

10ο Πειραιϊκό Ογκολογικό Συνέδριο

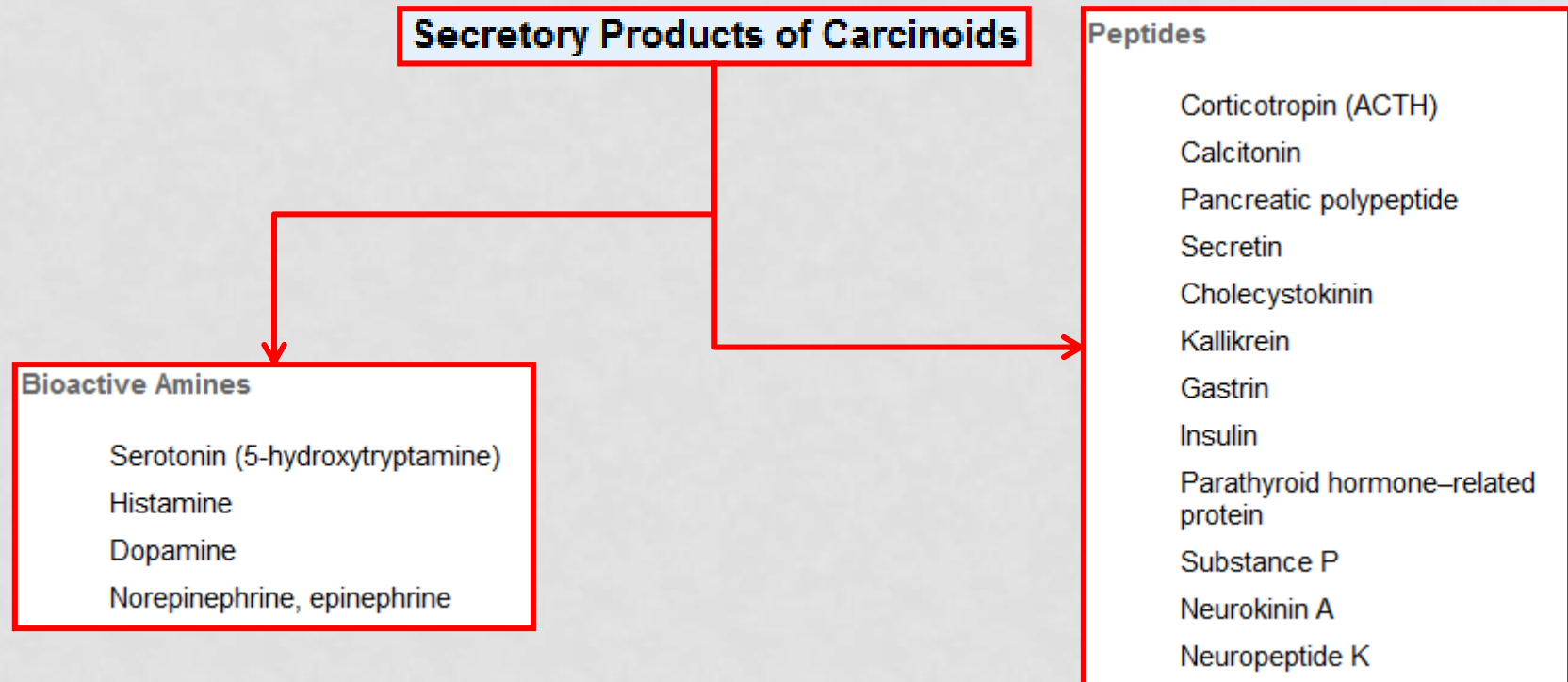
ΓΑΣΤΡΙΚΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Γεώργιος Κουνάδης

**Γαστρεντερολόγος
Πανεπιστημιακός Υπότροφος - Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- ❖ Οι **νευροενδοκρινείς όγκοι** προέρχονται από κύτταρα του νευροενδοκρινούς συστήματος
- ❖ Χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να συνθέτουν και να εκκρίνουν *πεπτίδια και βιοενεργείς αμίνες*



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- ❖ Οι νευροενδοκρινείς όγκοι ταξινομούνται με βάση την ανατομική τους θέση.
- ❖ Εμφανίζονται πιο συχνά στο λεπτό έντερο (καρκινοειδείς όγκοι) καθώς και στο
 - πάγκρεας,
 - πνεύμονες,
 - θύμο αδένα,
 - θυροειδή ,
 - παραθυροειδείς αδένες,
 - ωοθήκες &
 - νευρικό σύστημα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- ❖ Οι νευροενδοκρινείς όγκοι ταξινομούνται με βάση το “**World Health Organization**”:
 - well-differentiated neuroendocrine tumours, further subdivided into tumors with benign and those with uncertain behavior
 - well-differentiated (low grade) neuroendocrine carcinomas with low-grade malignant behavior
 - poorly differentiated (high grade) neuroendocrine carcinomas, which are the large cell neuroendocrine and small cell carcinomas

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

❖ Η μιτωτική δραστηριότητα (“**Grading**”) καθορίζεται:

G	Mitotic count (per 10 HPF)	Ki-67 index (%)
GX	Grade cannot be assessed	
G1	< 2	< 3%
G2	2 to 20	3% - 20%
G3	> 20	> 20%

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

- ❖ Οι πιο συχνοί νευροενδοκρινείς όγκοι είναι οι καρκινοειδείς
- ❖ Εμφανίζονται πιο συχνά στο **πεπτικό σύστημα 67%** και στο **αναπνευστικό 25%**,
*Ενώ σε ένα **μικρό ποσοστό 8%** σε ωοθήκες, χοληδόχος κύστη, θύμος αδένας, ήπαρ, μαστό*
- ❖ Η πιο συχνή εντόπιση στο πεπτικό σύστημα είναι στον ειλεό – 17%
- ❖ Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι δύσκολο να καθοριστεί, καθώς στην πλειοψηφία τους είναι **ασυμπτωματικοί όγκοι**
- ❖ Υπολογίζονται σε 2.5 ανά 100K τον χρόνο

“ΓΑΣΤΡΙΚΑ ΝΕΥΡΟΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Παρατηρείται αύξηση στην συχνότητα των γαστρικών νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων
- ❖ 2,4%εως 8,7%των πεπτικών νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων
- ❖ Οι πιο συχνοί όγκοι είναι αυτοί που προέρχονται από ECL κύτταρα που παράγουν ισταμίνη στο σώμα και θόλο του στομάχου.
- ❖ Ακολουθούν οι «G cell» όγκοι του άντρου που παράγουν γαστρίνη

Chapter 31 Gastrointestinal Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome

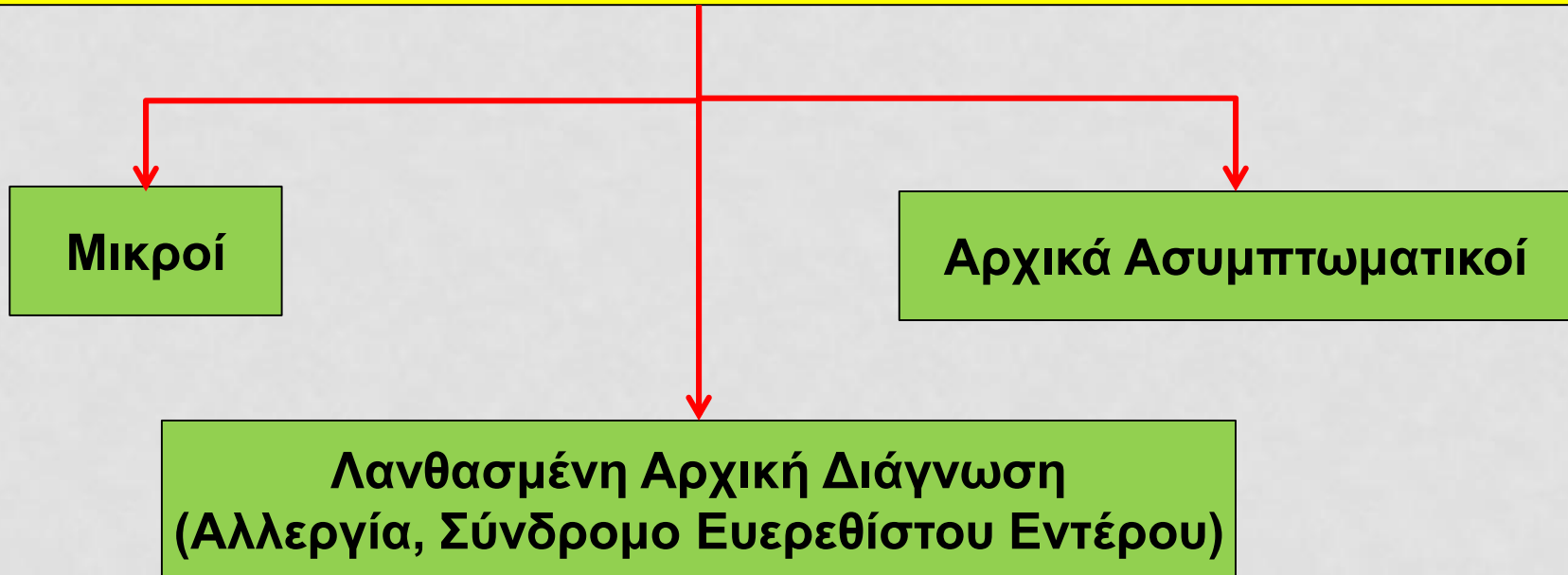
Table 31-2 Types of Gastric Carcinoid Tumors

PARAMETER	TYPE I	TYPE II	TYPE III
Relative frequency (%)	80	≈6	≈14
Gender	F > M	F = M	M > F
Cell of origin	ECL	ECL	EC (usually)
Number of tumors	One or more	One or more	One
Size of tumors	Small (<1 cm)	Small (<1 cm)	Large (>2 cm)
Underlying gastric histology	AMAG	Hypertrophic gastropathy	Normal, nonspecific
Antral G cell hyperplasia	Present	Absent	Absent
Hypergastrinemia	Present	Present	Absent
ECL cell hyperplasia	Present	Present	Absent
Treatment	<1 cm, endoscopic removal; 1-2 cm, endoscopic or surgical removal; >2 cm, surgical removal	<1 cm, endoscopic removal; 1-2 cm, endoscopic or surgical removal; >2 cm, surgical removal	Surgery with removal of regional lymph nodes
Metastases to liver, lymph nodes	Rare	Uncommon	Common
Survival	Excellent	Excellent	Variable

AMAG, autoimmune metaplastic atrophic gastritis (see Chapter 51); EC, enterochromaffin; ECL, enterochromaffin-like.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Η πρώιμη διάγνωση τους συνήθως καθυστερεί καθώς τις περισσότερες φορές οι καρκινοειδείς όγκοι είναι:



ΝΕΥΡΟΕΝΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι μπορούν να δώσουν συμπτώματα:

Με τη μορφή καρκινοειδούς συνδρόμου

Το καρκινοειδές σύνδρομο σχετίζεται με μεταστατικούς όγκους
(τελικό ειλεό και εγγύς κόλον)

Οι καρκινοειδείς όγκοι που προέρχονται από στομάχο,
δωδεκαδάκτυλο, βρόγχους, ορθό,

σπανίως δίνουν συμπτώματα καρκινοειδούς συνδρόμου

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι μπορούν να δώσουν συμπτώματα:

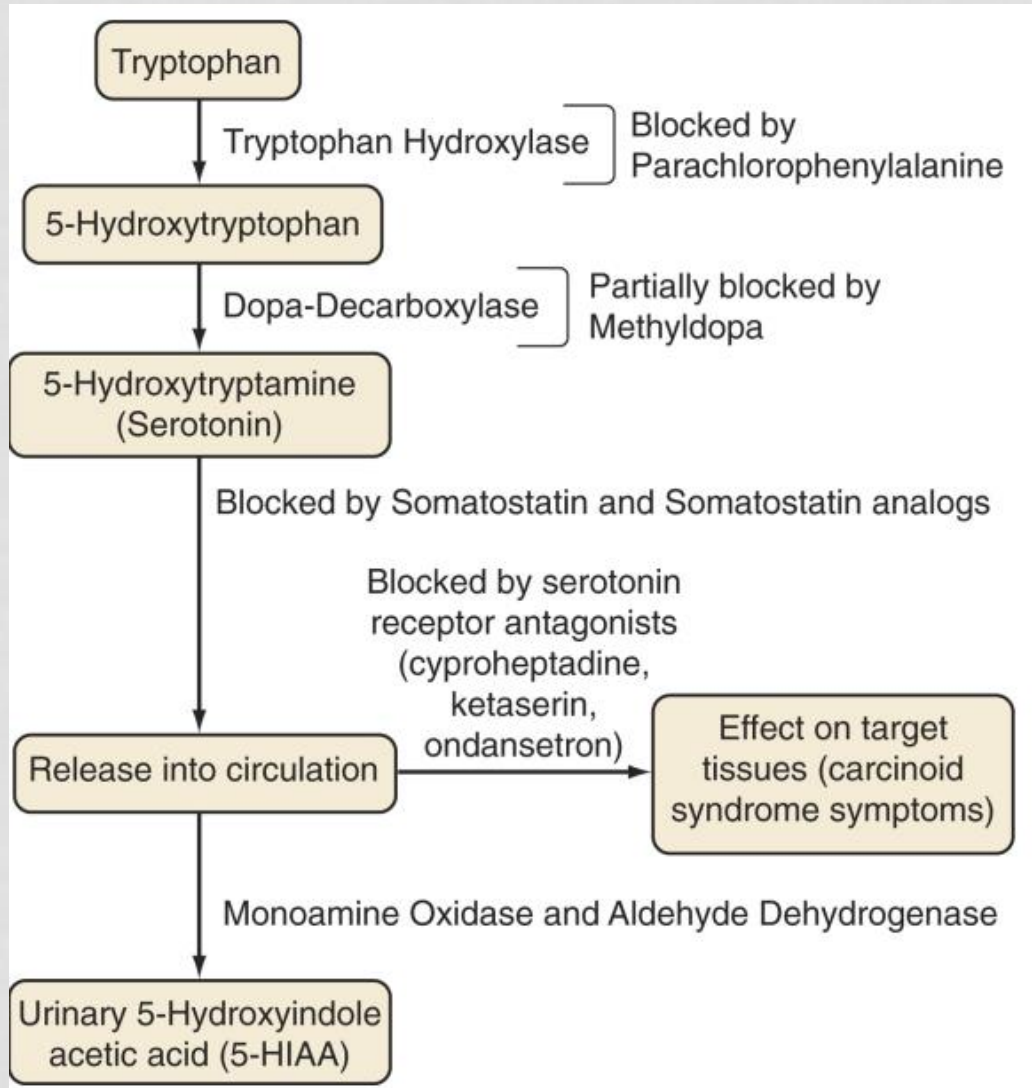
Συμπτώματα που σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου (κοιλιακό άλγος, απόφραξη του εντέρου, αιμορραγία πεπτικού, διάτρηση, ισχαιμία του εντέρου, αιμόπτυση σε καρκινοειδείς του πνεύμονα)

Μεταστατικοί όγκοι στο ήπαρ προκαλούν ηπατομεγαλία, άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, πρόωρο κορεσμό

ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- ❖ Οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν το κλασσικό ή άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο
- ❖ Το **κλασσικό καρκινοειδές σύνδρομο** είναι σχετικά σπάνιο στους ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους σε **ποσοστό 10-15%**
- ❖ Το **φάσμα των συμπτωμάτων** στο καρκινοειδές σύνδρομο είναι αποτέλεσμα των παραγόντων που εκκρίνονται από κάθε όγκο
 - Οι όγκοι του στομάχου εκκρίνουν κυρίως ισταμίνη, ενώ εκείνοι του λεπτού εντέρου σεροτονίνη

ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ



ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

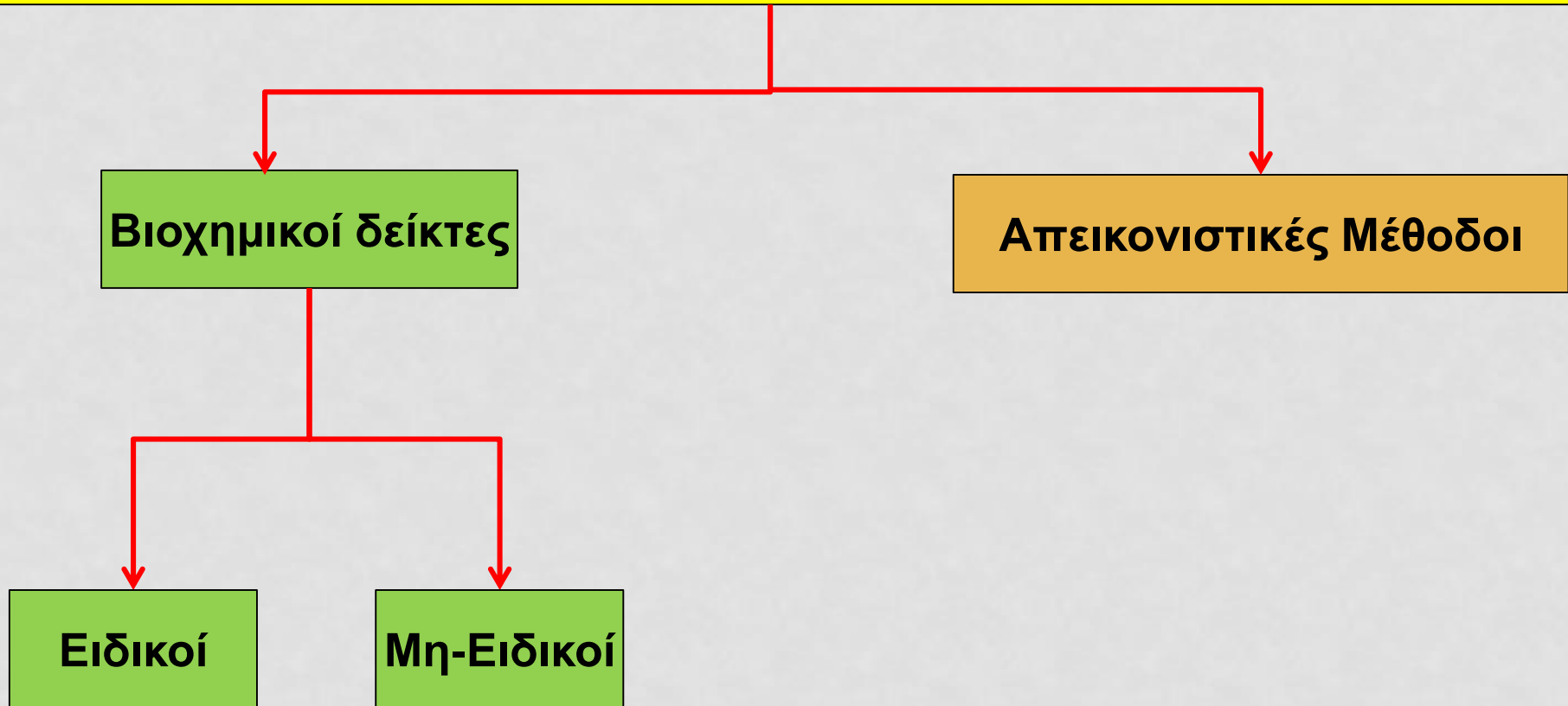
- ❖ Μερικοί καρκινοειδείς όγκοι προκαλούν άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο λόγω έλλειψης του ενζύμου **L-Dopa Decarboxylase**
- ❖ Σε αυτούς τους ασθενείς **τα επίπεδα σεροτονίνης** στο πλάσμα είναι φυσιολογικά,
ενώ τα επίπεδα στα ούρα είναι αυξημένα

ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- ❖ Το κλασσικό καρκινοειδές σύνδρομο χαρακτηρίζεται από
 - ❖ “flushing”,
 - ❖ διάρροια,
 - ❖ βρογχόσπασμο,
 - ❖ “pellagra-like” δερματικές βλάβες &
 - ❖ δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για την διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων και του
καρκινοειδούς συνδρόμου χρησιμοποιούμε



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Ειδικοί Βιοχημικοί δείκτες

“Urinary Excretion of 5-HIAA”

- Το τελικό προϊόν της διάσπασης της σεροτονίνης 5-HIAA αποβάλλεται από τους νεφρούς και μπορεί να μετρηθεί μετά από 24ωρη συλλογή ούρων
- Η 24ωρη συλλογή ούρων έχει ευαισθησία και ειδικότητα >90% σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο
- Η ευαισθησία είναι μικρότερη σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους χωρίς καρκινοειδές σύνδρομο
- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μετά από κατανάλωση φαγητών ή φαρμάκων που περιέχουν σεροτονίνη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Ειδικό Βιοχημικό δείκτης

- Είναι η πιο ειδική εξέταση σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους (λεπτού εντέρου, σκωληκοειδούς απόφυσης, ανιόντος κόλον) που εκκρίνουν υψηλά επίπεδα σεροτονίνης
- Καρκινοειδείς όγκοι (στομάχου, βρόγχων, ορθού) σπανίως εκκρίνουν σεροτονίνη.

Αυτοί οι όγκοι εκκρίνουν “5-hydroxytryptophan” και ισταμίνη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Ειδικοί Βιοχημικοί δείκτες

➤ “Urinary Excretion of serotonin”

- Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καρκινοειδείς όγκους (στομάχου, βρόγχων, ορθού) που λόγω έλλειψης ενζύμου

“DOPA decarboxylase” δεν μπορούν να μετατρέψουν την
“5-hydroxytryptophan” σε σεροτονίνη

➤ “Blood Serotonin Concentration”

- Η εξέταση αυτή είναι χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας και δεν προτείνεται ως εξέταση εκλογής για την διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Μη-Ειδικοί Βιοχημικοί δείκτες

➤ “Granins”

- Chromogranin-A
- Chromogranin-B
- Secretogranin II, III, IV, V, VI
- Λόγω χαμηλής ειδικότητας δεν προτείνεται μόνο η χρήση του “CgA” σαν τέστ για την διάγνωση των καρκινοειδών όγκων
- Όταν υποψιαζόμαστε τέτοιους ασθενείς είναι απαραίτητος ο συνδυασμός του “CgA” με την 24ωρη μέτρηση ούρων του “5-HIAA”

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Μη-Ειδικοί Βιοχημικοί δείκτες

➤ “NSE”

- Είναι ένας γενικός δείκτης που αυξάνεται σε διάφορους τύπους νευροενδοκρινών όγκων

➤ “Human Chorionic Gonadotrophin” (HCG)

- Έκτοπη έκκριση των “A-Subunits” παρατηρείται σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Απεικονιστικές μέθοδοι

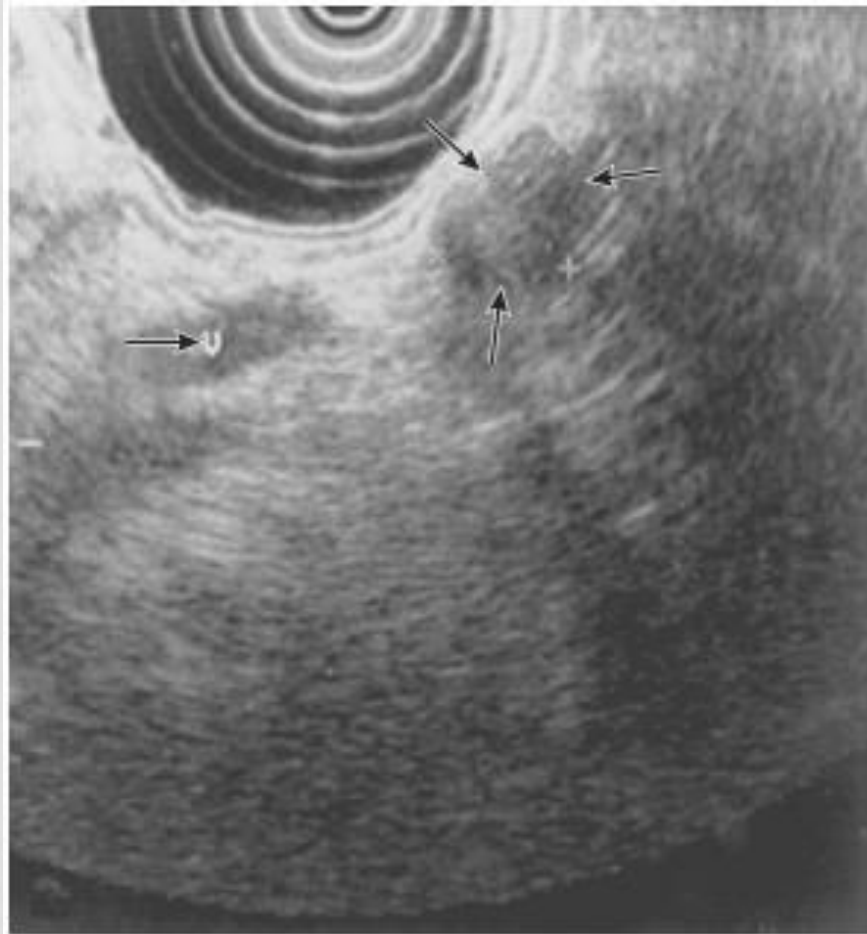
- **Διάφορες τεχνικές** χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό των νευροενδοκρινών όγκων
 - Γαστροσκόπηση, Κολονοσκόπηση, Βρογχοσκόπηση
 - Ενδοσκοπικός υπέρηχος
 - “CT”, “MRI”
 - “Radiolabeled Somatostatin Receptor Scintigraphy” (SRS)
 - “MIBG Scanning”
 - “Selective Venous Sampling”

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ Ενδοσκοπικός Έλεγχος

- Η ενδοσκόπηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων
- Η χρήση του “EUS” αποτελεί ένα επιπλέον όπλο στην αντιμετώπιση των νευροενδοκρινών όγκων

ΔΙΑΓΝΩΣΗ



A



B

Endoscopic ultrasound (EUS) for localization of PETs.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

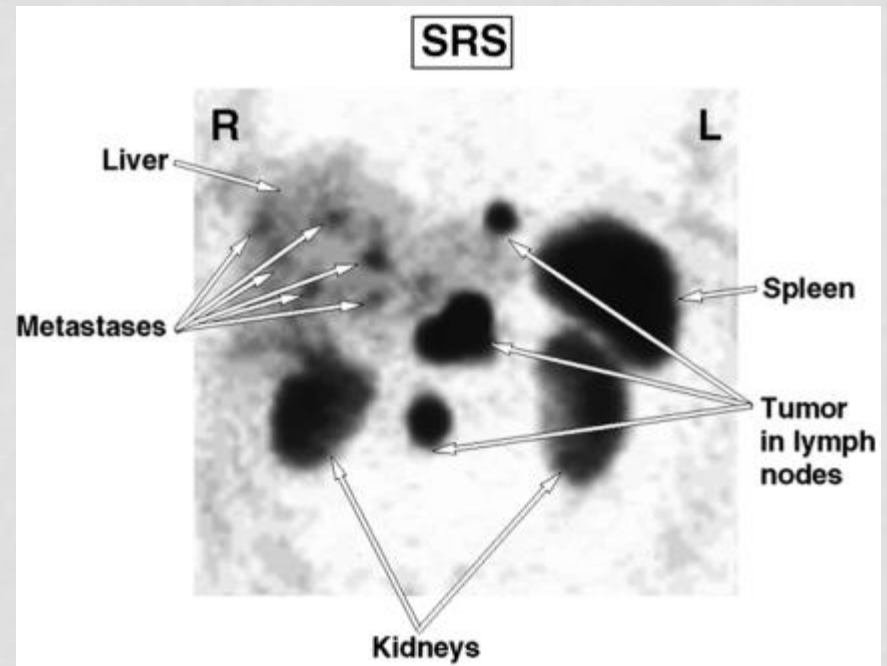
❖ Αξονική & Μαγνητική Τομογραφία

- Ευρέως χρησιμοποιούνται για την σταδιοποίηση των ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους
- Χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανεύρεση μεταστάσεων (ήπαρ, λεμφαδένες)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

❖ “Somatostatin-Receptor Scintigraphy (OctreoScan)”

- Οι υποδοχείς σωματοστατίνης εμφανίζονται στον πρωτοπαθή όγκο και στις μεταστάσεις
- Έχουν περιγραφεί πέντε (5) “sub-types” των υποδοχών:
 - SST₁ & SST₅
- Το 80-90% των νευροενδοκρινών όγκων έχουν υποδοχείς SST₂ και 50-60% SST₃
- Somatostatin SRS Scanning έντοπίζει το 73-89% των ασθενών με καρκινοειδές όγκο
- Το ¹¹¹In-DTPA Octreotide χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και των μεταστάσεων



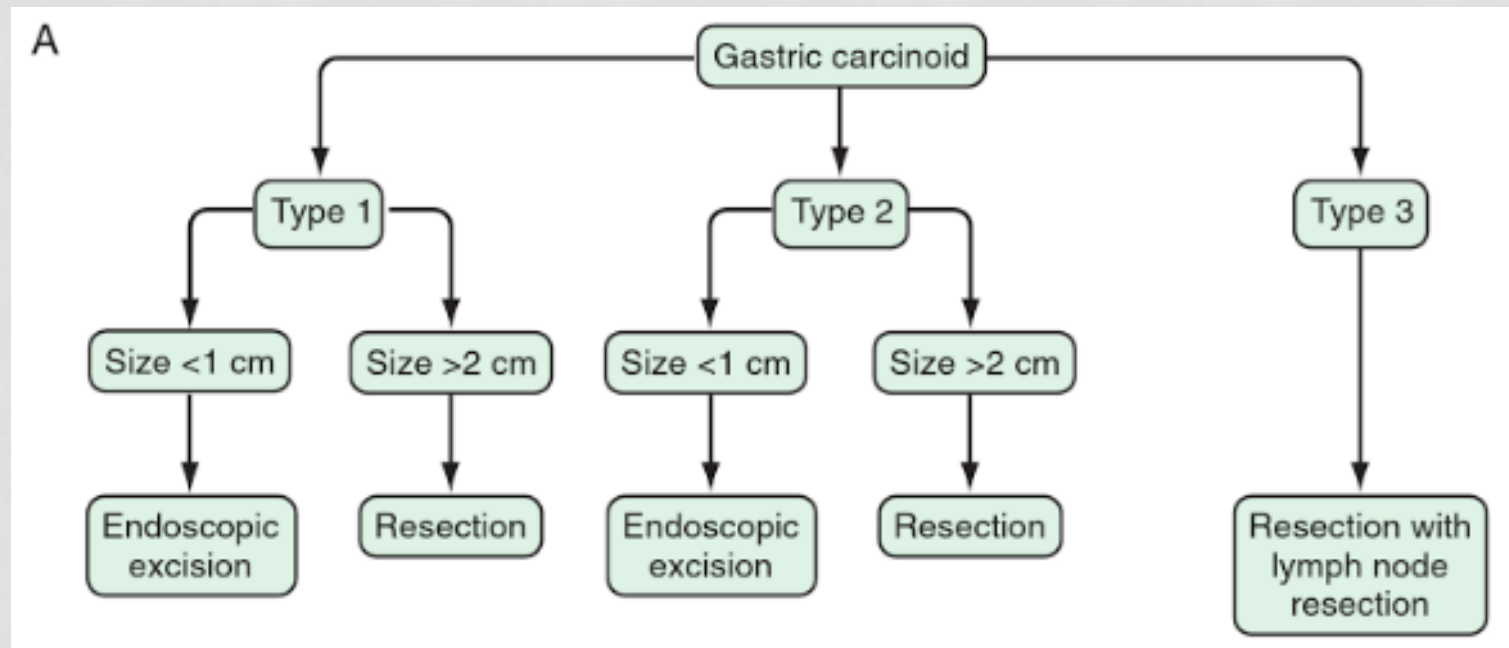
Comparison of the computed tomography (CT) scan (*top*) and somatostatin receptor scintigraphy (SRS) (*bottom*) results in a patient with a metastatic pancreatic endocrine tumor (PET). This PET secreted pancreatic polypeptide (PP), chromogranin A, and gastrin. The CT is negative, whereas the SRS shows numerous liver and lymph node metastases. These results demonstrate the greater sensitivity of the SRS compared with conventional imaging studies for localizing both lymph node or liver metastases as shown in a number of recent studies involving CT, ultrasound, and magnetic resonance imaging

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ❖ Άλλες τεχνικές είναι:
- ❖ PET-CT & PET MRI
- ❖ PET ^{68}Ga -labeled octreotide
- ❖ PET ^{11}C -5-HTP

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ❖ Η χειρουργική θεραπεία είναι η μόνη θεραπεία που οδηγεί σε πλήρη ίαση στους καρκινοειδείς όγκους



Algorithm for the treatment of carcinoid subtypes.

A. Gastric

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ❖ Δυστυχώς, οι περισσότεροι συμπτωματικοί ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση
- ❖ Σε συμπτωματικούς ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις η ηπατεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής
 - Ανακουφίζει τους ασθενείς από τα συμπτώματα
 - Αυξάνει τον χρόνο επιβίωσης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ Χημειοεμβολισμός (TACE)

- Είναι μία εξαιρετική μέθοδος σε ασθενείς με ανεγχείρητους μεταστατικούς όγκους
- Σε συνδυασμό με “doxorubicin” & “streptozotocin” έχει ανταπόκριση 67-100%
- Τα επίπεδα της 5-HIAA μειώνονται >50% στο 50-90% των ασθενών

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ Χημειοθεραπεία

- Η χημειοθεραπεία για μεταστατικούς όγκους καρκινοειδούς έχει φτωχά αποτελέσματα
- Ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων δεν φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με την μονοθεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ Σωματοστατίνη

- Η σωματοστατίνη και τα ανάλογα της (Lanreotide Autogel, Pasireotide) είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων (κυρίως σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο) σε 60-80%
- Ελέγχει το “flushing” και τη διάρροια στο 50-80%

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ Ιντερφερόνη

- Το ποσοστό ανταπόκρισης είναι 40-60%
- Η μείωση του όγκου 10-15%
- Έχει σημαντικές παρενέργειες
 - συμπτώματα γρίπης στο 80% των ασθενών
 - Κόπωση
 - Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ Άλλα φαρμακευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των καρκινοειδών όγκων είναι:

➤ Οι βιολογικοί παράγοντες

- αναστολείς VEGF (bevacizumab)
- Αναστολείς mTOR (RAD001)

➤ Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)

- ^{90}Y -DOTA octreotate προκαλεί ύφεση στο 6-29% και σταθεροποίηση της νόσου στο 50-88%
- ^{177}Lu -DOTA προκαλεί ύφεση στο 25-30% και σταθεροποίηση στο 30-40%

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ