pancreas: Development, homeostasis, and disease. In *Cell Stem Cell* (Vol. 16, Issue 1, pp. 18–31).
17. Esposito I, Hruban RH, Verbeke C, et al. Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines on the histopathology of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and the European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020 ; 20: 586-593.
18. Lerch, M. M., & Gorelick, F. S. (2013). Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 144(6), 1180–1193.
19. Wang RN, Kloppel G, Bouwens L: Duct to islet-cell differentiation and islet growth in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia* 38:1405

20. Beer, R. L., Parsons, M. J., & Rovira, M. (2016). Centroacinar cells: At the center of pancreas regeneration. *Developmental Biology*, 413(1), 8–15.
21. Criscimanna, A., Speicher, J. A., Houshmand, G., Shiota, C., Prasad, K., Ji, B., Logsdon, C. D., Gittes, G. K., & Esni, F. (2011). Duct cells contribute to regeneration of endocrine and acinar cells following pancreatic damage in adult mice. *Gastroenterology*, 141(4).
22. Inada, A., Nienaber, C., Katsuta, H., Fujitani, Y., Levine, J., Morita, R., Sharma, A., & Bonner-Weir, S. (2008). Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. [www.pnas.org/cgi/content/full/](http://www.pnas.org/cgi/content/full/)
23. Spears, E., Serafimidis, I., Powers, A. C., & Gavalas, A. (2021). Debates in Pancreatic Beta Cell Biology: Proliferation Versus Progenitor Differentiation and Transdifferentiation in Restoring  $\beta$  Cell Mass. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12).
24. Xu, X., D'Hoker, J., Stangé, G., Bonn , S., de Leu, N., Xiao, X., Van De Casteele, M., Mellitzer, G., Ling, Z., Pipeleers, D., Bouwens, L., Scharfmann, R., Gradwohl, G., & Heimberg, H. (2008).  $\beta$  Cells Can Be Generated from Endogenous Progenitors in Injured Adult Mouse Pancreas. *Cell*, 132(2), 197–207
25. Murtaugh, L. C., & Keefe, M. D. (2015). Regeneration and repair of the exocrine pancreas. *Annual Review of Physiology*, 77, 229–249.
26. Pin, C. L., Ryan, J. F., & Mehmood, R. (2015). Acinar cell reprogramming: A clinically important target in pancreatic disease. In *Epigenomics* (Vol. 7, Issue 2, pp. 267–281).
27. Storz, P. (2017). Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 14, Issue 5, pp. 296–304).
28. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*. 2008; 455: 627-32.

29. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1993; 8: 659-70.
30. Klöppel G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Semin Diagn Pathol*. 2004; 21: 227-36.
31. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(3):273–98.
32. Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, et al. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1934–8.
33. Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, et al. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(8):1145–56.
34. Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an Island of Langerhans. *J Med Res* 1902;8(2):385–95.
35. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Du“ndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1: 425–32.
36. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *J Am Med Assoc* 1924;83(10): 729–33.
37. Wilder RM, Allan FN, Power MH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *J Am Med Assoc* 1927;89(5):348–55.
38. Howland G, Campbell WR, Maltby EJ, et al. Dysinsulinism: convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas, with operation and cure. *J Am Med Assoc* 1929;93(9):674–9.

39. Arnett JH, Long CF. A case of congenital stenosis of the pulmonary valve, with late onset of cyanosis: death from carcinoma of the pancreas. *Am J Med Sci* 1931;182:212.
40. Peart WS, Porter KA, Robertson JI, et al. Carcinoid syndrome due to pancreatic duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet* 1963;1(7275):239–43.
41. Becker S, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Archives of Dermatology and Syphilology* 1942;45(6):1069–80.
42. Del Castillo EB, Trucco E, Manzuoli J. [Cushing's disease and cancer of the pancreas]. *Presse Med* 1950;58(43):783–5.
43. Balls KF, Nicholson JTL, Goodman HL, et al. Functioning islet-cell carcinoma of the pancreas with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19(9):1134–43.
44. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955;142(4):709–23.
45. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25(3):374–80.
46. DeWys WD, Stoll R, Au WY, et al. Effects of streptozotocin on an islet cell carcinoma with hypercalcemia. *Am J Med* 1973;55(5):671–6.
47. Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, et al. Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1977;1(8013):666–8.

48. Caplan RH, Koob L, Abellera RM, et al. Cure of acromegaly by operative removal of an islet cell tumor of the pancreas. *Am J Med* 1978;64(5):874–82.
49. Feurle GE, Helmstaedter V, Tischbirek K, et al. A multihormonal tumor of the pancreas producing neurotensin. *Dig Dis Sci* 1981;26(12):1125–33.
50. Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med* 2013;368(12):1165–6.
51. Dasari A, Shen C, Halperin D, 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.
52. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1–18, vii.
53. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–72.
54. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589–97.
55. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19(10):1727–33.
56. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3492–500.
57. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): when to consider, how to diagnose? *Rev EndocrMetabDisord* 2017;18(4):393–410.

58. Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2014;94(3):689–708.
59. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *EndocrRelat Cancer* 2008;15(2):409–27.
60. De Wilde RF, Edil BH, Hruban RH, et al. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(4):199–208.
61. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1807–43.
62. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th Edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017.
63. Sipos B, Sperveslage J, Anlauf M, et al. Glucagon cell hyperplasia and neoplasia with and without glucagon receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):E783–8.
64. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver* 2012;6(3):287–94.
65. Chi W, Warner RRP, Chan DL, et al. Long-term outcomes of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2018;47(3):321–5.
66. Birnbaum DJ, Gaujoux S, Cherif R, et al. Sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of incidental diagnosis. *Surgery* 2014;155(1):13–21.

67. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg* 2007;142(4):347–54.
68. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:737–53.
69. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727–33.
70. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120–34.
71. Plockinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl 1):35–8.
72. Jensen RT. Endocrine neoplasms of the pancreas. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, et al, editors. *Textbook of gastroenterology*. 5th edition. Oxford (England): Wiley-Blackwell; 2009. p. 1875–920.
73. Roberts RE, Zhao M, Whitelaw BC, et al. GLP-1 and glucagon secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing diabetes and hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3039–45.
74. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39(6):735–52.



75. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42(4):557–77.
76. Singh S, Dey C, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors: guidelines from a Canadian National Expert Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2685–99.
77. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):120–34.
78. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(11):656–69.
79. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124884.
80. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(1):R11–29.
81. Sherman SK, Maxwell JE, O’Dorisio MS, et al. Pancreastatin predicts survival in neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):2971–80.
82. Modlin IM, Kidd M, Bodei L, et al. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2015;110(8):1223–32.
83. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015;2(2):159–68.

84. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):212–44.
85. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23(1):70–8.
86. Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *AbdomRadiol (NY)* 2018;43(9):2329–39.
87. Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl 1):51–6.
88. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42(1): 80–7.
89. Squires MH 3rd, Volkan Adsay N, Schuster DM, et al. Octreoscan versus FDGPET for neuroendocrine tumor staging: a biological approach. *Ann Surg Oncol* 2015;22(7):2295–301.
90. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv AnatPathol* 2013;20(5):285–314.
91. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–13.

92. Weynand B, Borbath I, Bernard V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014;25(6):389–95.
93. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th edition. New York: Springer International Publishing; 2017.
94. Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, et al. A single institution's 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a validation of current staging systems and a new prognostic nomogram. *Ann Surg* 2014;259(2):204–12.
95. Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2018; 163(1):218–25.
96. Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery* 2019;165(1):166–75.
97. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150(1):75–82.
98. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152(6):965–74.
99. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4784–9.

100. Smith JK, Ng SC, Hill JS, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study. *J Surg Res* 2010;163(1):63–8.
101. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2815–21.
102. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2017;21(5):855–66.
103. Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, et al. Postoperative outcomes of enucleation and standard resections in patients with a pancreatic neuroendocrine tumor. *World J Surg* 2016;40(3):715–28.
104. Jutric Z, Grendar J, Hoen HM, et al. Regional metastatic behavior of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: impact of lymph node positivity on survival. *Pancreas* 2017;46(7):898–903.
105. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* 2014;259(2):197–203.
106. Yamamoto Y, Okamura Y, Uemura S, et al. Vascularity and tumor size are significant predictors for recurrence after resection of a pancreatic neuroendocrine tumor. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2363–70.
107. Genc CG, Falconi M, Partelli S, et al. Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2467–74.
108. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3129–36.

109. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29–37.
110. Maxwell JE, Sherman SK, O’Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery* 2016;159(1):320–33.
111. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 2016;139(12):2679–86.
112. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review. *Surgery* 2017;162(3):525–36.
113. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47(4):460–6.
114. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(10):1808–15.
115. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer* 1997;79(4):830–4.
116. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012;2012:973946.
117. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J VasculIntervRadiol* 2015;26(7):935–42.e1

118. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016;32(3):339–44.
119. Mahnken AH, Konig AM, Figiel JH. Current technique and application of percutaneous cryotherapy. *Rofo* 2018;190(9):836–46.
120. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014;259(6):1195–200.
121. Kennedy AS. Hepatic-directed therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(1):193–207.
122. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J VascIntervRadiol* 2001;12(3):321–6.
123. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review. *Surgery* 2017;162(3):525–36.
124. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2398–405.
125. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2020;49(1):1–33.
126. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia

within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology* 2021;111(7):609–30.

127. Sadowski SM, Pieterman CRC, Perrier ND, et al. Prognostic factors for the outcome of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1: a systematic review of literature. *EndocrRelat Cancer* 2020;27(6):R145–61.

128. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):205.

129. Kovvesdi A, Toth M, Butz H, et al. True MEN1 or phenocopy? Evidence for genophenotypic correlations in MEN1 syndrome. *Endocrine* 2019;65(2):451–9.

130. de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, et al. Long-term prognosis of resected pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel-Lindau disease is favorable and not influenced by small tumors left in place. *Ann Surg* 2015;262(2):384–8.

131. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007;142(6):814–8

132. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303(21):1189–94.

133. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms. systemic therapy 2: chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):281–94

134. Kouvaraki M, Ajani J, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762–71.

135. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12(8):1139–43.
136. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2986–91.
137. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):338–45.
138. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A, et al. The role of capecitabine/temozolomide in metastatic neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2016;21(6):671–5.
139. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211) *J Clin Oncol* 2018;36(15\_suppl):4004.
140. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002;440(5):461–75.
141. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15(6):966–73.
142. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, et al. Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286(1–2):230–7.



143. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224–33.
144. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28(2):245–55
145. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–23.
146. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–35.
147. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, et al. Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5(2):119–76.
148. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152–60

