

¹Α' Παθολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας

²Mediterraneo Hospital. Γλυφάδα.

³Klinikum Weiden. Bayern, Germany.

Καρκινοειδείς όγκοι Βραχεία ανασκόπηση

Θ. Β. ΛΟΥΦΑ¹, Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ¹, Μ. ΜΑΤΑΛΙΩΤΑΚΗΣ¹, Ε.Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ³, Μ.Ι. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΗΣ²

Επιχειρείται, βραχεία ανασκόπηση των καρκινοειδών όγκων, με επισήμανση των νεωτέρων δεδομένων ως προς την διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών, αναδιφώντας την σχετική βιβλιογραφία.

Λέξεις ευρητηρίου: Καρκινοειδείς όγκοι-Διάγνωση- Θεραπευτική αντιμετώπιση.

Εισαγωγή

Οι καρκινοειδείς όγκοι, ανήκουν σε μία μεγάλη ομάδα όγκων που ονομάζονται νευροενδοκρινείς γαστροεντεροπαγκρεατικοί οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν και τα νεοπλάσματα από τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Ονομάζονται <<νευροενδοκρινείς>> για να δοθεί έμφαση στην νευροεκτοδερμική τους προέλευση και να διακρίνονται από τους πραγματικούς ενδοκρινείς όγκους. Οι όγκοι αυτοί αρχικά ονομάστηκαν APUDώματα (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) δηλαδή αμίνης πρόδρομος πρόσληψη και απανθρακύλωση. Η αναφερόμενη διεργασία είναι απαραίτητη για την παραγωγή μονοαμινικών νευρομεταβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η δοπαμίνη και η ισταμίνη^{1,2}.

Οι όγκοι των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος περιλαμβάνουν: ινσουλινώματα, γαστρινώματα, γλουκαγονώματα, σωματοστατινώματα και VIPώματα (Vasoactive Intestinal Peptide Tumors- Όγκοι Αγγειοκινητικών Εντερικών Πεπτιδίων). Το VIPόμμα του παγκρέατος καλείται και σύνδρομο παγκρεατικής χολέρας ή Verne-Morrison. Οι καρκινοειδείς όγκοι (ΚΟ) προέρχονται, κυρίως, από τα κύτταρα Kulchitsky του πνεύμονα ή από τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα ανευρίσκονται κυρίως στον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντέρου και των κυρίων βρόγχων. Παρόλο που αμφότεροι οι όγκοι έχουν ίδια μορφολογικά χαρακτηριστικά εκκρίνουν διαφορετικές βιοδραστικές αμίνες, πεπτιδία ή αυξητικούς παράγοντες^{1,2}.

Καρκινοειδείς όγκους, πρώτος, περιέγραψε το 1888 ο Lubarsch, ο οποίος παρατήρησε στον ειλεό δύο ασθενών του, πολλαπλούς μικρούς όγκους. Τον όρο καρκινοειδής (karzinoid) πρώτος εισήγαγε ο Oberndorfer το 1907 για να περιγράψει στο έντερο μικρούς όγκους με χαμηλή συμπεριφορά κακοηθείας³.

Οι Gosset και Masson το 1914 χρησιμοποίησαν χρώση με άργυρο μπόρεσαν να παρουσιάσουν τα

κύτταρα αυτών των όγκων. Ο Feyrter απέδειξε ότι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα ευρίσκονται διασκορπισμένα σε όλη την γαστρεντερική οδό όπως ακόμα και σε άλλα σημεία².

Η παγκόσμια ταξινόμηση των καρκινοειδών όγκων διακρίνεται σε όγκους προερχόμενους εμβρυολογικός από το πρόσθιο έντερο με εντόπιση στον πνεύμονα, στομάχο, δωδεκαδάκτυλο και θύμο αδένα, από το μέσο έντερο και εντοπιζόμενους στη νήστιδα, ειλεό και εγγύς κόλον (σκωληκοειδής) και από το τελικό έντερο εντοπιζόμενους στο κόλον και ορθό^{1,2,3,4}. Ο επιπολασμός με σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις είναι ανά έτος 1,2-2,1 ανά 100 000 άτομα.

Αιτιολογία

Λίγοι παράγοντες είναι γνωστοί για την αιτιολογία των καρκινοειδών όγκων. Η υπεργαστριναιμία φαίνεται ότι συμβάλλει στην εμφάνιση των γαστρικών καρκινοειδών, διότι στην κακοήγη αναίμια, στην ατροφική γαστρίτιδα και στο σύνδρομο Zollinger-Ellison υπάρχει αυξημένο ποσοστό⁴.

Γενετικές διαταραχές συνδέονται με την εμφάνιση των νευροενδοκρινικών όγκων, καθώς ασθενείς με το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN-1) σε ποσοστό 95%-100% εκδηλώνουν υπερπαραθυρεοειδισμό λόγω υπερπλασίας των παραθυρεοειδών αδένων, 54%-80% αδένωμα υποφύσεως, 8% καρκινοειδής των βρόγχων και του θύμου αδένα, 13%-30% γαστρικό καρκινοειδές και 95%-100% αναπτύσσουν παγκρεατο-ενδοκρινείς όγκους. Ακόμα τρεις φακωμάτωσεις είναι συνδεδεμένες με τους νευροενδοκρινικούς όγκους. Οι νόσοι von Hillel-Lindau, η von Recklihghausen's και η ηβώδης σκλήρυνση⁴.

Λίγες μελέτες έχουν εκτελεστεί, για να αποδείξουν την πιθανότητα της μετάλλαξης των πρωτοογκογονιδίων και της καταστολής των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στην παθογένεση των νευροενδοκρινικών όγκων. Δεν αναφέρεται εξαλλαγή στα συνήθη ογκο-

γονίδια όπως το k-ras στους όγκους του πεπτικού σωλήνα. Ακόμα δεν αναφέρεται αδρανοποίηση στο ογκοτασταλτικό γονίδιο p53. Έχει αναφερθεί υπερέκφραση των HER2/NEU, c-myc και c-jun σε μερικά καρκινοειδή. Στα καρκινοειδή των βρόγχων μπορεί να ανευρεθεί υψηλή έκφραση των c-fos, c-jun και c-met, όπως επίσης και των c-myc και l-myc⁵.

Εντόπιση

Οι καρκινοειδείς όγκοι μπορούν να ανευρεθούν οπουδήποτε, αλλά σήμερα αναγνωρίζονται τρεις κυρίως θέσεις εντοπίσεως. Ανευρίσκονται στους βρόγχους, παχύ έντερο-ορθό, νήστιδα και ειλεό. Στο παρελθόν σαν πιο συχνή εντόπιση των καρκινοειδών όγκων αναφαιρέτο η σκωληκοειδής απόφυση (περίπου 40%). Μελέτες από μεγάλα αντικαρκινικά κέντρα από το 1950 μέχρι το 1999 εν τούτοις αναφέρουν τους βρόγχους, τον πνεύμονα και το λεπτό έντερο σαν τις πιο συνήθεις θέσεις εντοπίσεως⁵.

Τα τελευταία έτη η συχνότητα των γαστρικών καρκινοειδών τριπλασιάστηκε, η συχνότητα των καρκινοειδών της σκωληκοειδούς απόφυσης μειώθηκε περισσότερο από 16 φορές, ενώ τα καρκινοειδή του λεπτού εντέρου παραμένουν στο ποσοστό του 28%⁵.

Γενικά οι καρκινοειδείς όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελούν το 64% και του αναπνευστικού δένδρου το 28% όλων των καρκινοειδών. Παρόλο που συχνά είναι καλοήθεις με τοπική ανάπτυξη και χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, αυτοί που εντοπίζονται στο λεπτό έντερο και τους πνευμονικούς βρόγχους συνήθως, είναι κακοήθεις⁴.

Κλινική Εικόνα

Τα συμπτώματα των καρκινοειδών όγκων εξαρτώνται από την θέση εντόπισης, εάν ο όγκος έχει δώσει μετάσταση και εάν υπάρχει έκκριση ορμονών. Μπορούν να είναι ενδοκρινικά αδρανείς ή να παράγουν πλήθος ουσιών (γαστρίνη, ινσουλίνη, μοτιλίνη, νευροτανίνη, γλυκογόνο, GRP, VIP, PP, ACTH, GH, PG, Σεροτονίνη κ.α.).

Στο μεγαλύτερο ποσοστό είναι αδρανείς και η ύπαρξή τους πιθανολογείται από τις κλινικές τους εκδηλώσεις. Οι καρκινοειδείς όγκοι που περιορίζονται εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, επειδή οι εκκρινόμενες ορμόνες εισέρχονται εντός της συστηματικής κυκλοφορίας καταστρέφονται στο ήπαρ. Αυτοί οι όγκοι μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα εντερικής απόφραξης, όπως κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, εναλλαγές στις κενώσεις και αιμορραγία από το πεπτικό σωλήνα^{2,3}.

Καρκινοειδείς όγκοι που εξορμώνται από άλλες περιοχές εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα ή έχουν δώσει μεταστάσεις (π.χ. ήπαρ, πνεύμονα, πάγκρεας) παράγουν ορμόνες που δεν καταστρέφονται στο ήπαρ και έτσι προκαλείται το καρκινοειδές σύνδρομο. Η πιθανότητα να αναπτύξουν κάποια ορμονική δραστηριότητα εξαρτάται και από το σημείο εντόπισης. Πιο συγκεκριμένα, ενδοκρινικά δραστήριοι είναι συνήθως οι ΚΟ που προέρχονται από τον ειλεό και το εγγύς παχύ έντερο.

Η διάκριση μεταξύ ενεργών και ανενεργών ΚΟ είναι σημαντική διότι οι ανενεργοί έχουν και διαφορετική κλινική εικόνα, διάγνωση και αντιμετώπιση από τους ενεργούς. Πιο συγκεκριμένα, οι ανενεργοί ΚΟ μπορούν να εντοπιστούν με αγγειογραφία, CT ή MRI, βαριούχο υποκλυσμό, γαστροσκόπηση, κολονοσκόπηση. Η δε επιβεβαίωση θα γίνει ιστολογικά, μετά από βιοψία. Στους όγκους με μεταστάσεις το σπινθηρογράφημα υποδοχών σωματοστατίνης θέτει σε ποσοστό 96% την διάγνωση⁶.

Καρκινοειδές Σύνδρομο (ΚΣ)

Το καρκινοειδές σύνδρομο αναπτύσσεται σε ασθενείς με ενδοκρινικά δραστήριοι καρκινοειδείς όγκους και έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Οφείλεται στην υπερέκκριση της σεροτονίνης και στην αδυναμία του ήπατος να τη μεταβολίσει. Πάνω από το 90% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται όταν ήδη έχουν αναπτυχθεί μεταστάσεις στο ήπαρ, το οποίο αδυνατεί να απενεργοποιήσει τις εκκρινόμενες ουσίες από τους ΚΟ. Έτσι ουσίες σαν τη σεροτονίνη διοχετεύονται στη συστηματική κυκλοφορία σε μεγάλες ποσότητες. Βέβαια στην ανάπτυξη του ΚΣ συμβάλλουν και άλλες ουσίες όπως η βραδυκινίνη, ισταμίνη, γαστρίνη, σωματοστατίνη και προσταγλανδίνες⁴.

Το καρκινοειδές σύνδρομο χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθη, από υπερπαραγωγή της σεροτονίνης και συνεπώς την αυξημένη απέκκριση του κυριότερου μεταβολίτη της, του 5-υδροξυλο-ινδολοξικού οξέος (5-HIAA) στα ούρα. Η σεροτονίνη σχηματίζεται από την τρυπτοφάνη των τροφών. Φυσιολογικά λιγότερο από 1% της τρυπτοφάνης των τροφών μετατρέπεται σε σεροτονίνη ενώ μπορεί να προσεγγίσει και το 60% στις περιπτώσεις ατόμων με καρκινοειδές σύνδρομο. Η τρυπτοφάνη μέσω της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης μετατρέπεται σε υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP), η οποία μέσω της αποκαρβοξυλάσης του αρωματικού L-αμινοξέος μετατρέπεται σε σεροτονίνη (5-HT).

Το ΚΣ διακρίνεται σε τυπικό και άτυπο. Στο τυπικό ΚΣ, η τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε υδροξυτρυπτοφάνη (5HTP) και άμεσα σε σεροτονίνη (5HT), η οποία αποθηκεύεται στα κύτταρα του όγκου είτε εκκρίνεται στην κυκλοφορία. Στο αγγειακό σύστημα, το μεγαλύτερο ποσοστό της σεροτονίνης αποθηκεύεται στα αιμοπετάλια και ένα μικρότερο ποσοστό παραμένει ελεύθερο. Το δεύτερο είναι το βιολογικώς ενεργό και προκαλεί την συμπτωματολογία του συνδρόμου. Η σεροτονίνη μετατρέπεται σε 5-υδροξυλο-ινδολοξικό οξύ μέσω της μονοαμινοοξειδάσης (για καρκινοειδή από το πρόσθιο έντερο) ή της διαμονοοξειδάσης (για καρκινοειδή από το μέσο έντερο)^{4,5}.

Στην άτυπη μορφή του ΚΣ ιδίως στους καρκινοειδείς όγκους του στομάχου οι οποίοι δεν διαθέτουν την αποκαρβοξυλάση των αρωματικών L-αμινοξέων η 5-HTP είναι αυξημένη στη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση της σεροτονίνης στο αίμα είναι φυσιολογική, αλλά στα ούρα μπορεί να είναι αυξημένη διότι τα κύτταρα των νεφρών περιέχουν την αποκαρβοξυλάση των αρωματικών L-αμινοξέων. Αντίθετα το 5-HIAA είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια⁴.

Η σεροτονίνη προκαλεί αυξημένη εντερική έκκριση-

κινητικότητα δρώντας στους λείους εντερικούς μύες, μειωμένη εντερική απορροφητικότητα και ινωδογένεση. Επίσης η σεροτονίνη μαζί με την ισταμίνη είναι υπεύθυνες για τις εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα, την ενδοκοιλιακή ινωμάτωση και τη νόσο του Peyronie

Όσο για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές των ΚΟ και του ΚΣ, ο μηχανισμός ανάπτυξής τους δεν είναι απολύτως σαφής και αυτές αφορούν τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες^{6,7,8}. Βέβαια η σημασία της σεροτονίνης στην ανάπτυξή τους είναι πολύ σημαντική, με την ενεργοποίηση των 5HT₃ υποδοχέων στο ενδοκάρδιο. Το συνηθέστερο και πιο σύντομα εμφανιζόμενο σύμπτωμα είναι το υποδόριο ερύθημα (cutaneous flushing), κυρίως στο πρόσωπο, τράχηλο και στους ώμους. Το 90% των ασθενών με ΚΟ εμφανίζουν το ερύθημα, το οποίο εκδηλώνεται συνήθως μετά από κατανάλωση οινοπνεύματος, καφέ, ζεστών ποτών, συγκεκριμένων φαγητών (σοκολάτα, καρύδια), φαρμάκων ή μετά από έντονο συναισθηματική φόρτιση. Το ερύθημα προκαλείται από την αγγειοδιασταλτική δράση της ισταμίνης και βραδυκινίνης, ουσιών που εκκρίνονται από τους ΚΟ. Διαρκεί λίγα λεπτά και μπορεί να εμφανισθεί πολλές φορές την ημέρα. Το ερύθημα, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου μπορεί να διαφέρει. Οι ΚΟ του προσθίου εντέρου και ιδιαίτερα οι πνευμονικοί, έχουν ένα υποκύανο-ερυθρωπό ερύθημα που διαρκεί περισσότερο από το ζωηρό-ερυθρό ερύθημα του μέσου εντέρου^{5,6}.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι οι διάρροιες (70%) και ο έντονος κοιλιακός πόνος (40%). Σε μερικές περιπτώσεις ασθενών αυτά τα συμπτώματα αποτελούν εκδηλώσεις του συνδρόμου δυσαπορρόφησης, το οποίο συχνά έχει ήδη αναπτυχθεί. Επίσης η κλινική εικόνα του ΚΣ μπορεί να χαρακτηρίζεται από συρίττουσα αναπνοή /δύσπνοια (15%) μειωμένο libido (ίμερο) και διαταραχές στύσης. Λιγότερο συχνά αναπτύσσεται πελάγρα (5%) λόγω καταστροφής της τραυποφάνης από τον όγκο, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή νικοτινικού οξέος^{2,4,5}.

Η πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση του ΚΣ είναι η καρκινοειδής κρίση. Στους γαστρικούς ΚΟ με έντονη κλινική εικόνα ή σε ΚΟ με πολύ αυξημένο 5-HIAA παρουσιάζεται πολύ έντονο ερύθημα, διάρροια με κοιλιακό άλγος και καρδιακές εκδηλώσεις, όπως διαταραχές ρυθμού και αρτηριακής πίεσης και μπορεί να επέλθει και θάνατος εάν δεν αντιμετωπισθεί καταλλήλως.

Διάγνωση

Η διάγνωση των γαστροεντεροπαγκρεατικών όγκων στηρίζεται στα κλινικά συμπτώματα, στη συγκέντρωση των ορμονών, στην ακτινολογική και σπινθηρογραφική απεικόνιση με την τελική ιστολογική επιβεβαίωση.

Πρόκληση ερυθρήματος, μπορεί να προκαλέσουν και άλλα αίτια π.χ.: συστηματική μαστοκύτωση, χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία, εμμηνόπαυση, υπερθυρεοειδισμός, βίπωμα, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, χλωροπροπαμίδη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου κ.α. Κανένα όμως από τα προηγούμενα αίτια δεν προκαλεί αύξηση του 5-HIAA.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση για τη διάγνωση είναι ο υπολογισμός του 5-υδροξυ-ινδολεξικού οξέος (5-HIAA) στα ούρα 24ώρου. Το 5-HIAA είναι μεταβολίτης της σεροτονίνης, η φυσιολογική τιμή του είναι <10 mg/ημερησίως και στους ασθενείς με ΚΣ αυτή η τιμή είναι >50 mg/ημ. Η εξέταση του 5-HIAA έχει 73% ευαισθησία και 100% ειδικότητα για το ΚΣ. Επίσης γίνεται μέτρηση επιπέδων σεροτονίνης στο πλάσμα του αίματος και στα αιμοπετάλια. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να δώσουν ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα².

Στη πρώτη περίπτωση περιλαμβάνονται τροφές που περιέχουν σεροτονίνη (μπανάνες, ντομάτες, αβοκάντο, δαμάσκηνα, ανανάδες, μελιτζάνες κ.α.) και αντιβιοτικά σιρόπια τα οποία περιέχουν γουαϊφενεσίδη. Στη δεύτερη περίπτωση περιλαμβάνονται φάρμακα όπως η ασπιρίνη, οι φαινοθειαζίδες και η L-Dopa².

Η αξονική και μαγνητική τομογραφία μπορούν να καταδείξουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στην κοιλιά όπως επίσης όγκους μεσοθωρακίου και πνεύμονα. Επίσης προβαίνουμε σε βρογχοσκόπηση, γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση. Γίνεται ακόμα έλεγχος λειτουργίας θυρεοειδούς αδένα, παραθυρεοειδών, μέτρηση καλσιτονίνης, προλακτίνης, α-εμβρυικής πρωτεΐνης και καρκινοεμβρυικού αντιγόνου⁵.

Η παρουσία λειτουργικών υποδοχέων σωματοστατίνης έχει διάφορες κλινικές εφαρμογές μεταξύ των οποίων είναι και η ανίχνευση των όγκων και των μεταστάσεων. Το σπινθηρογράφημα με το ανάλογο της σωματοστατίνης το οκτρεοτίδιο DTPA σεσημασμένο με το ραδιενεργό νουκλεοτίδιο¹¹¹In (octreoscan), δίνει πληροφορίες για τον πρωτοπαθή όγκο και τυχόν δευτεροπαθείς εντοπίσεις με την προϋπόθεση να υπάρχουν υποδοχείς σωματοστατίνης^{3,7}. Το ¹¹¹In που είναι συνδεδεμένο με την φαινυλαλανίνη του τελικού άκρου της οκτρεοτίδης, δίδεται ενδοφλεβίως και την επομένη ημέρα ο ασθενής εξετάζεται με γ-camera όπου μπορεί να προσδιορισθεί η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Η ακρίβεια του φτάνει το 90% και χρησιμοποιείται και για σταδιοποίηση. Θετικό σπινθηρογράφημα αντανάκλα την αυξημένη παρουσία υποδοχέων σωματοστατίνης και όχι την κακοήθεια της νόσου.

Αυξημένο ποσοστό υποδοχέων σωματοστατίνης, ανευρίσκονται στους όγκους που έχουν εμβρυολογική προέλευση από την νευρική ακρολοφία όπως παραγαγγλίωμα, νευροβλάστομα, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύτωμα, νεοπλάσματα υποφύσεως, ενδοκρινικά νεοπλάσματα πνεύμονα, μηνιγγιώματα, καρκίνωμα μαστού επίσης στα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα) και ακόμη υπάρχει πρόσληψη σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση λεμφοκυττάρων (υποξείες φλεγμονές).

Στην Αμερική, είναι διαθέσιμο ένα ανάλογο σωματοστατίνης, το συνθετικό πεπτίδιο βαπρεοτίδη, σεσημασμένο με ⁹⁹τεχνήτιο που ονομάζεται Neotect (ή P829) που φαίνεται να είναι επιλεκτικό στον υποδοχέα 5 της σωματοστατίνης και προσλαμβάνεται ευχερώς από τους πιο κακοήθεις όγκους. Είναι δυνατόν να ληφθούν απεικονίσεις τέσσερις ώρες μετά την χορή-

γηση της αναγκαίας δόσης, που είναι πλεονέκτημα όσον αφορά το χρόνο λήψεως των αποτελεσμάτων συγκριτικά με την ^{111}In οκτρεοτρίδη.

Το σπινθηρογράφημα με ^{131}I -MIBG (^{131}I -μεταιωδολο-βενζυλ-γουανιδίνη) είναι ειδικό στο να εντοπίζει και να επιβεβαιώνει την παρουσία του φαιοχρωμοκυττώματος και του νευροβλαστώματος, αλλά έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στην ανίχνευση και στη θεραπεία των καρκινοειδών όγκων.

Η διάγνωση ιστολογικά στηρίζεται στην αντίδραση με την χρώση αργύρου δηλαδή εάν προσλαμβάνουν ή όχι άργυρο (αργυρόφιλοι ή αργυρόφοβοι). Σήμερα χρησιμοποιείται ή ανοσοϊστοχημεία με εντόπιση χρωμογραφινών (A,B,C), της ειδικής νευρικής ενολάσης και της συναπτοφυσίνης. Κυρίως χρησιμοποιείται η χρωμογραφίνη A, ή οποία ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες όπως η χρωμογραφίνη B και σεκρετογραφίνη II. Σε συνδυασμό με το 5-HIAA των ούρων 24ώρου είναι αρκετά για τη διάγνωση των ΚΟ του μέσου εντέρου^{4,5} καθώς και δοκιμασίες πρόκλησης ερυθήματος με τη χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, κατεχολαμινών πενταγαστρίνης ή αλκοόλης⁵.

Η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου και η έκταση της νόσου είναι απαραίτητη για την επιλογή της θεραπείας και την πρόγνωση. Επειδή τα συμπτώματα είναι αόριστα και ασαφή η διάγνωση σε μεγάλο ποσοστό καθυστερεί από 2 μέχρι 20 χρόνια². Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την βιοψία.

Θεραπεία

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρκινοειδούς συνδρόμου, μπορεί να απαιτήσει περισσότερες από μία προσεγγίσεις. Επειδή σχεδόν όλοι οι ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο εμφανίζουν μεταστατική νόσο, γίνεται χειρουργική αφαίρεση του όγκου και των επιχωρίων λεμφαδένων αλλά η εκτομή μόνον, σπάνια θεραπεύει.

Γίνεται συμπτωματική θεραπεία της δύσπνοιας με βρογχοδιασταλτικά, της διάρροιας με λοπεραμίδη (Imodium), της καρδιακής ανεπάρκειας με διουρητικά, του ερυθήματος με φαινοθειαζίδες ή H_2 -αναστολέων, της πελάγρας με νικοτινικό οξύ (Νιασίνη). Ακόμα δίδονται ενζυμικοί αναστολείς της μετατροπής της 5-HTP σε σεροτονίνη όπως η φαινοξυβενζαμίνη και η μεθυλντόπα (Aldomet) και γενικά αποφυγή όλων των παραγόντων που προκαλούν την έναρξη των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα στη περίπτωση της ύπαρξης μεταστάσεων⁹.

Άλλη προσέγγιση είναι η αναστολή έκκρισης των ορμονών από τα καρκινοειδή κύτταρα. Επειδή η μέση διάρκεια ζωής της φυσικής ορμόνης σωματοστατίνης είναι λίγα λεπτά και η ανασταλτική της δράσης έχει μεγάλο φάσμα είναι εμπόδιο για να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκινοειδών όγκων. Έτσι δημιουργήθηκαν τα ανάλογα της σωματοστατίνης, τα οποία δρουν στους πέντε υποδοχείς της σωματοστατίνης (κυρίως στους 2 και 5) που υπάρχουν σε αυτούς τους όγκους.

Οκτρεοτρίδη (octreotide): Ένας δραστικός αναστολέας της έκκρισης ορμονών από τα καρκινοειδή κύτταρα (θεραπεία εκλογής για διάρροια και ερύ-

θημα), ήταν το πρώτο ανάλογο που δημιουργήθηκε. Έχει μέση ημιπερίοδο ζωής περί τις δύο ώρες και δραστικά επίπεδα περί τις 8 ώρες. Δίδεται υποδόρια σε δόση 50-100 μg δύο ή τρεις φορές ημερησίως με υψίστη δόση 1500 μg . Η δράση της συνίσταται στην αναστολή της απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης της υποφύσεως¹¹.

Η οκτρεοτρίδη επίσης καταστέλλει την έκκριση της σεροτονίνης, την ενδοκρινική έκκριση του παγκρέατος, του στομάχου και του εντέρου. Σε μεγάλη δόση μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση. Έχει αντιαγγειογενετικό μηχανισμό δράσης σε μη κλινικά μοντέλα, προφανώς δεσμεύοντας την δράση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Ακόμα επιβραδύνει τον χρόνο της γαστροεγερτικής διάβασης ρυθμίζοντας την μεταφορά τού υδάτος και των ηλεκτρολυτών. Η οκτρεοτρίδη βελτιώνει την εικόνα σε >80% των ασθενών και μειώνει στο 70% αυτών την αποβολή 5-HIAA κατά 50%².

Οι παρενέργειες είναι λίγες, όπως, λιθίαση, υπεργλυκαιμία και υπασβεστιαϊμία. Από το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν ανωμαλίες στο ΗΚΓ όπως παράταση του QT, αρρυθμίες, βραδυκαρδία, υπέρταση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Από το ΚΝΣ, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, (18%) κατάθλιψη, εμβοές. Από το ενδοκρινικό, υπογοναδισμός, διαταραχές εμμηνορροσίας.

Λανρεοτρίδη (lanreotide): Είναι το δεύτερο ανάλογο της σωματοστατίνης και προσφάτως κυκλοφόρησε και η βαπρεοτρίδη.

Επί πλέον έχει επιτευχθεί η κυκλοφορία, σε μορφή βραδείας αποδέσμευσης και των δύο αυτών αναλόγων και η θεραπεία γίνεται 1 φορά μηνιαίως. Η οκτρεοτρίδη-LAR (octreotide long-acting release) 10-30 mg i.m κάθε 4 εβδομάδες και λανρεοτρίδη-PR (lanreotide-prolonged release). Τα ανάλογα χορηγούμενα σε μηνιαία βάση, βελτιώνουν κατά πολύ την ζωή των ασθενών, οι οποίοι θα πρέπει κατ' αρχάς να σταθεροποιηθούν με οκτρεοτρίδη για διάστημα 10-28 ημερών πριν από την μετάβαση σε ανάλογα βραδείας αποδέσμευσης. Ύφεση εμφανίζεται σε ποσοστό 30%-70%. Σε καταστάσεις stress (αναισθησία, χειρουργικές επεμβάσεις) θα πρέπει ο ασθενής εκτός από το ανάλογο της σωματοστατίνης, να λαμβάνει επιπλέον οκτρεοτρίδη (ταχείας δράσεως) με ενδοφλέβια χορήγηση 12 ώρες, κατά την διάρκεια της επέμβασης και 48 ώρες ακολούθως (50 $\mu\text{g}/\text{h}$)⁴.

Ιντερφερόνη-α: Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ή μόνη της ή σε συνδυασμό με τα ανάλογα της σωματοστατίνης, σε ασθενείς που δεν έχουν καλή ανταπόκριση στα ανάλογα. Ενεργοποιεί τα Τ-φονικά κύτταρα και ρυθμίζει την ορμονική λειτουργία, την κλινική συμπτωματολογία και την αύξηση του όγκου. Χορηγείται σε δόση 3-9 MU 3-7 φορές/εβδ¹⁰.

Στοχευόμενη Ραδιοϊσοτοπική θεραπεία: Υπάρχει ομόφωνη αποδοχή πως η αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων έχει πολλαπλή προσέγγιση. Η στοχευόμενη ραδιοϊσοτοπική θεραπεία προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα συγκρινόμενη με την συμβατική θεραπεία. Η εκλεκτική επιλογή των όγκων μηδενίζει την δυνητικά τοξικότητα των υγιών ιστών. Ακόμα η στοχευόμενη θεραπεία είναι καλύτερα ανεκτή και επιτρέπει υψηλή

απορροφητικότητα της ακτινοβολίας συγκριτικά με την έξωθεν χορηγούμενη ακτινοβολία¹¹. Αυτή η θεραπεία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμπτώματα στους οποίους η επέμβαση είναι αδύνατος ή έχουν μεταστατική νόσο^{11,12,13}. Η αρχή της θεραπείας συνίσταται στην αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊσότοπου κατά την σκιαγράφηση.

Χορήγησης υψηλών δόσεων από ¹¹¹In-DTPA, octreotide σε ασθενείς με μεταστατική νόσο ήταν ενθαρρυντικά αλλά μερική ύφεσης ήταν ασυνήθης. Πλήρης και μερική ύφεση σε ποσοστό 10%-30% έχει επιτευχθεί με το ραδιοϊσότοπο Υτριο (⁹⁰Y-DOTA, Tyr3 octreotide) {OctreoTher}^{12,13}.

Ακόμα πιο πρόσφατα χρησιμοποιείται και το ραδιοϊσότοπο Λουτέλιο (¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3 Octreotate) το οποίο έχει υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα 2 και φαίνεται να έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα στους μικρούς όγκους. Χρησιμοποιώντας αμφότερα τα ραδιοϊσότοπα, πρώτα χορηγώντας ⁹⁰Y και μετά ¹⁷⁷Lu υπάρχει μεγαλύτερη ανταπόκριση των όγκων που φέρουν μικρές και μεγάλες βλάβες^{14,15}. Η βελτίωση της κακοήθειας είναι ανάλογα συνδεδεμένη με το υψηλό ποσοστό σύνδεσης των υποδοχέων σωματοστατίνης στο σπινθηρογράφημα, με την μικρή ηπατική μετάσταση και με τον υψηλό δείκτη Karnofsky^{15,16}. Αντένδειξη αποτελούν η κύηση, η γαλουχία, η μυελοκαταστολή, η νεφρική ανεπάρκεια. Πάντως η διάρκεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης για τα δύο ραδιοϊσότοπα είναι περισσότερο από δύο έτη¹⁶.

Εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας: Συνήθως μαζί με χημειοθεραπεία με dacarbazine, doxorubicin, 5-FU, methotrexate, streptozotocin η οποία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μεταστάσεων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός, πλατίνης, ανθρακυκλίνης 5-φλουορουρακίλης και στρεπτοκίνης^{4,5}.

Τέλος, συνιστάται και μεταμόσχευση ήπατος, ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα, όπου η μεταστατική νόσος είναι περιορισμένη εντός του ήπατος⁴.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται από την εντόπιση. Την καλύτερη έχουν οι όγκοι με εντόπιση στο ορθό (5ετής επιβίωση-87%) και ακολουθούν όλοι οι υπόλοιποι με περίπου 75%. Συνήθως η επιβίωση κυμαίνεται από 5-8 χρόνια, ενώ αν υπάρχουν μεταστάσεις περίπου 3 χρόνια⁴.

ABSTRACT

Carcinoid tumors. Brief review.

TH.B. LOUFA, P. KAGMAKIS, M. MATALIOTAKIS, E.P. KAGMAKIS, M.J. HADJIYANNAKIS

The authors prescribe briefly the carcinoid tumors with special attention to newer methods on diagnosis and therapeutic approaches with are presented at the concerning bibliography.

Key words: carcinoid tumors-diagnosis-therapeutic approaches.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M. I. Χατζηγιαννάκης. Θεραπεία Νεοπλασμάτων. (Λευχαιμίες, Λεμφώματα, Συμπαγείς όγκοι). Έκδοση Β'. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα. 1996. Σελ. 116-117.
2. Σ. Α. Ράπτης. Γαστρεντερικές ορμόνες και ενδοκρινικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος. Εσωτερική Παθολογία. Επιστημονικές εκδόσεις "Γρ. Κ. Παρισιάνος" Αθήνα 1998 σελ. 2128-2139.
3. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des Dunndarms. Frankf Z Pathol 1907; 1: 425-429
4. Robert T. Jensen. Endocrine tumors of the GI tract and pancreas. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005 Vol II; pp 2220-2226.
5. St. R.T., Jensen, G. M. Doherty. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: "Cancer Principles and Practice of Oncology" 7th Edition. V. T. De Vita, S Hellman A. Rosenberg. Ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2005 pp 1559-1574
6. David J Fox and Rajdeep S. Khattar. Carcinoid Heart Disease: Presentation, diagnosis and management. Heart 2004; 90:1224-1228.
7. Heidi M. Connolly, Hartzell V. Schaff, Charles J. Mullany et al; Carcinoid Heart Disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. Circulation 2002;106;51-56
8. Heidi M. Connolly, Hartzell V. Schaff, Charles J. Mullany et al; Surgical management of left-sided carcinoid heart disease. Circulation 2001;104;36-40
9. J. K. Ramage JK, A H G Davies, J Ardill, N Bax et al; Guidelines for the management of gastroenteropathic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. Gut 2005; 54(Suppl IV): iv1-iv16
10. Frahk M, Klose KJ, Wied M, et al.: Combination therapy with octreotide and alpha-interferon; effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. Am J Gastroenterol 94(5): 1381-7 1999
11. V J Lewington. Targeted radioclide therapy for neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer (2003) 10 497-501
12. Weiner Ronald E, Thakur Mathew. Radiolabeled Peptides in Oncology: Role in Diagnosis and Treatment. BioDrus. Volume 19(3):2005 p 145-163
13. De Jong M, Breeman WA, Valkeme D et al. Combination radionuclide therapy using 177-Lu and 90-Y-labeled somatostatin analogs. J. Nucl Med 2005 46, 136s-7s
14. G .A. Kaltas, D. Papadogias, P. Makras and A B Grossman. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. Endocrine-Related Cancer 2005:12 (4) 683-699
15. Dik J. Kwekkboom, Jaap J. Teunissen, Willem H. et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3] octeotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol, Vol 23, No 12 (Apr 20) 2005: pp 2754-2762
16. Dik J. Kwekkeboom, MD, Jan Mueller-Brand, MD, Giovanni Paganelli, MD et al. Overview of Results of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 3 Radiolabeled Somatostatin Analogs. J Nucl Med Vol. 45. No 11. November 2004