

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα (NEN) αποτελούν ετερογενή ομάδα σπάνιων όγκων προερχόμενων από ενδοκρινικά κύτταρα που κατανέμονται παντού στο σώμα. Συνηθέστερες είναι οι εντοπίσεις σε γαστρεντερική οδό, πάγκρεας και πνεύμονες. Έχουν ποικίλη βιολογική συμπεριφορά εξαρτώμενη κυρίως από τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά (βαθμό κακοήθειας, μορφολογική διαφοροποίηση, αριθμό μιτώσεων, δείκτη Ki-67), αλλά και την εντόπισή τους.

Σκοπός: Η περιγραφή των ιδιαίτερων ιστολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των NEN ασυνήθους εντόπισης.

Μέθοδοι: Καταγράψαμε τα περιστατικά NEN, νευροενδοκρινών όγκων (NET) και καρκινωμάτων (NEC), ασυνήθους εντόπισης, που παρακολούθησαν στο Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα του Γ.Α.Ν.Π. «Μεταξά» στο διάστημα 2016-2020.

Αποτελέσματα: Σε σύνολο 143 περιστατικών NEN εντοπίστηκαν 24 (16,8%) ασυνήθους εντόπισης, μαστού: 5 (3NEC - 2NET), δέρματος (Merkel): 4, θύμου: 3 NET, λάρυγγα: 2 NEC, ουροδόχου κύστης: 2 NEC, προστάτη: 2 NEC, ήπατος (παραγαγγλίωμα): 1 NET, επινεφριδίου (φαιοχρωμοκύττωμα): 1NEC, βουβωνικής χώρας: 1 NEC, οισοφάγου: 1 NEC, νεφρού: 1 NEC, ωοθήκης: 1 NEC. Ο πληθυσμός της μελέτης αφορούσε 15 άνδρες και 9 γυναίκες. Υπήρχαν 18 NEC και 6 NET, άπαντα μη λειτουργικά και με άτυπη συμπτωματολογία. Η αρχική αντιμετώπιση ήταν χειρουργική. Αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης πέτυχε σταθεροποίηση μακράς διάρκειας στην περίπτωση του παραγαγγλιώματος. Τα περιστατικά NEC στην πλειοψηφία τους είχαν επιθετική συμπεριφορά. Με την εξαίρεση των NEC μαστού που αντιμετωπίστηκαν ως αδενοκαρκινώματα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικά NEC έλαβαν ως θεραπεία 1ης γραμμής το σχήμα σισπλατίνης-ετοποσίδης. Ανοσοθεραπεία χορηγήθηκε μόνο σε 2 ασθενείς με Merkel. Η πρόγνωση των μεταστατικών NEC ήταν πτωχή αλλά ή έκβασή τους δεν διέφερε από εκείνη άλλων τύπων καρκίνου ανάλογου σταδίου.

Συμπεράσματα: Τα NEN ασυνήθους εντόπισης, συνήθως NEC, έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και απαιτούν διαχείριση από έμπειρα κέντρα. Η σπανιότητά τους υπογραμμίζει την ανάγκη ύπαρξης αρχείου καταγραφής και διανοσοκομειακής συνεργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Νευροενδοκρινή Νεοπλασμάτα (NEN) είναι ετερογενείς όγκοι του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος. Η επίπτωσή τους είναι 6,98 ανά 100.000 πληθυσμού και αυξάνεται ραγδαία κυρίως λόγω της έγκαιρης διάγνωσής τους.¹

Η πλειοψηφία των NEN εντοπίζεται στους πνεύμονες, το γαστρεντερικό και το πάγκρεας, ενώ τα NEN ασυνήθους ή αγνώστου πρωτοπαθούς εντόπισης αντιστοιχούν σε ποσοστό 21,9%.²

Η βιολογική τους συμπεριφορά προσδιορίζεται από τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά (μορφολογική διαφοροποίηση και βαθμό κακοήθειας που εκφράζεται ως αριθμός μιτώσεων ή με τον δείκτη Ki-67), αλλά και την εντόπισή τους.³

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Καταγράψαμε τα περιστατικά NEN, νευροενδοκρινών όγκων (NET) και καρκινωμάτων (NEC), ασυνήθους εντόπισης, που παρακολούθησαν στο Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα του Γ.Α.Ν.Π. «Μεταξά» στο διάστημα 2016-2020. Στην μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν τα πνευμονικά, γαστρεντερικά και παγκρεατικά NEN.

Συγκεντρώσαμε δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων (βαθμό διαφοροποίησης, αριθμό μιτώσεων, Ki-67 και ανοσοϊστοχημικούς δείκτες). Τα νεοπλασμάτα χαρακτηρίστηκαν ως NET ή NEC με βάση την τελευταία ταξινόμηση WHO.

Επίσης, συγκρίναμε τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων αυτών με αυτά των NEN συνήθους εντόπισης καθώς και με τα ευρήματα αντίστοιχων μελετών από τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε σύνολο 143 περιστατικών NEN εντοπίστηκαν 24 NEN ασυνήθους εντόπισης (16,8%). Ο πληθυσμός της μελέτης αφορούσε 15 άνδρες (62,5%) και 9 γυναίκες (37,5%). Καταγράφηκαν 18 NEC και 6 NET, άπαντα μη λειτουργικά. Οι πρωτοπαθείς εντοπίσεις ήταν:

Μαστού: Καταγράψαμε 5 περιστατικά, 3NEC και 2NET, ηλικίας 47-68 ετών, άπαντα με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό HER2. Μεταξύ των NEC υπήρχε ένα LCNEC. Όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν ως αδενοκαρκινώματα και υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση, επικουρική χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία.

Δέρματος (Merkel): Καταγράψαμε 2 περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν με ριζική χειρουργική εξαίρεση και χημειοθεραπεία με συνδυασμό σισπλατίνης-ετοποσίδης και βρίσκονται σε παρακολούθηση, καθώς και 3 περιστατικά με γενικευμένη νόσο. Ανοσοθεραπεία χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς.

Ωοθήκης: Νοσηλεύθηκε μια γυναίκα με γενικευμένο NEC υψηλού βαθμού κακοήθειας που αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θύμου: Καταγράφηκαν 2 NET μέσης διαφοροποίησης και 1 θυμικό καρκίνωμα (B3 θύμωμα) με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση. Και στις 3 περιπτώσεις τα NET παρουσίασαν επιθετική συμπεριφορά, με διήθηση γειτονικών σπλάγχων ή απομακρυσμένες μεταστάσεις και αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Λάρυγγα: Παρακολουθούνται 2 ασθενείς με NEC των οποίων η αρχική αντιμετώπιση ήταν χειρουργική και ακολούθησε επικουρική χημειοθεραπεία και εφαρμογή ακτινοβολίας.

Ουροδόχου κύστης: Νοσηλεύθηκαν 2 περιστατικά εκ των οποίων το ένα μικροκυτταρικό NEC σε έδαφος θηλώδους ουροθηλιακού καρκινώματος με χαρακτήρες συνηγορούντες υπέρ νευροενδοκρινικής εκτροπής στο 50% και πλέον της έκτασης της βλάβης. Και οι δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία 1ης γραμμής με σχήμα σισπλατίνης-ετοποσίδης.

Προστάτη: Καταγράφηκαν 2 de novo NEC υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Ήπατος (παραγαγγλίωμα): Καταγράφηκε ως NET μια περίπτωση γυναίκας με ηπατικές βλάβες στην οποία αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης (Octreotide LAR) πέτυχε σταθεροποίηση μακράς διάρκειας.

Επινεφριδίου: Παραπέμφθηκε 1 περιστατικό NEC που αφορούσε σε μη ορμονοπαραγωγό κακόηθες μεταστατικό φαιοχρωμοκύττωμα, χωρίς ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1ης γραμμής και στη λήψη Sunitinib.

Οισοφάγου: Νοσηλεύθηκε 1 περιστατικό μικτού αδενικού και νευροενδοκρινικού καρκινώματος οισοφάγου (mixed neuroendocrine/non-neuroendocrine neoplasm - MiNEN), που αντιμετωπίστηκε ως αδενοκαρκίνωμα.

Νεφρού: Καταγράφηκε 1 περιστατικό μεταστατικού NEC νεφρού μικροκυτταρικού τύπου, υψηλού βαθμού κακοήθειας, με Ki-67 70%, που έλαβε 3 γραμμές χημειοθεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση των NEN ασυνήθους εντόπισης δεν καλύπτεται από την κατηγοριοποίηση κατά ENETS/WHO 2017 των NEN γαστρεντερικού, παγκρέατος και χοληφόρων (καλά διαφοροποιημένα NET grade I, II και III και χαμηλής διαφοροποίησης NEC grade III), γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των NEN διαφορετικών εντοπίσεων.⁴

Όσον αφορά στα NEC ασυνήθους εντόπισης, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η πρόγνωσή τους δεν διαφέρουν, συνήθως, από άλλους τύπους NEC αναλόγου σταδίου. Αντίθετα, τα NET παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία και έντονη ετερογένεια μεταξύ πρωτοπαθούς βλάβης και δευτεροπαθών εντοπίσεων.

Εξάλλου, η βιολογική συμπεριφορά των NEN εξαρτάται και από τα μοριακά και γενομικά χαρακτηριστικά τους, καθώς NET και NEC παρουσιάζουν διαφορετικό προφίλ μεταλλάξεων. Επομένως, οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεσή τους θα μπορούσαν μελλοντικά να αποτελέσουν προγνωστικούς παράγοντες για την ασφαλέστερη κατηγοριοποίησή τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύγκριση της βιολογικής συμπεριφοράς και των χαρακτηριστικών των NEN διαφορετικών εντοπίσεων είναι δυσχερής. Η πρόγνωση των μεταστατικών NEC είναι πτωχή.

Τα NEN ασυνήθους εντόπισης, συνήθως NEC, έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και απαιτούν διαχείριση από έμπειρα κέντρα. Η σπανιότητά τους υπογραμμίζει την ανάγκη ύπαρξης αρχείου καταγραφής και διανοσοκομειακής συνεργασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 2844
2. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol.* 2018 Aug;45(4):249-258. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.07.001. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30348533.
3. La Rosa S, Uccella S. Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Nov 9. doi: 10.1007/s11154-020-09612-2. Epub ahead of print. PMID: 33169199.
4. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board editors. WHO classification of tumours, 5th edn. Digestive system tumours.* Lyon: IARC, 2019. pp. 16-9.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ