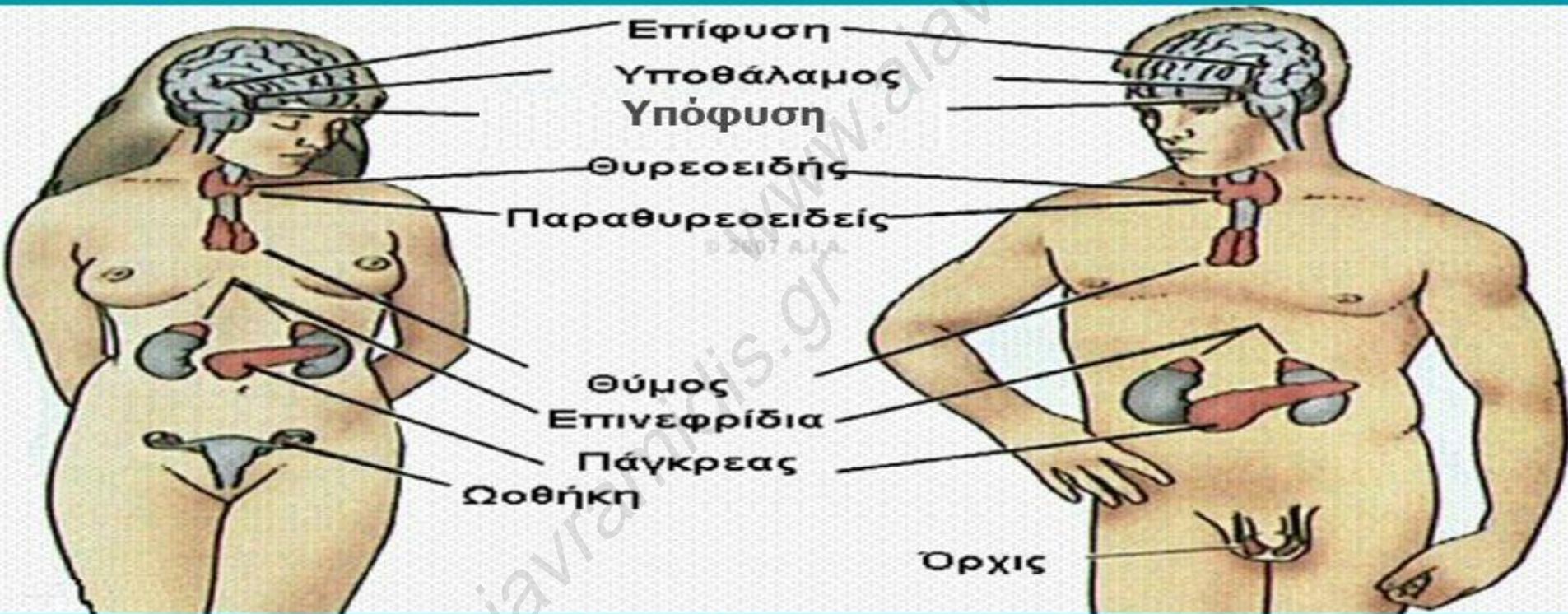


ΑΒΡΑΜΙΔΗ Α. e-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

on line FREE

Όλη η κλινική Ενδοκρινολογία σε διαλέξεις από εκλεκτούς επιστήμονες

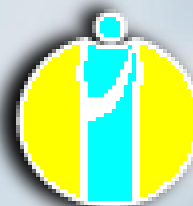


Χειρουργική Νευροενδοκρινών Όγκων του Πεπτικού Συστήματος

ΓΑΒΡΙΗΛ Στελιος, Γενικός Χειρουργός
Δντης Ε' Χειρουργικής Κλινικής "ΙΑΣΩ" Αθήνα

GEN-381

Χειρουργική Νευροενδοκρινών Όγκων του Πεπτικού Συστήματος



ΙΑΣΩ General

ΓΑΒΡΙΗΛ Σ.

- Δηλώνω ότι

- (προσωπικά ή ως μέλος εργασιακής/ερευνητικής ομάδας) ή μέλος της οικογένειάς μου οποιοδήποτε οικονομικό ή άλλου είδους όφελος* από τις εταιρείες/επιχειρήσεις που διοργανώνουν /χρηματοδοτούν την άνω εκδήλωση κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 ετών.

- Περιγραφή οφέλους _____ Έτος Διακοπής οφέλους

Χορηγοί:

- **Baxter Hellas, NOVARTIS, Coloplast, North Medica**

- Ως οικονομικό ή άλλου είδους όφελος ορίζεται :

- Οποιαδήποτε πληρωμή για την πραγματοποίηση εργασίας ή έρευνας ή εκπαίδευσης κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 ετών από την επιχείρηση / όμιλο επιχειρήσεων που χρηματοδοτεί τη συγκεκριμένη εκδήλωση, καθώς και
- Οποιαδήποτε υπαλληλική, συμβουλευτική ή διευθυντική ή άλλη θέση τα τελευταία 4 χρόνια ή είναι τώρα υπό διαπραγμάτευση – επί πληρωμή ή όχι – στην επιχείρηση / όμιλο επιχειρήσεων που χρηματοδοτεί την συγκεκριμένη εκδήλωση.

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Πεπτικού

- **GEP – NETs**

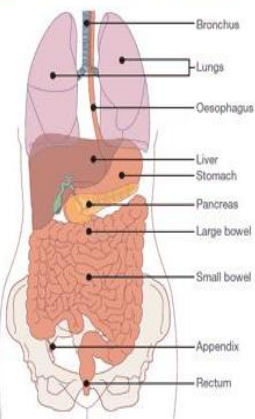
(Gastroenteropancreatic & Neuroendocrine Tumors)

- Ετερογενής οικογένεια νεοπλασμάτων με παρουσία σε όλο το πεπτικό σύστημα (Καρκινοειδή & όγκοι από νησιδιακά κύτταρα)
- Ευρύ – σύνθετο φάσμα κλινικής συμπεριφοράς
- Σχετικά σπάνιοι όγκοι με **>400%** αύξηση συχνότητας **1,09/100.000 (1973) → 5,25/100.000 (2004)**
- Τόσο συχνοί όσο ο γαστρικός και παγκρεατικός καρκίνος

Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J.Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.



ites where NETs tumours may appear



GEP-NETs

- Σποραδικοί
- Γενετική προδιάθεση →
- Προέλευση

Σύνδρομο MEN-1
N. Von Hippel-Lindaus
Νευροϊνομάτωση τύπου -1

Πρόσθιο Έντερο	Μέσο Έντερο	Οπίσθιο Έντερο
<ul style="list-style-type: none">• οισοφάγος• στόμαχος• δωδεκαδάκτυλο (κεντρικά στομίου χοληδόχου πόρου)• ήπαρ• πάγκρεας• σύστημα χοληφόρων πόρων	<ul style="list-style-type: none">• δωδεκαδάκτυλο (περιφερικά στομίου χοληδόχου πόρου)• νήστιδα• ειλεός• τυφλό• σκωληκοειδής απόφυση• ανιόν κόλο• πρώτο 1/2 ή 2/3 εγκαρσίου κόλου	<ul style="list-style-type: none">• αριστερό 1/2 ή 1/3 του εγκαρσίου κόλου• κατιόν κόλο• σιγμοειδές• ορθό• ανώτερο τμήμα πρωκτικού σωλήνα

GEP-NETs

- “ Λειτουργικοί ” και “ Μη Λειτουργικοί ”
με ή χωρίς κλινικό σύνδρομο λόγω ορμονικής παραγωγής

GEP-NET	Ορμόνη	Κλινικό Σύνδρομο
Λειτουργικό Καρκινοειδές	Σεροτονίνη	Καρκινοειδές σύνδρομο (έξαψη, διάρροια, καρδιακή νόσος)
Γαστρίνωμα	Γαστρίνη	Σ. Zollinger-Ellison (υπερέκκριση οξέως, έλκος 12δακτύλου, διάρροια, οισοφαγίτιδα)
Ινσουλίνωμα	Ινσουλίνη	Υπογλυκαιμία
Γλουκαγόνωμα	Γλουκαγόνη	Σ. Διαβήτη και μεταναστευτικό νεκρολυτικό ερύθημα
Βίπωμα	VIP	Σ. Verner- Morrison (WDHA- watery diarrhea, hypokalemia , achlorhydria)

GEP-NETs

- Στα “ **Λειτουργικά** ” η ανίχνευση ορμονών ή παραγώγων αυτών είναι σημαντική στην σταδιοποίηση, πρόγνωση, παρακολούθηση καθώς η συγκέντρωση στο αίμα συσχετίζεται ογκομετρικά με το νεόπλασμα
- **5-HIAA** (5 ύδροξυ – ινδολεατικό οξύ) ούρων
- Χρωμογρανίνη –A (παρούσα στο **80-90%**)
- Γαστρίνη
- Ινσουλίνη
- **VIP**
- Γλουκαγόνη
- Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο
- **NSE** (νευροειδική ενολάση)

GEP-NETs

Σταδιοποίηση

Υπερηχογράφημα	SSTR (Σπινθηρογράφημα υποδοχέων Σωματοστατίνης)
Αξονική Τομογραφία	Octreoscan
Μαγνητική Τομογραφία	PET -18 FDG
Σπινθηρογράφημα οστών	PET -68 GA – DOTATATE
Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα	PET – 68 GA - DOTATOC

GEP-NETs

- Σταδιοποίηση από :

WHO (World Health Organisation)

ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)

	ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ
G1	Low Grade – καλής διαφοροποίηση
G2	Intermediate Grade – καλής διαφοροποίησης
G3	High Grade – κακής διαφοροποίησης

Σημαντικά στοιχεία για την σταδιοποίηση είναι τόσο ο αριθμός μιτώσεων κατά οπτικό πεδίο όσο και ο δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki-67** αλλά και η παρουσία νεκρώσεων

Σταδιοποίηση GEP-NETs

Appendix	Stomach
T1 ≤2 cm	Tis <0.5 mm confined to mucosa
T2 >2–4 cm; cecum	T1 Lamina propria or submucosa & ≤1 cm
T3 >4 cm; ileum	T2 Muscularis propria or >1 cm
T4 Perforates peritoneum; other organs, structures	T3 Subserosa
	T4 Perforates serosa; adjacent structures
Small intestine	Large intestine
T1 Lamina propria/submucosa and ≤1 cm	T1 Lamina propria or submucosa or ≤2 cm; T1a ≤1 cm; T1b 1–2 cm
T2 Muscularis propria or >1 cm	T2 Muscularis propria or >2 cm
T3 Jejunal, ileal: subserosa. Ampullary, duodenal: pancreas or retroperitoneum	T3 Subserosa or pericorectal tissues
T4 Perforates serosa; adjacent structures	T4 Perforates serosa; adjacent structures
Carcinoid: appendix	Carcinoid: other GI sites
Stage I T1 N0	Stage I T1 N0
Stage II T2, T3 N0	Stage IIA T2 N0
Stage III T4 N0 Any T N1	Stage IIB T3 N0
Stage IV Any T Any N M1	Stage IIIA T4 N0
	Stage IIIB Any T N1
	Stage IV Any T Any M M1

Adapted from Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds) (2010) TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford

GEP-NETs

- Σταδιοποίηση από :
 - ✓ **WHO 2010 grading system**
 - ✓ **7th edition AJCC Cancer Staging System**
 - ✓ Σταδιοποίηση **NETs** στομάχου, παγκρέατος και σκωληκοειδούς σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης T της **ENETS**

- ↳ Ανάγκη εξειδίκευσης του συστήματος TNM

Βασικές Αρχές Θεραπείας των GEP-NETs

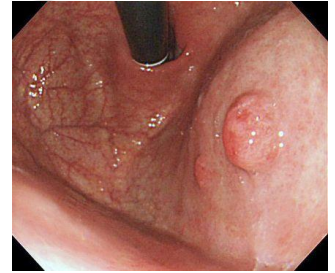
- ✓ Χειρουργική αφαίρεση του όγκου ή ακόμη και περιορισμός της εξάπλωσης ή διασποράς αυτού
- ✓ Ανακούφιση συμπτωμάτων που οφείλονται στην ορμονική παραγωγή
- ✓ Σε τοπικά ανεγχείρητους όγκους ή επί υπάρξεως μεταστατικής νόσου χορήγηση ανάλογων σωματοστατίνης, Ιντερφερόνη -α, χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, βιολογικών παραγόντων όπως **Sorafenib** ή **Bevacizumab** (**Nexavar**, **Avastin**)
- ✓ Σύσταση για **χολοκυστεκτομή** κατά την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που θα λάβουν ανάλογο σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη, λανδρεοτίδη) λόγω αυξημένης συχνότητας παθήσεων χοληφόρων λόγω μακροχρόνιας χρήσης αυτών των παραγόντων
- ✓ Επί ιστολογικής διαπίστωσης καρκινοειδούς προεγχειρητική χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης (**48h**) προς αποφυγή **καρκινοειδούς κρίσης**

Βασικές Αρχές Θεραπείας των Καρκινοειδών

Κλινικές οδηγίες για την θεραπεία των καρκινοειδών έχουν εκδοθεί από τους κάτωθι οργανισμούς:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKI NETS)

Γαστρικά καρκινοειδή



- Όγκος ≤ 2 εκ. με υπεργαστριναιμία
Ενδοσκοπική εκτομή και παρακολούθηση
σ. Zollinger – Ellison → octreotide, lanreotide
- Όγκος > 2 εκ. με υπεργαστριναιμία
Ενδοσκοπική ή χειρουργική εκτομή
- Όγκοι με φυσιολογική γαστρίνη
Ριζική γαστρεκτομή και λεμφαδενεκτομή
Ενδεχομένως ενδοσκοπική ή σφηνοειδής εκτομή σε
όγκους ≤ 2 εκ.

Συστάσεις NCCN

Γαστρικοί όγκοι

Τα γαστρικά καρκινοειδή υποκατηγοριοποιούνται σε :

- **Τύπου I** : όσα συνδέονται με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα/ κακοήθη αναιμία (70-80%)
- **Τύπου II** : όσα συνδέονται με σ. Zollinger – Ellison σε ασθενείς που πάσχουν από MEN I (5%)
- **Τύπου III** : Σποραδικά NETs στομάχου (15-20%)

Γαστρικοί όγκοι

- **Τύπου I & II < 1 εκ** : Ενδοσκοπική αφαίρεση ή Παρακολούθηση
 - **Τύπου I 1-2 εκ** : Ενδοσκοπική αφαίρεση ή παρακολούθηση κάθε 3 χρόνια με ενδοσκόπηση
 - **Τύπου II 1-2 εκ** : Ενδοσκοπική αφαίρεση
 - **Τύπου I \geq 2 εκ (\leq 6 πολύποδες)** ή **Τύπου II \geq 2 εκ** : Ενδοσκοπική αφαίρεση ή χειρουργική εκτομή
 - **Τύπου I \geq 2 εκ ($>$ 6 πολύποδες)** : εξατομικευμένη θεραπεία , παρακολούθηση, ενδοσκοπική εκτομή ή χειρουργική εκτομή
 - **Τύπου III** : Μερική ή ολική γαστρεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό (ως γαστρικό αδενοκαρκίνωμα)
- ❖ Συστηματική αγωγή σε ανεγχείρητους ή σταδίου **IV** όγκους

NANETS 2013 updated guidelines
ENETS 2016 revised guidelines

Καρκινοειδή Δωδεκαδακτύλου

- Ενδοσκοπική εκτομή και ενδοσκοπική παρακολούθηση
- Εκτομή μέσω 12δακτυλοτομής ± δειγματοληψία LN
- Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (**Whipple's**)



Συστάσεις NCCN

Καρκινοειδή Δωδεκαδακτύλου

- Όλοι οι εστιακοί όγκοι πρέπει να αφαιρούνται
- Ενδοσκοπική εκτομή για όγκους ≤ 1 εκ. περιοριζόμενους στον υποβλεννογόνιο χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Χειρουργική εκτομή με λεμφαδενεκτομή για περιληκυθικούς όγκους (**Whipple's**)
- Χειρουργική εκτομή για όγκους > 2 εκ ή ανεξαρτήτως μεγέθους με λεμφαδενικές μεταστάσεις



Καρκινοειδή Εντέρου

- Κολεκτομή – εντερεκτομή και λεμφαδενεκτομή
- Ενδεδλεχής διερεύνηση του λοιπού εντέρου και εκτίμηση πιθανής συμμετοχής **SMA -SMV**
- Χολοκυστεκτομή κατά την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που θα λάβουν ανάλογο σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη, λανδρεοτίδη)



Συστάσεις NCCN

Καρκινοειδή Εντέρου

- **Όγκοι τυφλού:** δεξιά κολεκτομή και λεμφαδενεκτομή
- **Όγκοι νήστιδας - ειλεού:** Ενδελεχής διερεύνηση του λοιπού εντέρου και εντερεκτομή με λεμφαδενεκτομή
- **Όγκοι περιφερικού κόλου και ορθού < 1 εκ:**
Ενδοσκοπική εκτομή (πολυπεκτομή, **EMR, ESD**) για βλεννογονικούς και υποβλεννογονίους όγκους
- **Όγκοι περιφερικού κόλου και ορθού 1-2εκ:**
Διορθική εκτομή (**TEMS - TAMIS**)
- **Όγκοι περιφερικού κόλου και ορθού >2 εκ:**
Χειρουργική εκτομή (ΧΠΕ, ΚΠΕ) κυρίως για μεγάλους όγκους με διήθηση μυϊκής στοιβάδας και (+) LN

Καρκινοειδή Σκωληκοειδούς Απόφυσης

- Όγκος ≤ 2 εκ περιορισμένος στη σκωληκοειδή :
σκωληκοειδεκτομή
- Όγκος ≤ 2 εκ με λέμφο-αγγειακή ή μεσεντεριδιακή διήθηση:
Εκτίμηση για πιο επιθετική προσέγγιση
- Ανεπαρκής εκτομή ή όγκος > 2 εκ :
Σταδιοποίηση(**CT, MRI**) και επι απουσίας απομακρυσμένης νόσου επανεπέμβαση με δεξια κολεκτομή
- Όγκος 1- 2εκ και (+) όρια εκτομής, μεσεντεριδιακή διήθηση (**ENETS T2**), **G2**, Αγγειακή διήθηση :
δεξια κολεκτομή

Appendiceal Carcinoid



NCCN guidelines

NANETS 2013 updated guidelines

ENETS 2016 revised guidelines

ΓΑΒΡΙΗΛ Σ.

Μεταστατική Νόσος από Καρκινοειδή

- Οκτρεοτίδη, λανδρεοτίδη σε μεταστατικές εστίες με (+) υποδοχείς σωματοστατίνης
- **Περιορισμένες ηπατικές μεταστάσεις :**
Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και μεταστασεκτομή,
Ογκομειωτικό χειρουργείο σε επιλεγμένους ασθενείς
- **Ανεγχείρητη ηπατική νόσος:**
Καταστροφή εστιών με **RF**, κρυοπηξία,
χημειοεμβολισμό, ραδιοεμβολισμό
- Παρηγορική εντερεκτομή εντέρου σε απόφραξη ή ισχαιμία σχετιζόμενη με τον πρωτοπαθή όγκο

Μεταστατική Νόσος από Καρκινοειδή

- Οκτρεοτίδη, λανδρεοτίδη για περιορισμό του όγκου σε ασθενείς με υψηλό νεοπλασματικό φορτίο ή πρόοδο νόσου. **Everolimus** για προχωρημένους όγκους
- **Capecitabine** σε έλλειψη άλλων επιλογών (κατηγορία 3)
- **Interferon alpha-2b** επί αποτυχίας Οκτρεοτίδης, λανδρεοτίδης (κατηγορία 3)
- Μεταμόσχευση Ήπατος :
Υπο διερεύνηση και δεν συνιστάται ως βασική επιλογή

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

Μη “Λειτουργικοί” Όγκοι Παγκρέατος

- Όγκος ≤ 2 εκ οπουδήποτε στο πάγκρεας :
Εκπυρήνιση του όγκου \pm λεμφαδενεκτομή ή
παγκρεατεκτομή (whipple’s) \pm λεμφαδενεκτομή ή
περιφερική παγκρεατεκτομή \pm λεμφαδενεκτομή,
σπληνεκτομή
- Όγκος > 2 εκ. στη κεφαλή παγκρέατος:
παγκρεατεκτομή (whipple’s) \pm λεμφαδενεκτομή
- Όγκος > 2 εκ. στο σώμα-ουρά παγκρέατος:
περιφερική παγκρεατεκτομή , λεμφαδενεκτομή και
σπληνεκτομή

NCCN guidelines
NANETS 2013 updated guidelines
ENETS 2016 revised guidelines

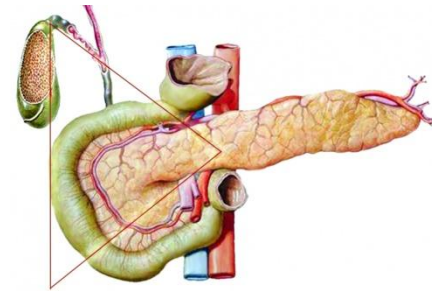
Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

Γαστρίνωμα

- Έλεγχος γαστρικής υπερέκκρισης με **PPIs**, **octreotide**, **lanreotide**

- **Αφανές Γαστρίνωμα :**

Ενδοσκοπικός έλεγχος ή/και ερευνητική λαπαροτομία, δωδεκαδακτυλοτομή, διεγχειρητικό **U/S**, τοπική εκτομή εάν αναγνωρισθεί ο όγκος \pm λεμφαδενεκτομή



- **Γαστρίνωμα δωδεκαδακτύλου:**

δωδεκαδακτυλοτομή διεγχειρητικό **U/S**, τοπική εκτομή \pm λεμφαδενεκτομή

- **Γαστρίνωμα στη κεφαλή παγκρέατος:**

εξωφυτικός ή περιφερικός : εκπυρήνιση και λεμφαδενεκτομή

διηθητικός ή σε επαφή με κύριο παγκρεατικό πόρο : παγκρεατεκτομή (**whipple's**) \pm λεμφαδενεκτομή

- **Περιφερικό γαστρίνωμα στο σώμα-ουρά παγκρέατος:**

περιφερική παγκρεατεκτομή , λεμφαδενεκτομή \pm σπληνεκτομή

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

Ινσουλίνωμα

- Έλεγχος επιπέδων γλυκόζης με δίαιτα \pm διαζοξίδη, **Everolimus**
- Αντιμετωπίζονται κυρίως με εκπυρήνιση σε ανοικτή ή λαπαροσκοπική επέμβαση
- Διηθητικός ή σε επαφή με κύριο παγκρεατικό πόρο :
Όγκος στη κεφαλή παγκρέατος:
παγκρεατεκτομή (**whipple's**) \pm λεμφαδενεκτομή
Περιφερικός όγκος στο σώμα-ουρά παγκρέατος:
Λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή με διατήρηση σπλήνα σε μικρούς όγκους

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

Γλουκαγόνωμα

- Αντιμετώπιση Σακχαρώδους Διαβήτη – υπεργλυκαιμίας
- Όγκος στη κεφαλή παγκρέατος: παγκρεατεκτομή (whipple's) ± λεμφαδενεκτομή
- Περιφερικός όγκος στο σώμα-ουρά παγκρέατος: περιφερική παγκρεατεκτομή , λεμφαδενεκτομή ± σπληνεκτομή
- Περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή λόγω αυξημένου κινδύνου πνευμονικής εμβολής

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

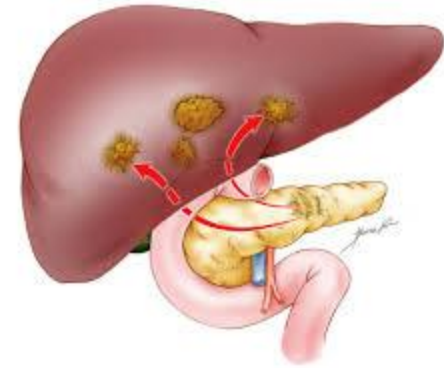
Βίωμα

- Αντιμετώπιση αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Όγκος στη κεφαλή παγκρέατος:
παγκρεατεκτομή (whipple's) ± λεμφαδενεκτομή
- Περιφερικός όγκος στο σώμα-ουρά παγκρέατος:
περιφερική παγκρεατεκτομή , λεμφαδενεκτομή και σπληνεκτομή

NCCN guidelines
NANETS 2013 updated guidelines
ENETS 2016 revised guidelines

Νευροενδοκρινείς Όγκοι Παγκρέατος

Μεταστατική Νόσος



- **Περιορισμένες ηπατικές μεταστάσεις :**
Εκτομή πρωτοπαθούς όγκου και μεταστασεκτομή,
Ογκομειωτικό χειρουργείο σε επιλεγμένους ασθενείς
- **Ασυμπτωματική ανεγχείρητη νόσος:**
Σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο όγκου και σταθερή νόσο → σύσταση για παρακολούθηση με χρήση δεικτών και απεικονίσεις κάθε 3-12 μήνες μέχρι να παρατηρηθεί πρόοδος νόσου. Ανάλογα σωματοστατίνης
- **Συμπτωματική ανεγχείρητη νόσος :**
Ανάλογα σωματοστατίνης, **Everolimus** , **sunitinib**, χημειοθεραπεία
- **Ανεγχείρητη ηπατική νόσος:**
Καταστροφή εστιών με **RF**, κρυοπηξία, χημειοεμβολισμό, ραδιοεμβολισμό
- **Μεταμόσχευση Ήπατος :**
Υπο διερεύνηση και δεν συνιστάται ως βασική επιλογή αλλά για επιλεγμένους νέους ασθενείς με πρώιμα ανθεκτική νόσο