

Μη λειτουργικά (μη ορμονοπαραγωγά) νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του παγκρέατος (NF-pNETs)

Σε ένα ποσοστό που σύμφωνα με διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 25% έως 50% τα pNETs δεν παράγουν κάποια ορμόνη και έτσι δεν προκαλούν την εμφάνιση αντίστοιχου κλινικού συνδρόμου. Οι όγκοι αυτοί ονομάζονται μη λειτουργικά pNETs. Η επίπτωση των όγκων αυτών είναι περίπου 1/10⁶ πληθυσμού.

Το NF-PNET είναι ένας όγκος που έχει τα τυπικά ιστολογικά χαρακτηριστικά ενός pNET, αλλά δεν συνδέεται με αυξημένα επίπεδα πλάσματος καμίας γνωστής ορμόνης ή πεπτιδίου και τα συμπτώματά του προέρχονται αποκλειστικά από τη μάζα του όγκου. Ο όρος «μη λειτουργικός όγκος» χρησιμοποιείται συχνά για τα pNETs, αυτά που δεν παράγουν κάποιο κλινικό σύνδρομο από την υπερβολική παραγωγή κάποιας ορμόνης. Με την ευρεία αυτή έννοια θα μπορούσαν λοιπόν εδώ να συμπεριληφθούν και όγκοι όπως τα PΡόματα, τα νευροτενσινώματα και άλλοι όγκοι που εκκρίνουν υπομονάδες της HCG ή χρωμογρανίνη, οι οποίοι με τον ανωτέρω ορισμό θα εξετασθούν σε αυτήν την παράγραφο.

Οι όγκοι αυτοί μπορούν να είναι αδρανείς επειδή:

1. το ποσό των παραγομένων ορμονών που εκκρίνονται μπορεί να είναι πάρα πολύ μικρό για να προκαλέσει κλινικό σύνδρομο
2. οι ορμόνες που εκκρίνονται μπορεί να προκαλούν μη ειδικά κλινικά σημεία, ή ακόμα και όταν τα επίπεδα πλάσματος των ορμονών αυτών είναι υψηλά (π.χ. PP, υπομονάδες hCG, νευροτενσίνη, γρελίνη, χρωμογρανίνες κ.λπ.) δεν είναι γνωστό αν προκαλούν κάποιο σύνδρομο
3. ο όγκος μπορεί να εκκρίνει μεταβολικά και λειτουργικά αδρανείς πρόδρομες ορμόνες ή οι ορμόνες αυτές να προκαλούν καταστολή (downregulation) των περιφερικών υποδοχέων ή σύγχρονη παραγωγή ανασταλτικών πεπτιδίων όπως η σωματοστατίνη
4. παράγουν κάποιο πεπτίδιο, αλλά δεν μπορούν να το απελευθερώσουν.

Οι αδρανείς αυτοί όγκοι είναι κακοήθεις στο 64- 92%. Πρόσφατα αποδείχθη ότι υπάρχουν 2 κατηγορίες τέτοιων NF-pNETs (50% των NF-PNETS η κάθε μια). Η μια χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο αριθμό χρωμοσομιακών ανωμαλιών, που είναι δυσμενής προγνωστικός παράγων, ενώ η άλλη δεν έχει καμιά τέτοια ανωμαλία. Τα NF-pNETs είναι μορφολογικά όμοια με τα αντίστοιχα ενεργά. Είναι συνήθως μονήρη, μεγάλα νεοπλάσματα (>5 cm), εκτός από αυτά σε ασθενείς με MEN 1 που είναι πολλαπλά. Κατανέμονται σε όλο το πάγκρεας με μια αναλογία κεφαλή-σώμα-ουρά 7:1:1.5.

Η διάκριση από παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα ή ορώδη η βλενώδη κυσταδενώματα/καρκινώματα είναι προεγχειρητικά δύσκολη όμως είναι απαραίτητη. Στηρίζεται απεικονιστικά στην έλλειψη υπεραγγείωσης, καθώς και στα αρνητικά SRS στα νεοπλάσματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Ιστολογικά δεν διαφοροποιούνται από τα λειτουργικά pNETs ακόμα και με ανοσοϊστοχημεία. Οι ιστοπαθολογικές παράμετροι αγγειακής λεμφαγγειακής και περινευρικής διήθησης βοηθούν λίγο, όπως και για τα λειτουργικά pNETs, στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων pNETs, επί ελλείψεως εμφανώς μεταστάσεων και τοπικής διήθησης. Μέγεθος όγκου μεγαλύτερο των 2-4 cm είναι ο μόνος προεγχειρητικός κλινικός παράγοντας κινδύνου που έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα μεταστάσεων.

Κλινική εικόνα

Τυπικά ο ασθενής με ένα μη λειτουργικό PNETS είναι 40-60 ετών, ενώ οι όγκοι αυτοί δεν έχουν διαφορετική επίπτωση στα δύο φύλα. Συχνά η συμπτωματολογία τους θυμίζει περισσότερο αυτήν του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Έτσι οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζονται με επιγαστραλγία, απώλεια βάρους, μάζα κοιλίας και ίκτερο. Ο ίκτερος είναι αρκετά συχνός καθότι στις περισσότερες περιπτώσεις ο όγκος εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος (60%). Στο 16% των ασθενών, οι όγκοι ανευρίσκονται τυχαία σε ερευνητική λαπαροτομία για άλλο λόγο.

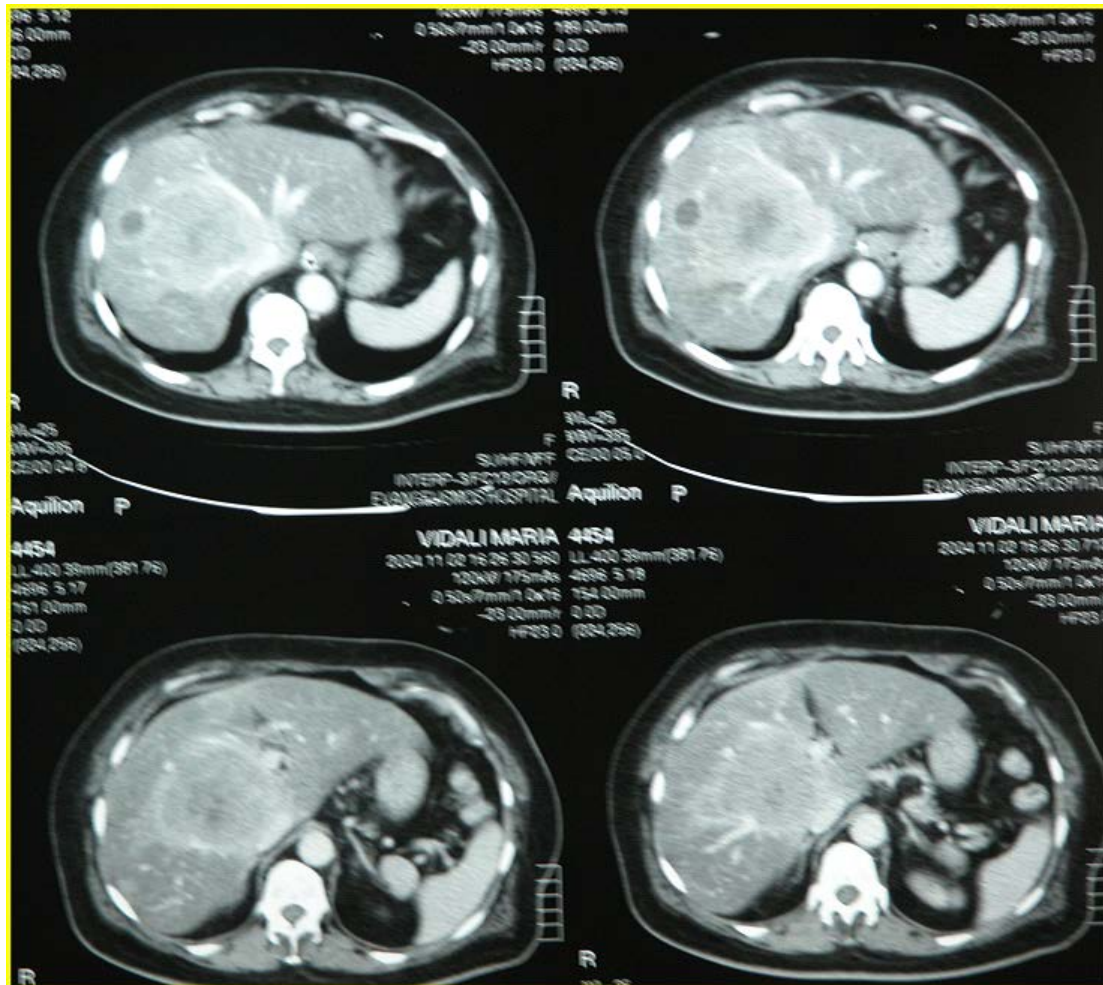
Το 30-50% του συνόλου των μη λειτουργικών pNETs εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο MEN-1, ενώ το 50-80% αυτών εμφανίζουν σποραδική νόσο. Οι όγκοι αυτοί παρέχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες, στο ήπαρ ή και στα δύο με συχνότητα που κυμαίνεται στο 27-83%, 9-79% και 27-33%, αντίστοιχα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με μεταστατική νόσο έχουν μεταστάσεις στο ήπαρ (99%), ενώ μεταστάσεις σε άλλα όργανα όπως οστά (2%), πνεύμονες (6%) και εγκέφαλο (1%) είναι σπάνιες, συνήθως δε υπάρχει μεταστατική νόσος στο ήπαρ. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τις μεταστατικές οδούς σε ασθενείς με κακοήγη μη λειτουργικά pNETs σε σύνδρομο MEN-1.

Διάγνωση

Οι σύγχρονες διαγνωστικές εξετάσεις εφαρμόζονται καλύτερα σταδιακά: αρχίζει κανείς με την ΑΤ/ΜRΙ, ακολουθεί συνήθως το ΕUS ± βιοψία, και στη συνέχεια εκτελείται SRS ή PET ή και τα δύο. Βασικά οι δύο τελευταίες εξετάσεις δεν προσδίδουν ιδιαίτερη ειδικότητα για τα μη λειτουργικά PNETS μια και έχουν σημαντικά ποσοστά ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. Δεν υπάρχουν ειδικά διαφοροδιαγνωστικά γνωρίσματα για τους όγκους αυτούς, παρόλο που έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες. Η διάγνωση συνήθως καθίσταται πιθανή, όταν ένας μεγάλος όγκος στην ΑΤ/ ΜRΙ δεν διηθεί τα μεσεντέρια ή τα πυλαία αγγεία όπως θα αναμενόταν. Ελαφρά γωνίωση του παγκρεατικού πόρου στην ERCP/MRCP μπορεί να υπάρχει ή και να απουσιάζει, εγείρει δε την υπόνοια ενός PNETS. Αν αυτό συνδυασθεί με τη σιωπηλή κλινική εικόνα μπορεί κανείς να υποπτευθεί ένα μη λειτουργικό pNETs.



Εικόνα 1: MRI ασθενούς NF-pNET του σώματος του παγκρέατος που είναι χειρουργήσιμο



Εικόνα 2: Ανεγχείρητο NF-pNET μια και ο μικρός όγκος στο σώμα του παγκρέατος (αστερίσκος) έχει προκαλέσει πολλαπλές και μεγάλες μεταστάσεις ήπατος. Εδώ η συγκεκριμένη ασθενής επιβίωσε 9 έτη με συντηρητική θεραπεία (χημειοθεραπεία κ.λ.π.) από την στιγμή της διάγνωσης παρά της περί του αντιθέτου προβλέψεις.

Η μέτρηση στο πλάσμα πολλών ορμονών σε μη φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να θέσει τη διάγνωση ενός NF-pNETs. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν αύξηση της χρωμογρανίνης και σε διάφορα ποσοστά άλλων ορμονών όπως PP, hCG-a, hCG-b, γαστρίνη, καλτσιτονίνη, ινσουλίνη, c-πεπτιδίο, προϊνσουλίνη και σωματοστατίνη.

Θεραπεία

Η θεραπεία τους πρέπει να κατευθυνθεί μόνο στον όγκο, αφού δεν είναι παρόν κανένα ορμονικό σύνδρομο.

Χειρουργική θεραπεία

Η πορεία των νεοπλασμάτων αυτών είναι γενικά βραδύτερη και ηπιότερη από αυτήν του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, η θεραπευτική αντιμετώπιση δε, συνίσταται στην εξαίρεσή τους. Θα έλεγε κανείς πως η θεραπεία θα μπορούσε να διαχωρισθεί αναλόγως του όγκου. Έτσι όταν πρόκειται περί:

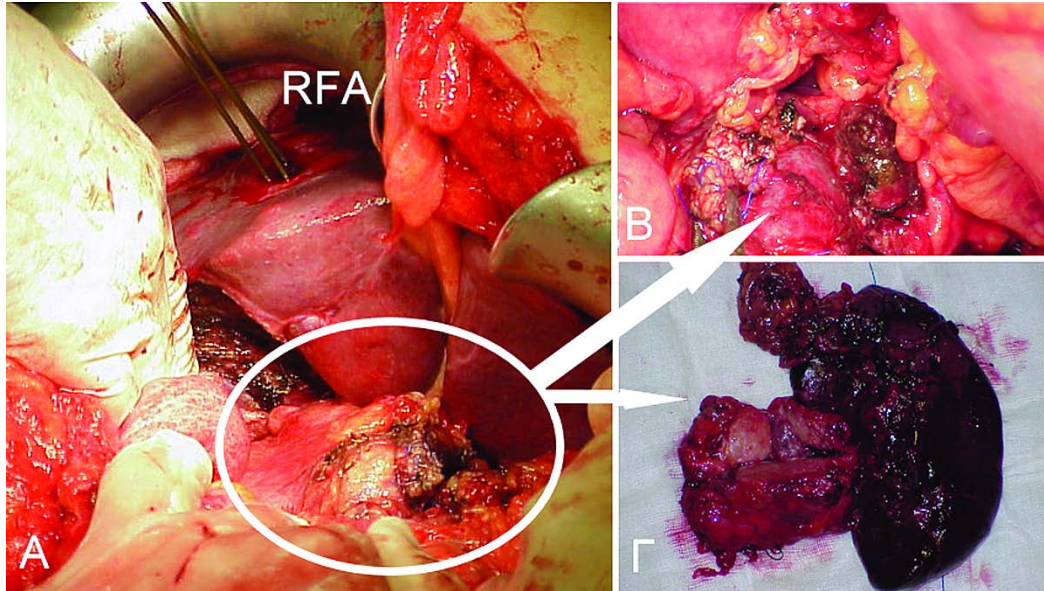
1. Σποραδικών μονήρων μικρών όγκων που πιθανόν να είναι καλοήθεις, θα μπορούσε να λεχθεί ότι η εκπυρήνιση είναι μια καλή επιλογή, αλλά δεν μας εξασφαλίζει όσον αφορά τη συμπεριφορά των όγκων, που χαρακτηρίζονται ως δυνητικά κακοήθεις

ανεξαρτήτως μεγέθους. Σε απουσία κλινικών ή μακροσκοπικών ευρημάτων κακοήθειας οι όγκοι αυτοί μπορούν να χαρακτηρισθούν ως παγκρεατικά τυχαιώματα (incidentalomas), ανάλογα με τα αντίστοιχα των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς, θα πρέπει δε να θεραπεύονται άμεσα. Άλλωστε τέτοιοι όγκοι είναι πάρα πολύ σπάνιοι, συνήθως δε κάποια μορφή παγκρεατεκτομής με ή χωρίς σπληνεκτομή ή ακόμη και κεφαλική παγκρεατεκτομή με διατήρηση του δωδεκαδακτύλου για όγκους της κεφαλής, είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία.

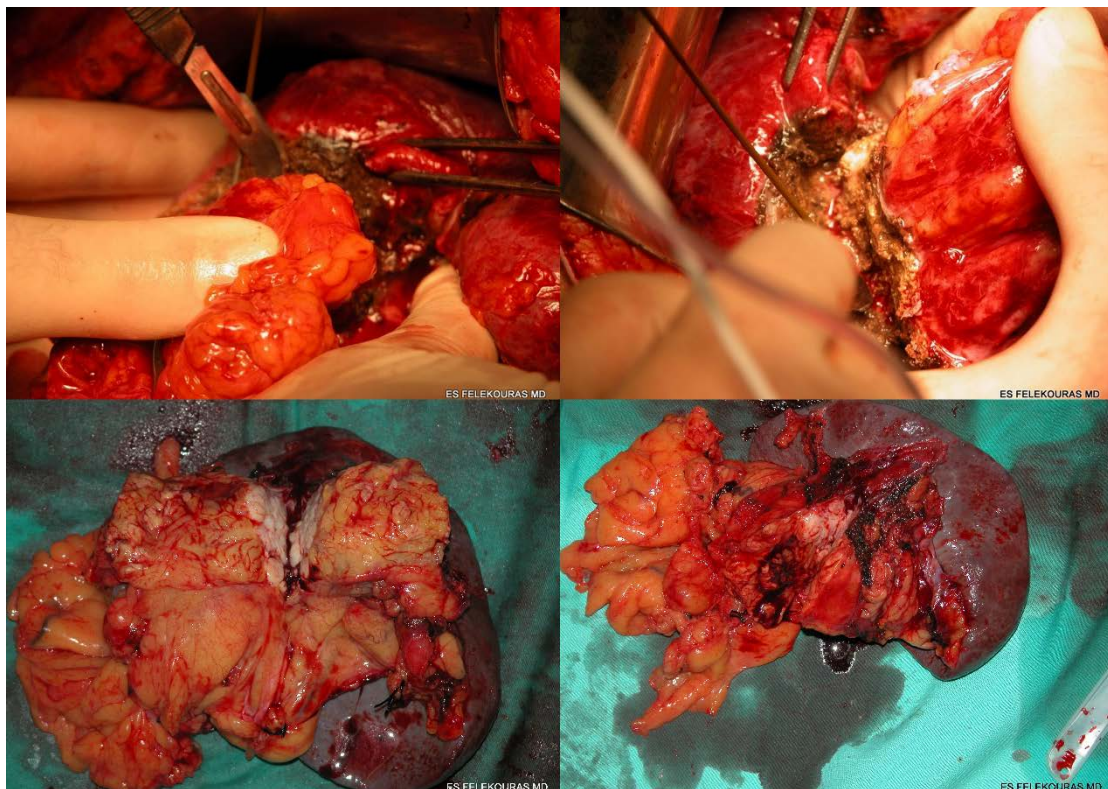
2. Όταν οι όγκοι αυτοί είναι πολλαπλοί στα πλαίσια συνδρόμου MEN-1, όπου συνυπάρχουν λειτουργικά και μη λειτουργικά PNETs, και επειδή η παγκρεατική κακοήθεια είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τους ασθενείς με MEN-1 μια και ευθύνεται τουλάχιστον για τους μισούς από όλους τους θανάτους, φαίνεται λογικό να προσπαθεί κανείς να προβεί σε πρώιμες χειρουργικές επεμβάσεις. Κατά πολλούς οι επεμβάσεις αυτές πρέπει να είναι επιθετικές, όπως η αριστερά παγκρεατεκτομή (\pm σπληνεκτομή), με συνοδό εκπυρήνιση των όγκων της κεφαλής, και κατ' άλλους πιο συντηρητική με εκπυρήνιση μόνο των μακροσκοπικά εμφανών όγκων του παγκρέατος. Η πιο συντηρητική προσέγγιση έχει έναν υψηλότερο κίνδυνο, τυχόν εναπομείναντες ή μετάρηνοι μικροί όγκοι να απαιτήσουν επανεπέμβαση. Εντούτοις, ο πραγματικός κίνδυνος ανάπτυξης επιθετικής κακοήθειας είναι άγνωστος.
3. Τα κακοήθη μη λειτουργικά PNETs είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστούν με επιθετική χειρουργική θεραπεία, με συνολική αντιμετώπιση της τοπικής νόσου και των μεταστάσεων (αν γίνεται), για να υπάρχουν κάποιες πιθανότητες επιβίωσης, μια και όταν διαγιγνώσκονται είναι συνήθως μεγάλα και ήδη μεταστατικά. Όταν δεν υπάρχει μεταστατική νόσος, η παγκρεατεκτομή με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση, συγκριτικά με ανεγχείρητους πρωτοπαθείς όγκους. Ο τύπος της παγκρεατεκτομής ποικίλλει αναλόγως της εντόπισης του όγκου. Δεν πρέπει να ξεχνά κανείς ότι και εδώ ισχύουν οι γενικές αρχές της χειρουργικής θεραπείας των PNETs, ανεξαρτήτως αν είναι λειτουργικά ή όχι. Έτσι, συνεξαιρέσεις οργάνων και αγγείων είναι επιτρεπτές, μια και οι όγκοι αυτοί έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους καρκίνους του εξωκρινούς παγκρέατος. Η χημειοθεραπεία, ο χημειοεμβολισμός και τελευταία το RFA μπορούν να βελτιώσουν την επιβίωση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, όταν οι βλάβες δεν είναι εξαιρέσιμες. Έτσι, λοιπόν, παρ' όλο που μεγάλες επεμβάσεις που περιλαμβάνουν διαφόρων τύπων παγκρεατεκτομές με συνοδές εκτομές άλλων οργάνων και μεταστάσεων ενδείκνυνται, δεν είναι σίγουρο όμως ότι οι επεμβάσεις αυτές όταν δεν είναι R0 προσφέρουν σημαντικά στην επιβίωση μια και δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να το αποδεικνύουν, παρ' όλο που το υποστηρίζουν.

Συμπερασματικά λοιπόν θα πρέπει να λεχθεί ότι σε απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, η ριζική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου συμπεριλαμβανόμενων και τυχόν διηθημένων μεγάλων αγγείων (ΑΜΣ, ΠΦ, αρτηρίες) είναι ο σκοπός της θεραπείας. Σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις σκοπός είναι η R0 εκτομή. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται με τη σκέψη πάντα ότι υπάρχουν και άλλες εναλλακτικές θεραπείες που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους ασθενείς (όπως συστηματική χημειοθεραπεία, χημειοεμβολισμός μέσω της ηπατικής αρτηρίας κ.λπ.) παρ' όλο που και με αυτές τα αποτελέσματα υπολείπονται του αναμενομένου.

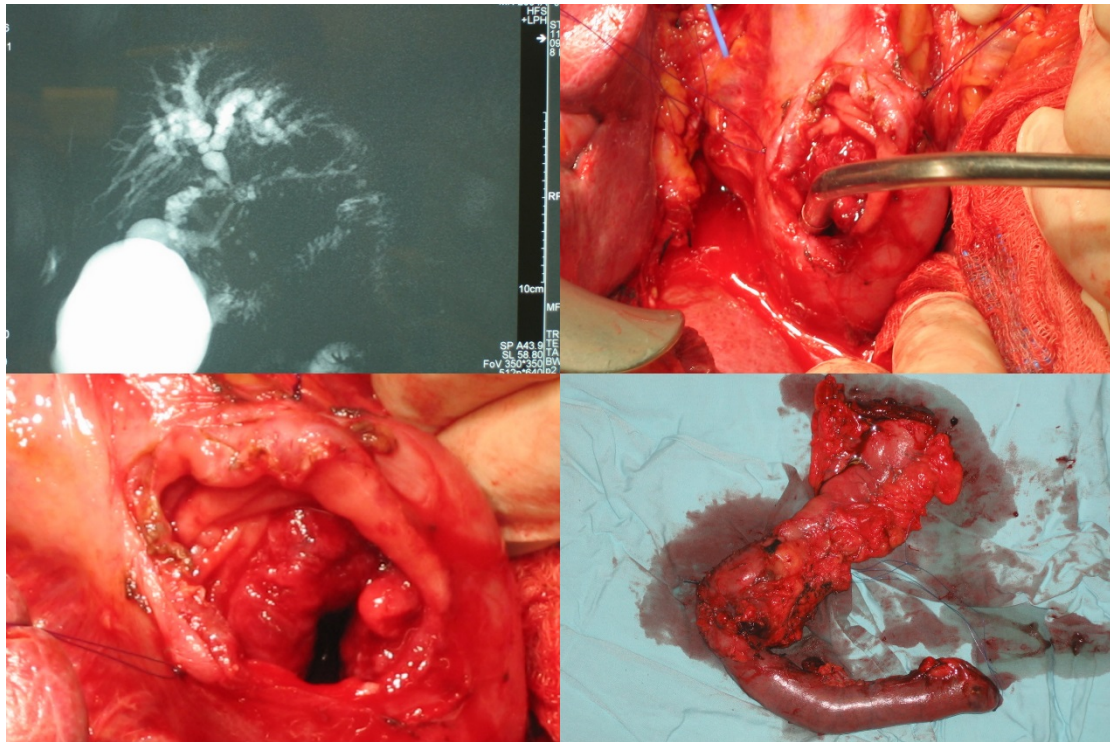
Σε περιπτώσεις ανεγχείρητης νόσου οι παρηγορητικές επεμβάσεις στοχεύουν στην αντιμετώπιση των πιεστικών φαινομένων (ίκτερος, απόφραξη του δωδεκαδακτύλου). Ο ρόλος της κυτταρομειωτικής θεραπείας είναι πολύ αμφιλεγόμενος όσον αφορά την επιβίωση. Η 5ετής και 10ετής επιβίωση για όλους τους ασθενείς είναι από 25%-65% και 49%, αντίστοιχα.



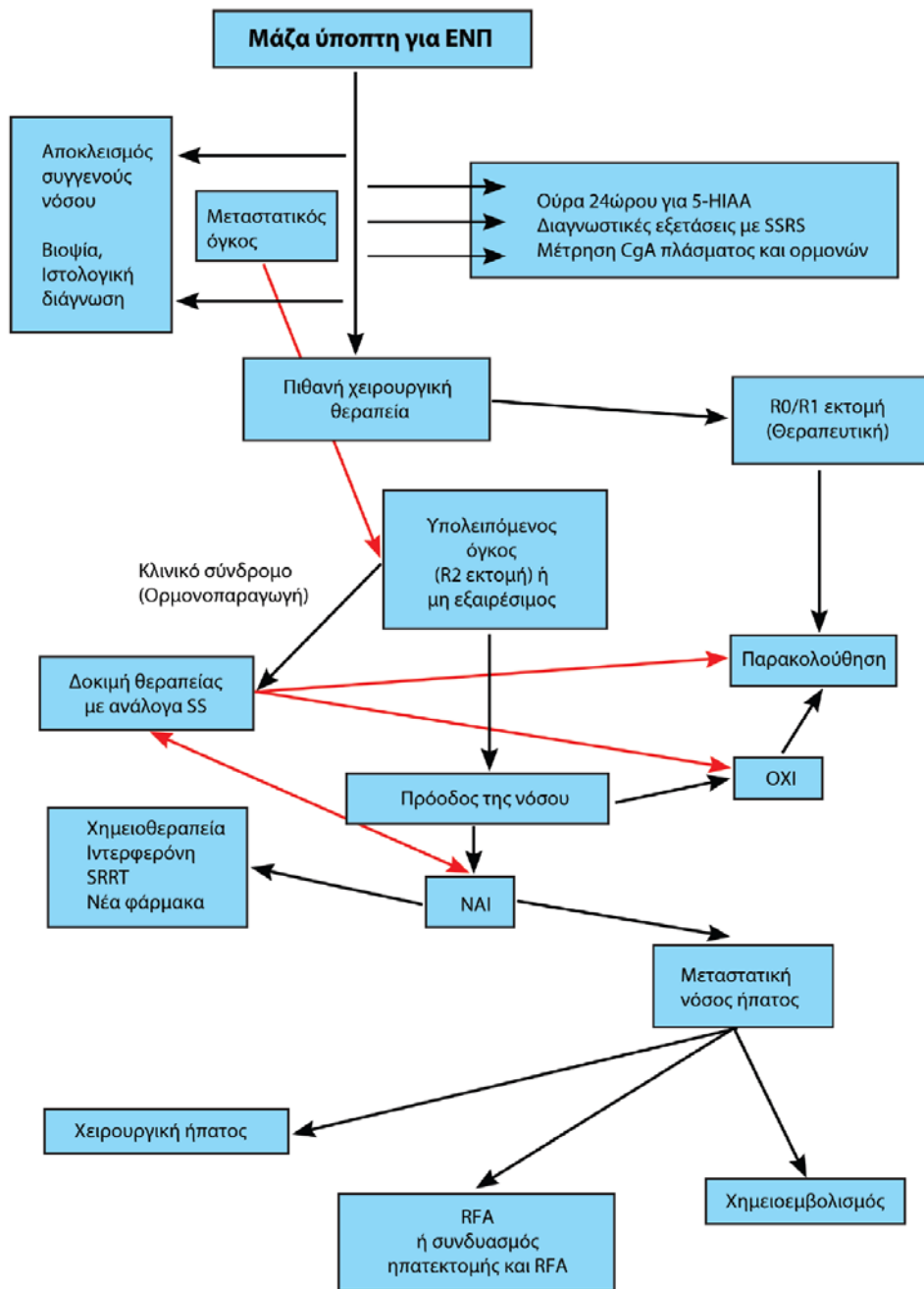
Εικόνα 3: Σύγχρονη περιφερική παγκρεατεκτομή και RFA για μεταστατικό μη λειτουργικό PNETS.



Εικόνα 4: Συνοδός παγκρεατεκτομή και ηπατεκτομή για μη λειτουργικό PNETS.



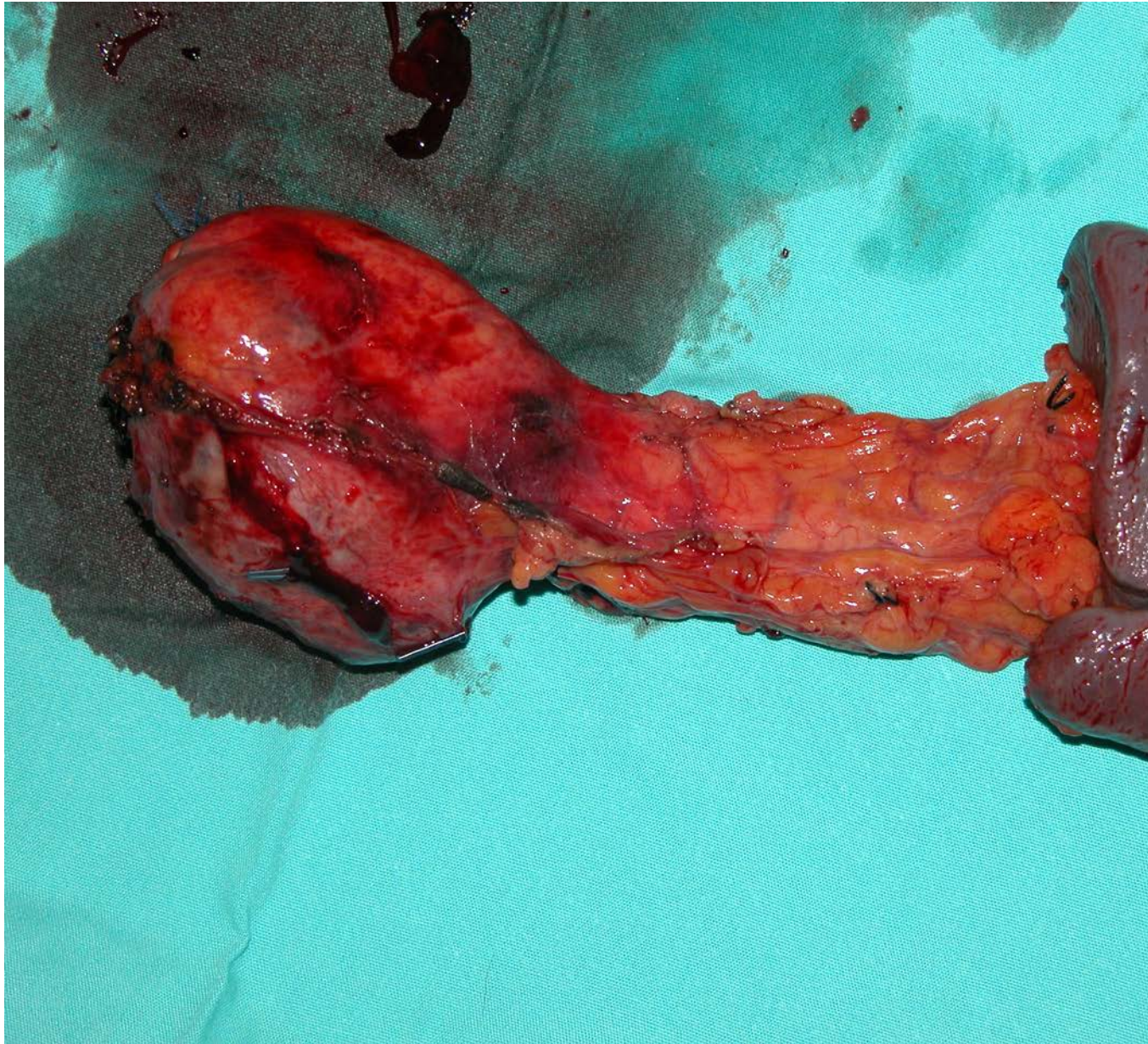
Εικόνα 5: Whipple για NF-pNET της κεφαλής του παγκρέατος που διηθεί το 12/λο και τον ΧΠ με αποτέλεσμα ο ασθενής να έχει ίκτερο. Η διάγνωση έγινε με προεγχειρητικά με ενδοσκόπηση

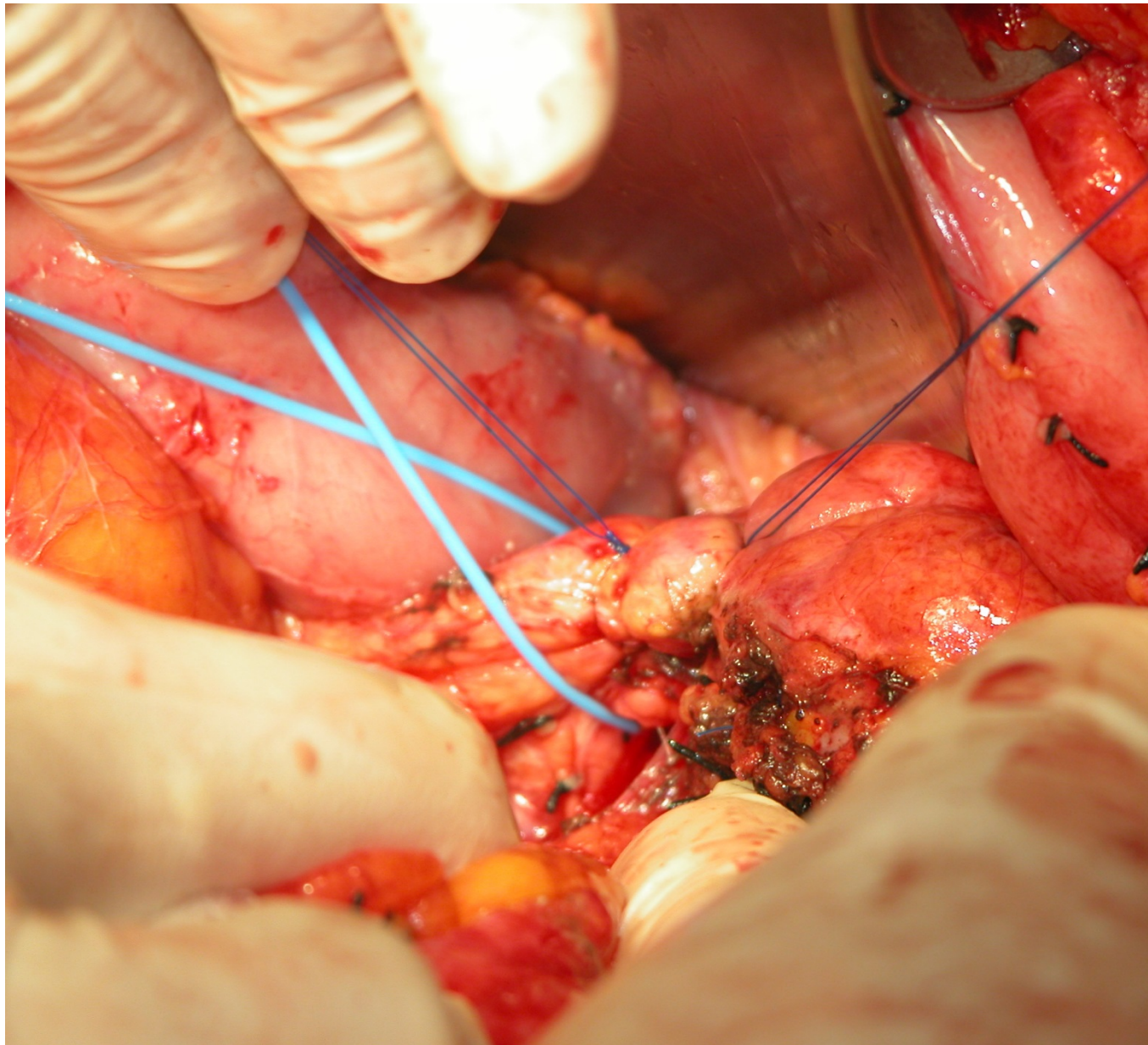


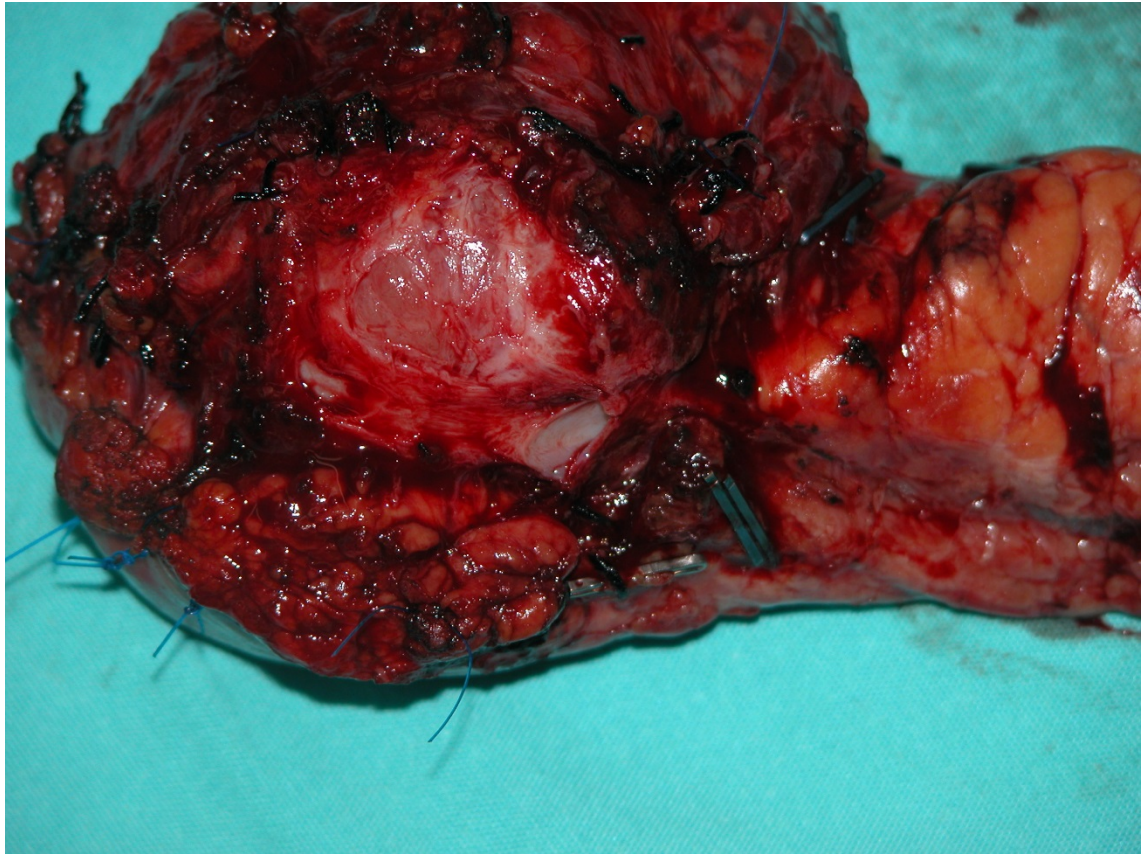
Εικόνα 6: Αλγόριθμος διερεύνησης και θεραπείας PNETs.

Συντηρητική θεραπεία

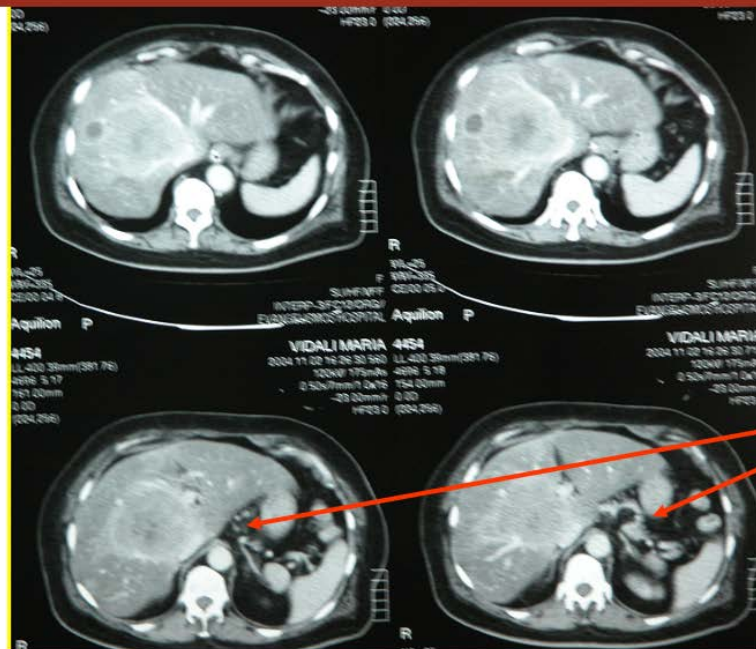
Η συντηρητική θεραπεία είναι όπως και των λειτουργικών pNETs (F-pNETs) χωρίς όμως να προτίθενται θεραπείες για ορμονικά συμπτώματα μια και δεν υπάρχουν. [\(βλέπε εδώ\)](#)







Μη λειτουργικός όγκος παγκρέατος: Whipple + εκτομή 2 από τις 4 ηπατικές μεταστάσεις: Εν Ζωή 9 έτη μτχ



8/10/2012

FIRST DEPARTMENT OF SURGERY, UOA MS LAIKO

