

Καρκινοειδές σύνδρομο

Περιεχόμενα

Καρκινοειδές σύνδρομο (Carcinoid syndrome, CS, ΚΣ)	2
<i>Επιδημιολογία</i>	10
<i>Παθοφυσιολογία</i>	14
<i>Κλινική εικόνα</i>	20
Εξάψεις (flushing).....	21
Διάρροια.....	22
Μεσεντέριος ίνωση.....	23
Βρογχόσπασμος	24
Τηλεαγγειεκτασίες	24
Καρδιακή νόσος	24
Άλλα συμπτώματα.....	24
Ατυπα σύνδρομα (Άτυπο ΚΣ).....	25
Γαστρικά καρκινοειδή	25
Βρογχικά καρκινοειδή	26
Κρίση καρκινοειδούς.....	26
<i>Καρκινοειδής καρδιακή πάθηση (Καρδιακή νόσος καρκινοειδούς συνδρόμου, ΚΝΚΣ, Carcinoid Heart Disease, CHD, Hedinger Syndrome)</i>	26
<i>Επιδημιολογία</i>	26
<i>Παθοφυσιολογία</i>	27
<i>Κλινική εικόνα</i>	28
<i>Διάγνωση</i>	28
<i>Θεραπεία</i>	29
<i>Πρόγνωση και επιβίωση</i>	30
<i>Διάγνωση</i>	38
5-HIAA ούρων.....	39
Σεροτονίνη (5-HT).....	40
Χρωμογρανίνη	40
Σύνοψη	40
<i>Θεραπεία</i>	43
Χειρουργική.....	44
Συντηρητική.....	45

SSAs	45
Άλλα μέτρα	46
Θεραπεία ανθεκτικού συνδρόμου	46
SSAs	46
IFNα	47
Πασιρεοτίδη	47
Αναστολείς της TPH	47
Τελοτριστατή	47
Everolimus	48
PRRT	49
¹³¹ I-MIBG	49
Χημειοθεραπεία	49
Άλλα φάρμακα	49
Κρίση καρκινοειδούς	50
Θεραπεία	50
Πρόληψη και διαχείριση της κρίσης του καρκινοειδούς	51
Σύνοψη	54
Επιβίωση	55
Συμπέρασμα	56
Βιβλιογραφία	59

Καρκινοειδές σύνδρομο (Carcinoid syndrome, CS, ΚΣ)

Σε όλες τις τρέχουσες ταξινομήσεις των νευροενδοκρινικών όγκων, όλοι οι νευροενδοκρινείς όγκοι ονομάζονται πλέον NETs ή NENs, συμπεριλαμβανομένων των pNETs, των GEP-NETs (που αποτελούν το 70 % των NETs) και των NETs των πνευμόνων ¹.

Μια κατηγορία όμως NETs με ορμονική υπερέκκριση, τα καρκινοειδή, απαντάτε στο 1-30% των pNETs και στο 3-13% των ασθενών με GEP-NETs και σε μια μικρή μειοψηφία των NETs των πνευμόνων ^{2,3}. Εδώ δεν θα ασχοληθούμε με τα καρκινοειδή ως όγκοι μια και αυτά περιγράφονται στα ειδικά κεφάλαια των GEP-NETs, αλλά για το ορμονικό σύνδρομο που προκαλούν, το καρκινοειδές σύνδρομο (ΚΣ).

Τα **καρκινοειδή** λοιπόν, είναι μέλη της οικογένειας των NETs και ειδικά των GEP-NETs ¹, χαρακτηρίζονται δε, από την ικανότητά πρόσληψης (ή σύνθεσης), αποθήκευσης και απελευθέρωσης μιας ποικιλίας βιογενών αμινών, πολυπεπτιδίων και προσταγλανδινών (Εικ. 167), και προκαλούν το **καρκινοειδές σύνδρομο (ΚΣ)**.

¹ GEP-NETs =GEP-NENs

Ο όρος καρκινοειδές σύνδρομο (ΚΣ, Carcinoid syndrome, CS) είναι ο όρος που δόθηκε σε ένα σύνολο από συμπτώματα που διαμεσολαβούνται από διάφορους χυμικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα καρκινοειδή⁴. Τα κλινικά αποτελέσματα αυτών των ουσιών συλλογικά αναφέρονται ως καρκινοειδές σύνδρομο, είναι ποικίλα, και περιλαμβάνουν κυρίως εξάψεις και διάρροια (πίνακας 11), και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μεταστατικά GEP-NETs και δη si-NETs αλλά μπορεί και σε άλλα GEP-NETs, σε pNETs και σε NETs από άλλες θέσεις όπως είπαμε^{5,6}.

Η πιθανή υπερπαραγωγή όλων αυτών των ουσιών από ένα NET δεν σημαίνει ότι ο ασθενής θα αναπτύξει καρκινοειδές σύνδρομο, αλλά μόνο η μειοψηφία αυτών, λόγω μεταστάσεων κυρίως, **μπορεί να αναπτύξει ΚΣ**.

Τα GEP-NETs, αρχικά περιεγράφηκαν, τον 19^ο αιώνα από τους Langhans το 1867⁷ και Lubarsch το 1867⁸, ο οποίος περιέγραφε τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά του καρκινοειδούς σε έναν ασθενή με πολλαπλά καρκινοειδή στον ειλεό, αλλά τότε είχαν θεωρηθεί ως καρκινώματα. Όμως ο W. B. Ransom⁹⁻¹¹ το 1890 πρέπει να περιέγραψε αναμφισβήτητα την πρώτη κλινική εικόνα ενός συνδρόμου που μετέπειτα ονομάστηκε «καρκινοειδές σύνδρομο»¹¹.

Το κλασικό (τυπικό) καρκινοειδές σύνδρομο, πρώτη φορά, περιγράφεται στην βιβλιογραφία το 1954 από τους Thorson A et al.¹², αλλά ο F. Lembek¹³ ήδη το 1953, απέδειξε την παρουσία της σεροτονίνης στο καρκινοειδές, και εν συνεχεία, τα περισσότερα από τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου, αποδόθηκαν στην απελευθέρωση της σεροτονίνης. Το καρκινοειδές σύνδρομο είναι το πιο συχνό από τα ορμονικά σύνδρομα των NETs, με έκτοπη (συνήθως) υπερπαραγωγή ορμονών και αμινών και το δεύτερο παλαιότερο λειτουργικό σύνδρομο, μια και περιεγράφηκε επίσημα το 1953-54 σε σχέση με τα si-NETs¹²⁻¹⁴, 52 χρόνια μετά το ινσουλίνωμα, και 1 έτος πριν από το σύνδρομο Zollinger-Ellison¹⁵. Το 1954, οι Pernow και Waldenstrom ανέδειξαν την παρουσία της σεροτονίνης στο αίμα και τα ούρα δύο ασθενών με καρκινοειδείς όγκους κατά τη διάρκεια κρίσης έξαψης¹⁴. Το 1986, ανακοινώθηκε η απελευθέρωση των ταχυκινών από τους καρκινοειδείς όγκους και η σημασία τους στις εξάψεις (flushing) του καρκινοειδούς¹⁶.

Τα συμπτώματα του ΚΣ, είναι κυρίως οι αγγειοκινητικές αλλαγές (εξάψεις) (Εικ. 168), η γαστρεντερική υπερκινητικότητα (εκκριτική διάρροια), ο βρογχόσπασμος και η υπόταση (Εικ. 169), και προκαλούνται από την απελευθέρωση αγγειοενεργών αμινών, όπως η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη), 5-υδροξυτρυπτοφάνη, η ισταμίνη, η βραδυκίνη και οι ταχυκίνες με τις προσταγλανδίνες κα. (πίνακας 11).

Τα si-NENs και ειδικά του ειλεού αποτελούνται από κύτταρα EC που παράγουν **σεροτονίνη** (5-HT) και έτσι ονομάζονται «καρκινοειδή» όταν συνδέονται με το κλινικό καρκινοειδές σύνδρομο (ΚΣ) που συμβαίνει σε αυτά στο 20% περίπου, άλλως ονομάζονται μη λειτουργικά si-NENs¹⁷. Ανάλογα καρκινοειδή μπορεί να εμφανισθούν παντού θεωρητικά αλλά οι πιο συχνές περιοχές είναι το έντερο, το ουροποιητικό και οι βρόγχοι (όλες οι άλλες θέσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες)^{4, 18-23} (Εικ. 170) (πίνακας 12, 13).

Πιο αναλυτικά και για να λύσουμε την σύγχυση στην ονοματολογία των καρκινοειδών vs. NETs, καρκινοειδή (carcinoids) ονομάζονται συνηθέστατα, οι καλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκοι του γαστρεντερικού (midgut) και δη του λεπτού εντέρου, και κατά γενικό κανόνα, ο όρος “καρκινοειδές/carcinoid” μπορεί να διατηρηθεί μόνο για κλινικά λειτουργικά νεοπλάσματα από τα EC κύτταρα που παράγουν σεροτονίνη και συνδέονται με το ΚΣ²⁴ και θα λέγαμε ότι είναι τα επονομαζόμενα classic carcinoids, τα οποία και ιστολογικά είναι θετικά στην σεροτονίνη²⁴.

Ακόμα πιο επεξηγηματικά και **κατά γενικό κανόνα** (που πάντα παραβιάζεται όπως θα καταλάβει ο αναγνώστης στην διεθνή βιβλιογραφία), **ο όρος “καρκινοειδές/carcinoid” πρέπει και**

μπορεί να διατηρηθεί μόνο για κλινικά λειτουργικά νεοπλάσματα από τα EC κύτταρα που παράγουν σεροτονίνη και συνδέονται με το καρκινοειδές σύνδρομο, όπου και αν αυτά βρίσκονται (έντερο, πάγκρεας, πνεύμονες, κλπ.).

Products of carcinoid tumors

Amines
Serotonin
5-Hydroxytryptophan
Norepinephrine
Dopamine
Histamine
Polypeptides
Kallikrein
Pancreatic polypeptide
Bradykinin
Motilin
Somatostatin
Vasoactive intestinal peptide
Neuropeptide K
Substance P
Neurokinin A
Neurokinin B
Corticotropin (ACTH)
Gastrin
Growth hormone
Peptide YY
Glucagon
Beta-endorphin
Neurotensin
Chromogranin A
Prostaglandins

Εικόνα 167: Οι αγγειοδραστικές ουσίες (προϊόντα) των καρκινοειδών. Από ²⁵.



Εικόνα 168: Ένας 72χρονος ασθενής ΚΣ, που παρουσιάζει έξαψη, κυάνωση και τηλεαγγειεκτασία.
Από ²⁶.

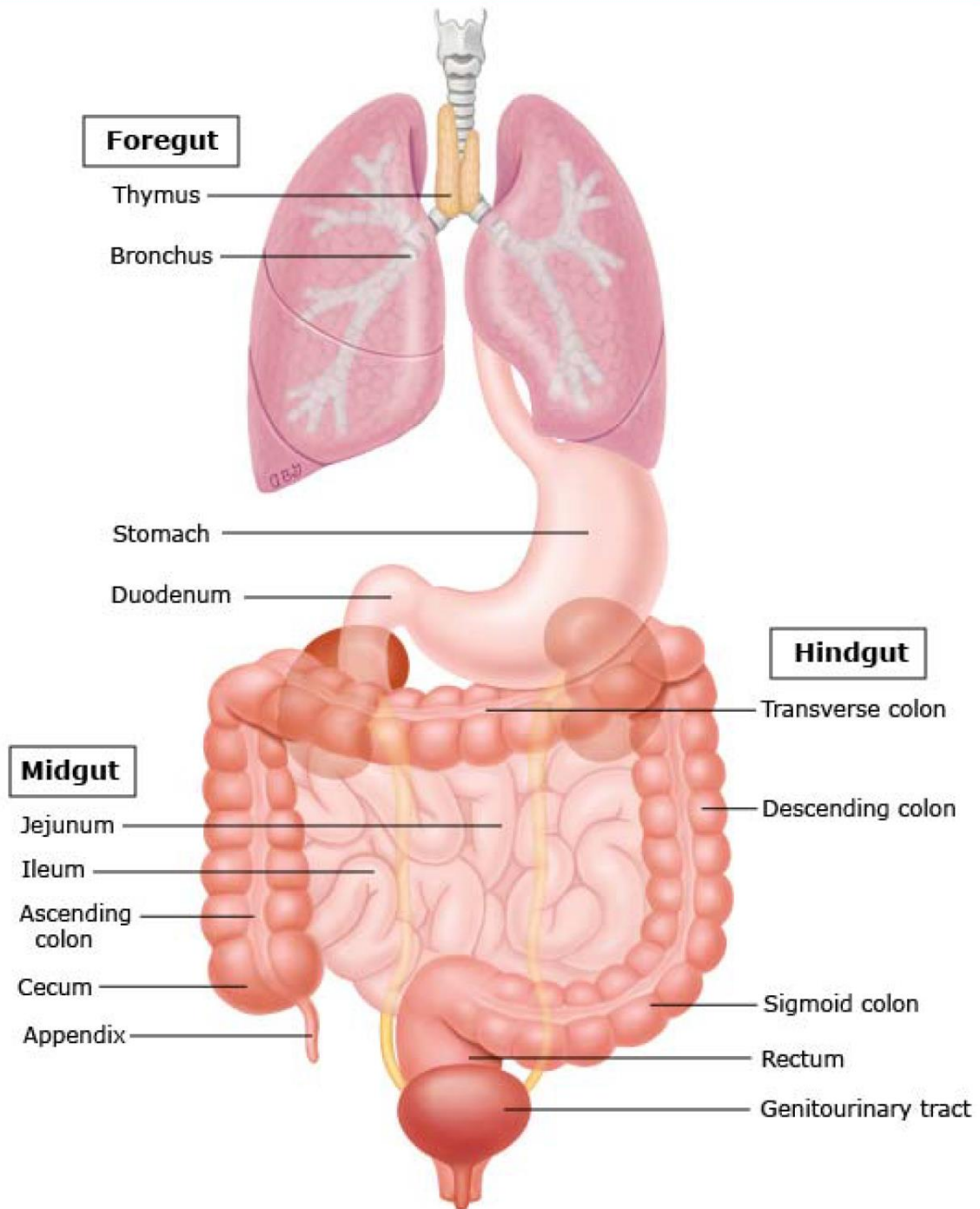
Carcinoid symptoms and their putative mediators

Organ	Symptom	Frequency (%)	Putative mediator
Skin	Flushing	85	Kinins, histamine, kallikreins, other
	Telangiectasia	25	
	Cyanosis	18	
	Pellagra	7	
Gastrointestinal tract	Diarrhea and cramping	75 to 85	Serotonin
Heart	Valvular lesions		Serotonin
	Right heart	40	
	Left heart	13	
Respiratory tract	Bronchoconstriction	19	Unknown

Εικόνα 169: Τα συμπτώματα των καρκινοειδών σε σχέση με την παραγομένη ουσία. Από ²⁵.

Πίνακας 11: Καρκινοειδή: Συμπτωματολογία και πιθανοί μεσολαβητές.			
	Σύμπτωμα	Συχνότητα (%)	Πιθ. Μεσολαβητής
Δέρμα	Εξάψεις (Ερύθημα)	85	Βραδυκίνη 5-HTP
	Τηλεαγγειεκτασία	25	
	Κυάνωση	18	
	Πελλάγρα	7	
ΓΕΣ	Διάρροια Κοιλιακά άλγη	75-85	Σεροτονίνη
Καρδιά	Βαλβιδικές βλάβες		Σεροτονίνη, και ίσως και άλλοι
	Δεξιών κοιλοτήτων	40	
	Αριστερών κοιλοτήτων	13	
Αναπνευστικό	Βρογχόσπασμος	19	Άγνωστος

Anatomic location of carcinoid tumors based upon embryonic divisions of the alimentary tract



Εικόνα 1170: Ανατομικές θέσεις καρκινοειδών, η μεγάλη πλειοψηφία ανήκει στον τελικό ειλεό. Από

25

Πίνακας 12: Γενικά χαρακτηριστικά των NETs

Εντόπιση	Ανώτερο αρχέγονο έντερο (foregut): Στόμαχος, 12δάκτυλο, πάγκρεας, βρόγχοι, θύμος	Μέσο αρχέγονο έντερο (midgut): Νήστιδα, ειλεός, σκωληκοειδής, ανιόν κόλον	Κατώτερο αρχέγονο έντερο (hindgut): Εγκάρσιο και κατιόν κόλον, σιγμοειδές και ορθό
Εκκριτικά προϊόντα	5-υδροξυτρυπτοφάνη, Σεροτονίνη, Ισταμίνη, Πολυπεπτίδια ACTH (βρογχικά, θύμος)	Σεροτονίνη, Προσταγλανδίνες, Ουσία P, Πολυπεπτίδια	Συνήθως μη εκκριτικά, (διάφορες ορμόνες ΓΕΣ)
Μετάσταση στο ήπαρ	Συχνά, και στα οστά. Του στομάχου 20-25%	Λεπτό έντερο 35%, Ανιόν κόλον 60%, Σκωληκοειδής 2%	Ορθό <10% των όγκων είναι >2 cm
Καρκινοειδές σύνδρομο	Σπάνιο και άτυπο, σπάνια σύνδρομο Cushing	Κλασσικό (20%)	Σπάνιο

Πίνακας 13: Τα κυρία χαρακτηριστικά των καρκινοειδών του midgut και hindgut. Τροποποιημένη από ²⁷

Δωδεκαδακτυλικά καρκινοειδή

Συχνότητα Ταξινόμηση	1% Συνύπαρξη με νευροϊνωμάτωση, σύνδρομο ZE και φαιοχρωμοκύττωμα
Εντόπιση Κλινική εικόνα Εκκριτικά παράγωγα Μεταστάσεις Καρκινοειδές σύνδρομο	12/λο Άλγος, καύσος, διάρροια SS, CT, PP Λεμφαδένες, ήπαρ 3%

Καρκινοειδή λεπτού εντέρου

Συχνότητα Ταξινόμηση Εντόπιση Κλινική εικόνα Εκκριτικά παράγωγα Μεταστάσεις Καρκινοειδές σύνδρομο	20-25% των si-NENs, (75-80% των καρκινοειδών) Τυπική Μη ειδική Πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους, ερύθημα Σεροτονίνη Λεμφαδένες, ήπαρ 30%
---	---

Καρκινοειδή σκωληκοειδούς.

Συχνότητα	1-2%
Ταξινόμηση	
Εντόπιση	Κορυφή της ΣΑ
Κλινική εικόνα	Μη ειδική
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	25%

Καρκινοειδή κόλου

Συχνότητα	1%
Ταξινόμηση	
Εντόπιση	Ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές
Κλινική εικόνα	Άλγος, ανορεξία, απώλεια βάρους
Εκκριτικά παράγωγα	Σεροτονίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ
Καρκινοειδές σύνδρομο	Σπάνια (< 5%)

Πίνακας 14: Τα κυρία χαρακτηριστικά των καρκινοειδών του foregut. Τροποποιημένη από ²⁷

Πνευμονικά καρκινοειδή.

Συχνότητα	1-2%
Ταξινόμηση	Τυπικά Άτυπα Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα SCLC
Εντόπιση	Πύλες
Κλινική εικόνα	Μη ειδική, βρογχόσπασμος, δύσπνοια
Εκκριτικά παράγωγα	ACTH, GHRH, ADH, Ισταμίνη
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος
Καρκινοειδές σύνδρομο	5-50%

Θυμικά καρκινοειδή

Συχνότητα (%)	Σπανιότατα
Ταξινόμηση	Συνύπαρξη με MEN-1 και -2
Εντόπιση	Θύμος
Κλινική εικόνα	Μη ειδική, δύσπνοια
Εκκριτικά παράγωγα	ACTH
Μεταστάσεις	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος
Καρκινοειδές σύνδρομο	Όχι

Γαστρικά καρκινοειδή

Συχνότητα	4%
Ταξινόμηση	Τύπου I (με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα) Με σύνδρομο ZE Σποραδικά
Εντόπιση	Στόμαχος
Κλινική εικόνα	Υποχλωρυδρία, υπεργαστριναιμία Γαστρίνη, ισταμίνη

Εκκριτικά παράγωγα Μεταστάσεις Καρκινοειδές σύνδρομο	Λεμφαδένες, ήπαρ 5-30%
Παγκρεατικά καρκινοειδή	
Συχνότητα (%) Ταξινόμηση Εντόπιση Κλινική εικόνα	Σπάνια Τυπικά Μη ειδική Πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους, ερύθημα Σεροτονίνη, 5-HIAA
Εκκριτικά παράγωγα Μεταστάσεις Καρκινοειδές σύνδρομο	Λεμφαδένες, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος 65%

Επιδημιολογία

Αν και έχουν αναφερθεί καρκινοειδείς όγκοι σε ουσιαστικά όλους τους ιστούς, η συντριπτική πλειοψηφία των νεοπλασμάτων αυτών προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα (GEP-NENs) ²⁸⁻³⁰ και μερικές φορές μπορεί να συμπεριφέρονται ως πολύ κακοήθεις όγκοι, μια και παρουσιάζουν μεταστατική συμπεριφορά, πιο συχνά στο ήπαρ και τους πνεύμονες ⁹.

Η συχνότητα εμφάνισης του κλασικού καρκινοειδούς συνδρόμου, ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς με καρκινοειδές δεν αναπτύσσουν καρκινοειδές σύνδρομο και οι μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με εντοπισμένα και τυχαία καρκινοειδή αναφέρουν ότι η συχνότητα του καρκινοειδούς συνδρόμου είναι περίπου 10-18%, ο δε επιπολασμός μπορεί να φθάνει και μέχρι το 40-50% μεταξύ των ασθενών με καρκινοειδές και προχωρημένη και μεταστατική νόσο ³¹⁻³⁶. Η παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου σχετίζεται με κακή επιβίωση ³⁴.

Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων (> 70%), το ΚΣ σχετίζεται με μεταστατικούς όγκους από το midgut (νήστιδα, ειλεός και τυφλό), αλλά η έκφραση του συνδρόμου όταν συμβαίνει είναι σχετική και μεταβλητή από ασθενή σε ασθενή ³⁷. Λιγότερο συχνά (10-35%), το ΚΣ προκαλείται από ένα NET του πνεύμονα ή του περιφερικού παχέος εντέρου ή του ορθού κα. (foregut και hindgut εμβρυολογικής προέλευσης, αντίστοιχα) ^{2 38} (πίνακας 12). Τα γαστρικά NETs και αυτά του πνεύμονα, μπορεί να σχετίζονται με άτυπο ΚΣ (πίνακας 11). Περίπου το 1% των pNETs εκκρίνει περίσσεια σεροτονίνης και άλλες αγγειοδραστικές ουσίες που παράγουν ΚΣ ^{39,40} (πίνακας 13).

Σε παλιότερες σειρές το ΚΣ ήταν πολύ σπάνιο σε ασθενείς με NETs στο 12/λο, το ορθό, το ΚΝΣ, το στομάχι (gNENs type I), το παχύ έντερο και την ΣΑ (<1%), και ήταν πολύ πιο συχνό (8 φορές πάνω) στο λεπτό έντερο, τους πνεύμονες, το πάγκρεας, στα gNENs type III και στο εκκόλπωμα του Meckel ^{3, 41, 42}. Όλες αυτές οι παλιές μελέτες, μας δίνουν μια συχνότητα για το ΚΣ από καρκινοειδή του midgut στο 72% (52-100%), των περιπτώσεων του ΚΣ (11 μελέτες), από τα NETs του foregut (στόμαχος, 12/λο, πάγκρεας και πνεύμονες) στο 9,1% (0-33%), από τα NETs του hindgut (παχύ έντερο και ορθό) στο 2,9% (0-8%) και από άγνωστη πρωτοπαθή εστία στο 14,3% (0-26) ^{2,3}.

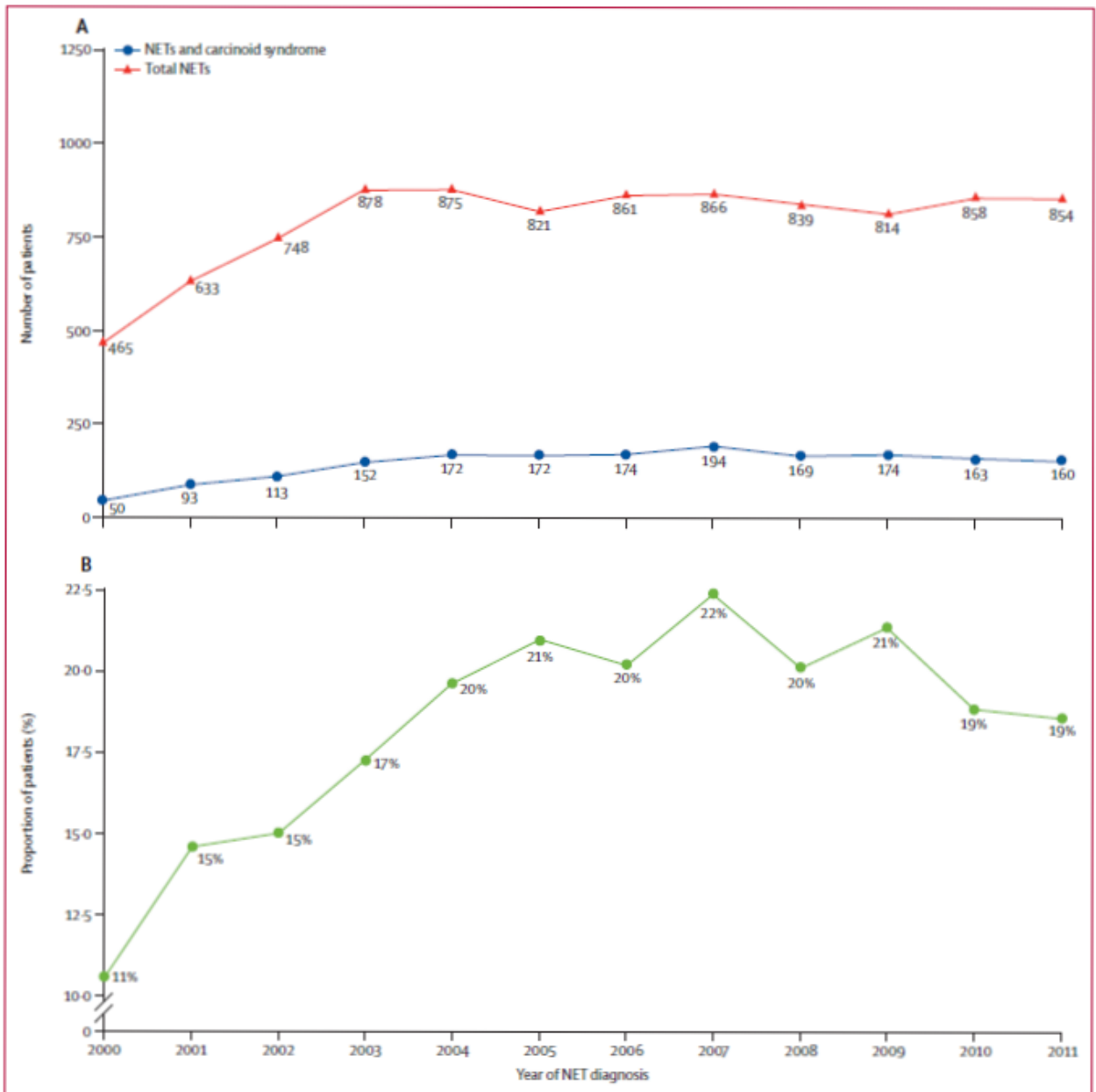
² **Foregut:** Οισοφάγος, αναπνευστική οδός (κατώτερο αναπνευστικό), στομάχι, δωδεκαδάκτυλο (μέχρι την λήκυθο του Vater), ήπαρ, χοληδόχος κύστη, πάγκρεας, σπλήνας (ο σπλήνας προέρχεται εμβρυολογικά από το μεσόδερμα του ραχιαίου μεσεντερίου, αλλά έχει αιμάτωση από το foregut (δηλαδή την κοιλιακή αρτηρία).

Midgut: Δωδεκαδάκτυλο (Άπω: 2η, 3η και 4η μοίρα), νήστιδα, ειλεός, τυφλό, σκωληκοειδής απόφυση (ΣΑ), το ανιόν κόλον, και δεξιό εγκάρσιο κόλον (εγγύς 2/3 του εγκαρσίου κόλου).

Hindgut: το περιφερικό 1/3 του εγκάρσιου κόλου, η σπλήνα καμπή, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές και το ορθό.

Σε μια μεγάλη πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη με 9.512 ασθενείς με NETs (2000-2011) από τις ΗΠΑ (βάση δεδομένων SEER)³⁸, βρέθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών με ΚΣ ήταν 19%, που κυμαίνεται από το 8% των καρκινοειδών του πνεύμονα έως το 32% των si-NENs, αυξήθηκε δε μεταξύ των ετών 2000 και 2011, από 11% το 2000 στο 19% το 2011 ($p < 0,0001$) (Εικ. 171). Οι γυναίκες με ΚΣ υπερείχαν των ανδρών ($p = 0,0003$), όπως και η λευκή φυλή (non-Hispanic) μεταξύ των άλλων φύλων (83%, $p < 0,0001$)³⁸ (Εικ. 172, 173). Σε αυτή την μελέτη βρέθηκε μια εκπληκτικά υψηλή συχνότητα του ΚΣ μεταξύ των ασθενών με ορθοκολικά NETs, που πιθανώς αντανακλά την αοριστία της ταξινόμησης αυτών με βάση το αρχέγονο εντερικό σύστημα (foregut, midgut, hindgut), καθένα από τα οποία θα αναμενόταν, εκ των προτέρων, να έχει διαφορετικές συχνότητες καρκινοειδούς συνδρόμου. Στην πρόσφατη αυτή σειρά από το SEER³⁸, οι συχνότερες ανατομικές περιοχές προέλευσης του ΚΣ παραμένουν το λεπτό έντερο (40%), οι πνεύμονες (13%), το παχύ έντερο και το ορθό (10%) και το τυφλό και η σκωληκοειδής απόφυση στο (2–5%) (Εικ. 172, 173). Η μοριακή βάση για αυτήν την ετερογένεια στην εμφάνιση του καρκινοειδούς συνδρόμου στα NETs διαφόρων ιστών είναι προς το παρόν άγνωστη².

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα από την μελέτη αυτή ήταν ότι το ΚΣ, που ως γνωστόν σχετίζεται με προχωρημένη νόσο, έχει συχνότητα σε ασθενείς με εντοπισμένη και τοπικοπεριοχική νόσο που ήταν ιδιαίτερα υψηλή, ιδιαίτερα μεταξύ εκείνων με si-NENs, 19% αυτών με τοπική νόσο και 37% αυτών με περιοχική νόσο. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι occult ηπατικές μεταστάσεις είναι πολύ πιο συχνό φαινόμενο, από ότι μέχρι σήμερα ξέραμε, ή ότι το ΚΣ σε τοπικοπεριοχική νόσο μπορεί να είναι πιο συχνό από ό, τι προηγουμένως είχε αναφερθεί⁴³⁻⁴⁵.



Εικόνα 171: Η συχνότητα εμφάνισης των NETs και του καρκινειδούς συνδρόμου (Α) συχνότητα της συνολικών NETs και αυτών με ΚΣ. (Β) το ποσοστό των ασθενών με NETs που διαγνώθηκε με ΚΣ. NET = NET=neuroendocrine tumor. Από ³⁸.

	With carcinoid syndrome (n=1786)	Without carcinoid syndrome (n=7726)	p value
Patient characteristics			
Age at diagnosis (years)	0.65
65-69	498 (28%)	2191 (28%)	..
70-74	451 (25%)	2015 (26%)	..
75-79	391 (22%)	1696 (22%)	..
≥80	446 (25%)	1824 (24%)	..
Sex	0.0003
Male	695 (39%)	3368 (44%)	..
Female	1091 (61%)	4358 (56%)	..
Race	<0.0001
Non-Hispanic white	1483 (83%)	6018 (78%)	..
Non-Hispanic black	166 (9%)	850 (11%)	..
Hispanic or others	137 (8%)	858 (11%)	..
Tumour stage	<0.0001
In situ	Masked*	Masked*	..
Localised	473 (27%)	3492 (45%)	..
Regional	397 (22%)	1412 (18%)	..
Distant	515 (29%)	1556 (20%)	..
Unstaged or unknown	397 (22%)	1256 (16%)	..
SEER grade	<0.0001
Grade I	1302 (73%)	4472 (58%)	..
Grade II	114 (6%)	537 (7%)	..
Grade III	77 (4%)	862 (11%)	..
Grade IV	18 (1%)	332 (4%)	..
Unknown	237 (13%)	1313 (17%)	..
Mixed histology	38 (2%)	210 (3%)	..
Region	0.054
Midwest	214 (12%)	963 (12%)	..
Northeast	408 (23%)	1539 (20%)	..
South	453 (25%)	2045 (26%)	..
West	711 (40%)	3179 (41%)	..
Site	<0.0001
Appendix	29 (2%)	145 (2%)	..
Caecum	96 (5%)	202 (3%)	..
Colon or rectum	170 (10%)	1312 (17%)	..
Lung, bronchus, larynx, trachea, or other respiratory organ	229 (13%)	2773 (36%)	..
Other	541 (30%)	1706 (22%)	..
Duodenum, jejunum, or ileum	717 (40%)	1494 (19%)	..
Urban or rural status	0.53
Urban	1518 (85%)	6521 (84%)	..
Rural	268 (15%)	1205 (16%)	..
Treatments			
Octreotide treatment	<0.0001
Yes	465 (26%)	99 (1%)	..
No	1321 (74%)	7627 (99%)	..
Chemotherapy	<0.0001
Yes	284 (16%)	1603 (21%)	..
No	1502 (84%)	6123 (79%)	..
Radiotherapy	<0.0001
Yes	84 (5%)	872 (11%)	..
No	1702 (95%)	6854 (89%)	..
Surgery	0.23
Yes	992 (56%)	4413 (57%)	..
No	794 (45%)	3313 (43%)	..

Data are n (%). SEER=Surveillance, Epidemiology, and End Results. * Masked as per SEER-Medicare user agreement for confidentiality.

Εικόνα 172: Χαρακτηριστικά και θεραπείες ασθενών με ΚΣ. Τροποποιημένη από ³⁸.

	Localised	Regional	Distant
Appendix	Masked*	Masked*	Masked*
Caecum	Masked*	38/113 (34%)	28/54 (52%)
Colon or rectum	78/945 (8%)	14/54 (26%)	26/75 (35%)
Lung, bronchus, larynx, trachea, or other respiratory organ	83/1044 (8%)	19/239 (8%)	30/196 (15%)
Other	102/604 (17%)	16/62 (26%)	52/100 (52%)
Duodenum, jejunum, or ileum	155/817 (19%)	248/670 (37%)	242/436 (56%)

Data are n/N (%). *Masked as per Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare user agreement for confidentiality.

Εικόνα 173: Συχνότητα του καρκινοειδούς συνδρόμου σε ασθενείς με G1/G2 NETs. Από ³⁸.

Παθοφυσιολογία

Πολλές αγγειοδραστικές ουσίες (> 40) έχουν εντοπιστεί σε διάφορα GEP-NETs και δη σε καρκινοειδή, και οι σπουδαιότερες από αυτές είναι οι **αμίνες**, όπως η σεροτονίνη και η ισταμίνη, τα **πολυπεπτίδια** όπως οι ταχυκινίνες, η βραδυκινίνη και η καλλικρεΐνη και οι **προσταγλανδίνες** ⁴⁶ (Εικ. 167). Άλλοι λιγότερο σημαντικοί μεσολαβητές είναι το αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο (VIP), ή ACTH, και η μοτιλίνη ²⁰. Ο ακριβής ρόλος των διαφόρων δυνητικών μεσολαβητών στην πρόκληση των συμπτωμάτων του ΚΣ είναι ασαφής.

Αυτές οι αγγειοδραστικές ουσίες εκκρίνονται από τον πρωτοπαθή όγκο στην πυλαία κυκλοφορία και μεταβολίζονται στο ήπαρ. Ως αποτέλεσμα της πρώτης αυτής διόδου (first pass), τα GEP-NETs **δεν** προκαλούν τα χαρακτηριστικά του ΚΣ. Το σύνδρομο εμφανίζεται όταν η φλεβική αποχέτευση του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων (κυρίως) εκβάλλει κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός που παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις (τα παράγωγα των μεταστάσεων εκκρίνονται στις ηπατικές φλέβες και εν συνεχεία στην φλεβική συστηματική κυκλοφορία) ή όταν υπάρχει οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση του όγκου, ή σε πρωτοπαθείς όγκους που βρίσκονται έξω από τον ΓΕΣ (π.χ., καρκινοειδή των βρόγχων, των ωοθηκών ή των όρχεων) που απελευθερώνουν τις ορμόνες και ουσίες τους απευθείας στην συστηματική φλεβική κυκλοφορία ²².

Τα περισσότερα καρκινοειδή εκκρίνουν σεροτονίνη [5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT)], που είναι μεταβολικό παράγωγο της τρυπτοφάνης (Εικ. 174, 175) ⁴⁷. Σε φυσιολογικά άτομα, η σεροτονίνη, βρίσκεται κυρίως στο ΓΕΣ, τα αιμοπετάλια, και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ωστόσο, το 90% της σεροτονίνης βρίσκεται στα EC κύτταρα του ΓΕΣ. Εκεί παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της γαστρεντερικής κινητικότητας, της ευαισθησίας και της έκκρισης του. Επιπλέον, η αποθήκευση της στα αιμοπετάλια, παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση. Στον εγκέφαλο, ως νευροδιαβιβαστής, έχει διάφορες λειτουργίες, όπως τον έλεγχο των γνωστικών λειτουργιών, της διάθεσης, της όρεξης και του ύπνου. Η αδρενεργική διέγερση είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση της σεροτονίνης στην κυκλοφορία ^{48, 49}. Τα αυξημένα επίπεδα της σεροτονίνης μπορεί να προκαλέσουν θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση, αυξημένη εντερική κινητικότητα, εκκριτική διάρροια, έμετο, βρογχόσπασμο, υπεργλυκαιμία και παρατεταμένη υπνηλία μετά από γενική αναισθησία (Εικ. 176).

Η τρυπτοφάνη, ένα αμινοξύ που το παίρνουμε με την τροφή, χρησιμοποιείται για τη σύνθεση της σεροτονίνης, πρωτεϊνών, και νικοτινικού οξέος. Ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας τρυπτοφάνης (είτε από ανεπαρκή πρόσληψη, είτε από εκτροπή του μεταβολισμού της, προς

σεροτονίνη, που συμβαίνει στα καρκινοειδή), έχουμε μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση, υπολευκωματιναϊμία, ανεπάρκεια νικοτινικού οξέος και έτσι μπορεί να αναπτυχθεί, πελλάγρα.

Διαταραχή του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης παρουσιάζεται σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με ΚΣ. Σε φυσιολογικά άτομα, περίπου το 1% της τρυπτοφάνης που προσλαμβάνεται με την τροφή μετατρέπεται σε σεροτονίνη, όμως, αυτή η τιμή μπορεί να αυξηθεί έως το 70% ή περισσότερο στους ασθενείς με ΚΣ⁵⁰. Η σεροτονίνη στη συνέχεια μεταβολίζεται σε 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA, 5-υδροξυινδολοξικό οξύ) (Εικ. 175). Συνεπώς, στα καρκινοειδή, η τροφική τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε σεροτονίνη άναρχα και σε μεγάλες ποσότητες.

Σε πολλές περιπτώσεις τα si-NENs (που είναι η πλειοψηφία των καρκινοειδών), διηθούν την μυϊκή στοιβάδα του εντερικού τοιχώματος ή επεκτείνονται και πέραν αυτής ή/και έχουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να αναπτύξουν **καρκινοειδές σύνδρομο**, το οποίο εκδηλώνεται με συμπτώματα εξάψεις (flushing) και διάρροια λόγω της παράκαμψης της ηπατικής κάθαρσης της σεροτονίνης από την πυλαία κυκλοφορία (παράγεται πλέον και από τις μεταστάσεις)^{51, 52}. Τα ορμονικά συμπτώματα σχετίζονται με βιοενεργά πεπτίδια που παράγονται από τον όγκο, κυρίως σεροτονίνη και ταχυκίνες, που είναι οι κύριοι μεσολαβητές στο ΚΣ²⁴, που όμως μεταβολίζονται από το ήπαρ σε τοπική νόσο, όχι όμως όταν έχουμε μεταστάσεις λόγω παράκαμψης της πυλαίας κυκλοφορίας^{53, 54}. Το ήπαρ αδρανοποιεί τα βιοδραστικά προϊόντα του πρωτοπαθούς όγκου που εκκρίνονται στην πυλαία κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί οι ασθενείς με GEP-NENs (καρκινοειδή), πιο συχνά αναπτύσσουν ΚΣ αν έχουν ηπατικές μεταστάσεις, με αποτέλεσμα την έκκριση των προϊόντων του όγκου (μεταστάσεων) στη συστηματική κυκλοφορία⁴⁶. Υπάρχουν και περιπτώσεις που διάφορα καρκινοειδή παράγουν το σύνδρομο χωρίς να έχουν μεταστάσεις μέσω τοπικής διήθησης της οπισθοπεριτοναϊκής κυκλοφορίας, ή από την δράση ουσιών εκτός της σεροτονίνης, που δεν υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό ή τον παρακάμπτουν. Έτσι είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι σε έναν 5-13% των ασθενών με ΚΣ^{3, 41, 44, 55, 56}, το ΚΣ μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις όπως συμβαίνει με πρωτοπαθή NETs των ωοθηκών^{3, 57-59}, όρχεος^{2, 3, 60, 61}, πνεύμονα/βρόγχων^{3, 62-64}, πάγκρεας^{3, 45, 65} ή περιστασιακά, με GEP-NENs με μεγάλες οπισθοπεριτοναϊκές μεταστάσεις^{43, 44, 66-68}. Επίσης ένας λόγος για την ανεύρεση τέτοιων καρκινοειδών, μπορεί να η υποσταδιοποίηση μια και μη αναγνωρισμένες (occult) ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να είναι πιο συχνές από ό, τι έχει αναφερθεί προηγουμένως, ιδίως στα si-NETs^{44, 45, 69}.

Η παραγωγή της σεροτονίνης από pNETs αξίζει ιδιαίτερης προσοχής^{40, 65, 70}. Μια πρόσφατη μελέτη διερευνά το θέμα αυτό λεπτομερώς σε 255 ασθενείς με pNETs⁵⁵. Στην μελέτη αυτή⁵⁵, το 8% των ασθενών ευρέθηκε να εκκρίνουν από τα pNETs, σεροτονίνη, η οποία είναι υψηλότερη από το 1-4% που γενικά αναφέρεται στη βιβλιογραφία, ωστόσο, μόνο το 0,8% των ασθενών είχαν καρκινοειδές-σύνδρομο⁵⁵. Εκείνοι οι ασθενείς με υπερπαραγωγή σεροτονίνης είχαν επίσης υψηλά επίπεδα χρωμογρανίνης πλάσματος (CgA), στάδιο IV κατά ENETs, και η σεροτονίνη ήταν αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αλλά όχι σε πολυπαραγοντική ανάλυση⁵⁵. Αυτά τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με μια άλλη μελέτη⁴⁰, η οποία ανέφερε ότι τα pNETs που παράγουν σεροτονίνη, είναι πιο επιθετικά νεοπλασμάτα από τα τυπικά μη λειτουργικά pNETs.

Αυτές οι αλλαγές στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης μπορεί να εξηγήσουν πολλά από τα ευρήματα στο ΚΣ (Εικ. 176):

1. Η περίσσεια της σεροτονίνης είναι η πιο πιθανή αιτία της διάρροιας σε ΚΣ. Η σεροτονίνη διεγείρει την εντερική έκκριση και κινητικότητα και αναστέλλει την εντερική απορρόφηση^{71, 72}.

2. Η σεροτονίνη μπορεί επίσης να διεγείρει την ανάπτυξη ινοβλαστών και την ινογένεση. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε περιτοναϊκή και καρδιακή βαλβιδική ίνωση που συνδέεται με το ΚΣ²⁵.
3. Η εκτροπή της τρυπτοφάνης προς σύνθεση σεροτονίνης σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο μεταστατικού όγκου, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια νιασίνης³, καθώς η τρυπτοφάνη είναι πρόδρομος τόσο για την νιασίνη και την σεροτονίνη. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση και υπολευκωματιναιμία, με ή χωρίς τις κλινικές εκδηλώσεις της πελλάγρας (τραχύ φολιδωτό δέρμα, γλωσσίτιδα, γωνιακή στοματίτιδα και διανοητική σύγχυση)⁷³.
4. Η σεροτονίνη **δεν** προκαλεί εξάψεις (flushing)⁷⁴.

Μετά την απελευθέρωσή της στην πυλαία κυκλοφορία, σχεδόν όλη η σεροτονίνη μεταβολίζεται από τα ηπατικά ένζυμα μονοαμινική οξειδάση (ΜΑΟ) και την αφυδρογονάση της αλδεΐδη, ταχύτατα, και μετατρέπεται στους αντίστοιχους ανενεργούς μεταβολίτες 5-hydroxyindoleacetaldehyde και 5-hydroxyindoleacetic οξύ (5-HIAA) τους οποίους μεταβολίτες μπορούμε να ανιχνεύσουμε στο αίμα και κυρίως στα ούρα.

Ωστόσο, μερικά NETs του foregut (στομάχου, πνευμόνων) έχουν έλλειψη της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων που μετατρέπει την 5-υδροξυτρυπτοφάνη σε σεροτονίνη³⁷. Οι όγκοι αυτοί παράγουν 5-υδροξυτρυπτοφάνη (και ισταμίνη) αντί της σεροτονίνης (πίνακας 14). Τα γαστρικά NETs (gNENs) μπορούν να παράγουν ισταμίνη, η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για το άτυπο σύνδρομο (άτυπες εξάψεις και κνησμός) που σχετίζονται με αυτούς τους όγκους. Η παρατήρηση ότι τέτοιες εξάψεις μπορεί να βελτιωθούν με χορήγηση συνδυασμού H₁/H₂ ανταγωνιστών είναι συμβατή με αυτήν την υπόθεση⁷⁴.

Μεταξύ των άλλων δυνητικών μεσολαβητών στο ΚΣ είναι οι βραδυκινίνες, οι ταχυκινίνες, οι προσταγλανδίνες, η ουσία P, και η ισταμίνη⁷⁵ (Εικ. 167, 169).

1. Κάποια NETs παράγουν καλκικρέϊνη, μια πρωτεΐνη που διασπά την κινίνη από το κινινογόνο του πλάσματος. Η βραδυκινίνη, ένα βραχύβιο προϊόν αυτής της διάσπασης, είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγων και μπορεί να ευθύνεται για την έξαψη σε μερικούς ασθενείς με ΚΣ⁷⁶. Οι κινίνες επίσης διεγείρουν την εντερική κινητικότητα και αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα⁷⁷.
2. Κάποια NETs εκκρίνουν ταχυκινίνες (ουσία P, νευροπεπτίδιο K, νευροκινίνη Α). οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις στον ορό των πολυπεπτιδίων αυτών μπορεί να συμβάλουν στις εξάψεις και την διάρροια^{35, 78, 79}.
3. Οι προσταγλανδίνες E και F, διεγείρουν την κινητικότητα του εντέρου και την έκκριση υγρών στον φυσιολογικό ΓΕΣ⁸⁰. Παρά το γεγονός ότι αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών βρίσκονται σε ασθενείς με ΚΣ, ο ρόλος τους για την συμπτωματολογία αυτής της διαταραχής είναι αβέβαιος⁸¹.

Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι η σεροτονίνη είναι κυρίαρχη στην παθοφυσιολογία του ΚΣ (μια και εκκρίνεται από την πλειοψηφία των καρκινοειδών όγκων), **ευρέως, αλλά εσφαλμένα, πιστεύεται ότι η σεροτονίνη είναι η αιτία για τις εξάψεις (flushing)**. Έχει αποδειχθεί ότι το μέγεθος των εξάψεων **δεν** συσχετίζεται με τα επίπεδα της σεροτονίνης⁸².

Υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ταχυκινινών και των εξάψεων^{16, 83}, ωστόσο, άμεση απόδειξη ότι οι ταχυκινίνες μπορεί να προκαλέσουν εξάψεις δεν έχει ακόμη

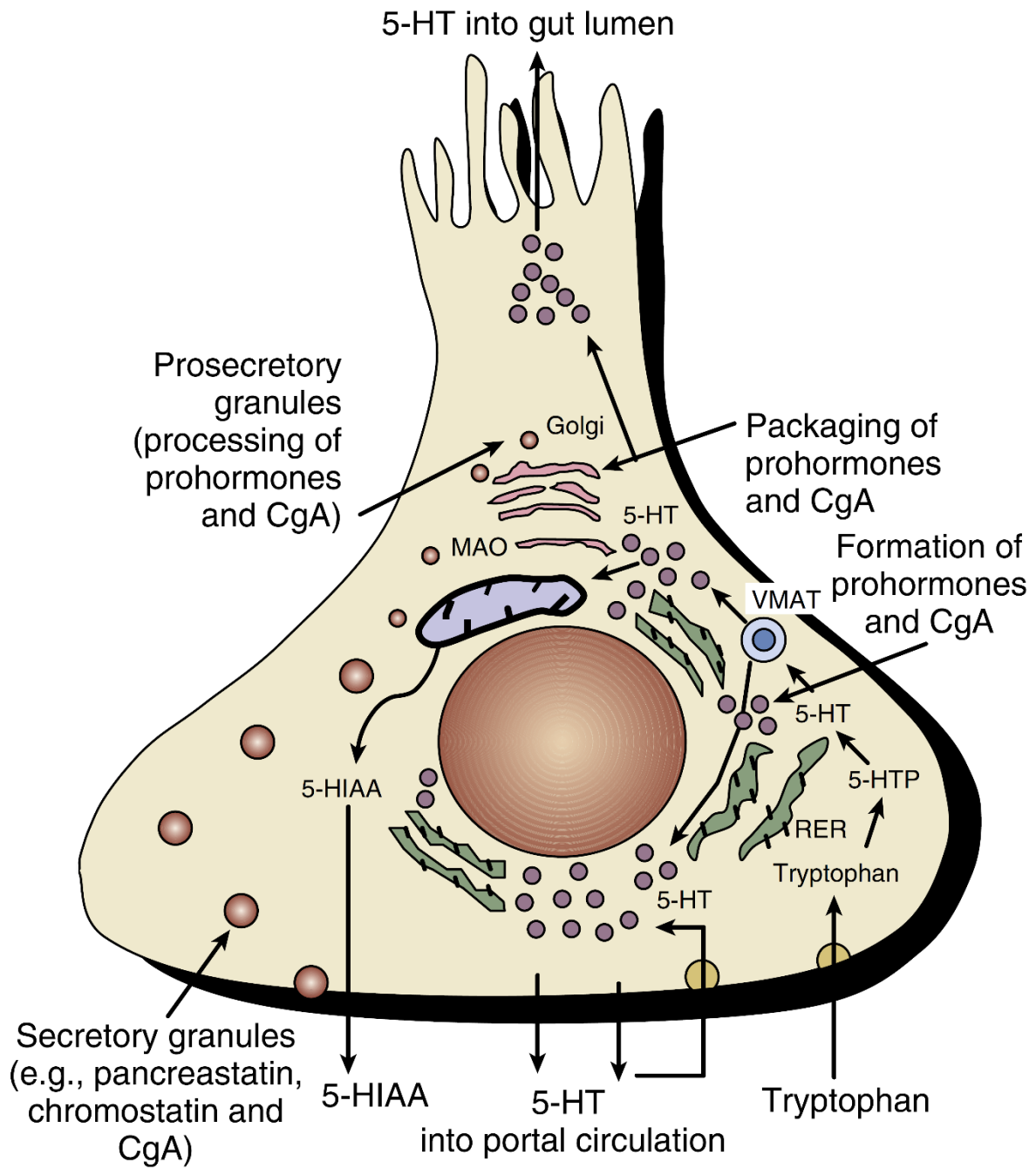
³ Η βιταμίνη Β3 ονομάζεται επίσης και νιασίνη, όρος που αναφέρεται βέβαια και ως νικοτινικό οξύ και ως νικοτιναμίδιο (ή νιασιναμίδιο).

ανευρεθεί ³⁴. Έχει αποδειχθεί ότι οι εντερικές ενδοαυλικές συγκεντρώσεις ταχυκινινών είναι υψηλότερες σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο παρά σε υγιή άτομα ελέγχου ⁷⁸. Συσχέτιση μεταξύ εξάψεων και έκκριση καλλικρεΐνης (το ένζυμο που παράγει βραδυκινίνη, ένα από τα πιο ισχυρά γνωστά αγγειοδιασταλτικά) έχει αναφερθεί από ορισμένους ερευνητές ^{31, 84} αλλά αμφισβητήθηκε από άλλους ^{75, 82}.

Τα πνευμονικά NETs σύμφωνα πάντα με μια τελευταία μελέτη ³⁸, έχουν **μη αναμενομένη** εκπληκτικά χαμηλή συχνότητα καρκινοειδούς συνδρόμου, δεδομένου ότι εκκρίνουν προϊόντα που παρακάμπτουν την ηπατική κάθαρση, αντανακλώντας ίσως έτσι άτυπες μορφές του καρκινοειδούς συνδρόμου ⁸⁵.

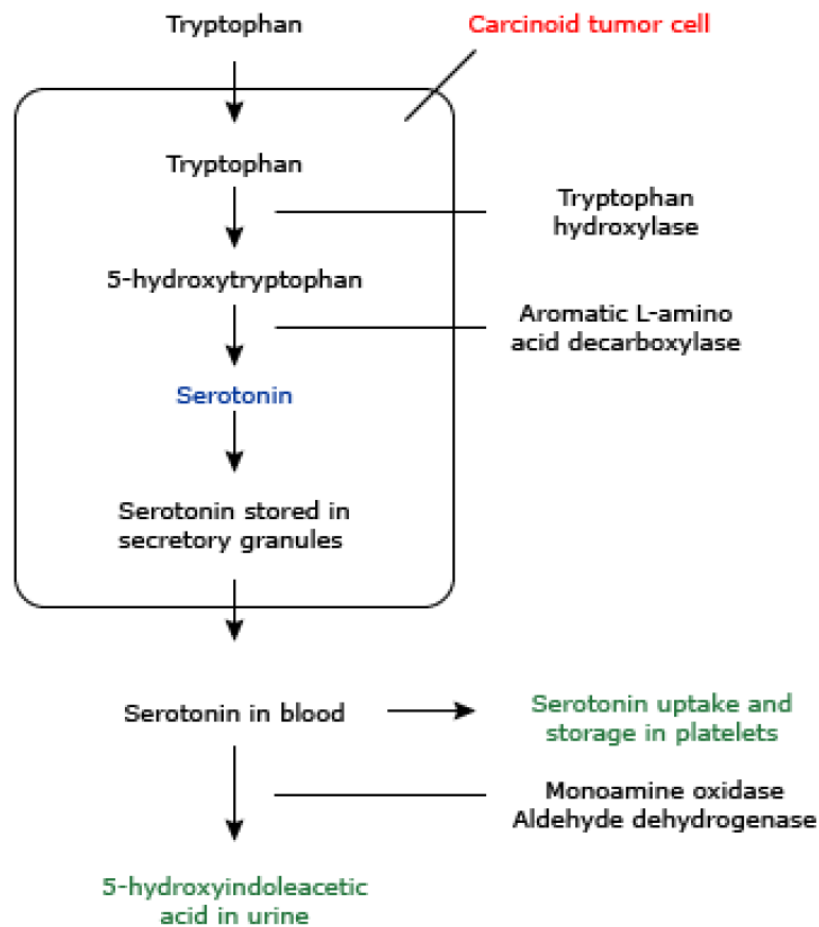
Τα NETs του hindgut (περιφερικό παχύ έντερο και το ορθό) σπάνια εκκρίνουν σεροτονίνη ή οποιαδήποτε άλλα βιοενεργά ορμόνη και, επομένως, δεν σχετίζονται με ορμονικά σύνδρομα, ακόμα και όταν γίνουν μεταστατικά (πίνακας 13) ³⁷.

THE NEUROENDOCRINE CELL



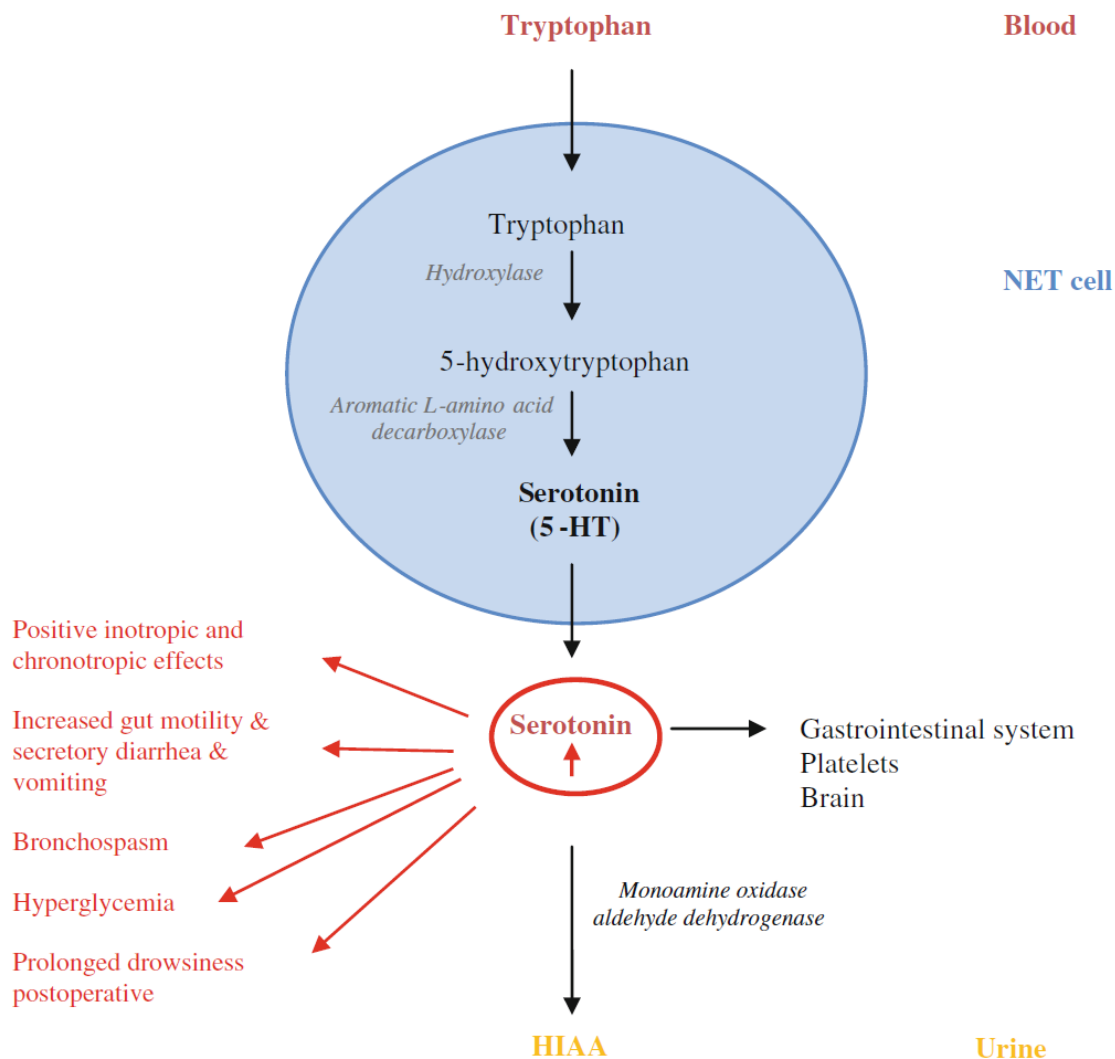
Εικόνα 174: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης σε ένα NE κύτταρο (EC cell). Από ²⁴.

Tryptophan and serotonin metabolism



Pathways of tryptophan and serotonin metabolism in the carcinoid tumor cell. Patients with the carcinoid syndrome often have increased levels of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) excretion in the urine and serotonin in the blood; urinary serotonin excretion is either normal or slightly increased.

Εικόνα 175: Ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης και της σεροτονίνης σε ένα κύτταρο καρκινοειδούς. Από ²⁵.



Εικόνα 176: Τα μονοπάτια του μεταβολισμού της σεροτονίνης. (5-HT: 5-hydroxytryptamin; 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid). Από ¹⁷.

Κλινική εικόνα

Αν και τα συμπτώματα των μη λειτουργικών NETs, μπορεί να προκληθούν από τις μηχανικές επιδράσεις των όγκων στο όργανο που αναπτύσσονται ή στους πέριξ ιστούς, τα συμπτώματα των καρκινοειδών προκαλούνται **και** από τις επιπτώσεις των αμινών και των νευροπεπτιδίων, ουσίες που εκκρίνονται στο γαστρεντερικό σωλήνα ή στη συστηματική κυκλοφορία ²⁸ (ορμονικό σύνδρομο ή ΚΣ).

Το 20% των ασθενών με si-NENs περίπου και γενικά όλων των NETs ³⁸, μπορεί να αναπτύξουν ΚΣ, ως αποτελέσματα απελευθέρωση της 5-HT (σεροτονίνη), της ισταμίνης ή των ταχυκινινών στη συστηματική κυκλοφορία με τα ακόλουθα σημεία/συμπτώματα που ορίζουν το ΚΣ (Εικ. 177):

1. δερματικές εξάψεις (flushing) κυρίως στην κεφαλή και τον αυχένα αλλά και αλλού
2. διάρροια που είναι υδαρής, με αφρώδη ή ογκώδη κόπρανα και συνοδεύεται από κοιλιακό άλγος
3. βρογχόσπασμος με συριγμό ή άσθμα

4. καρδιακή νόσο (στο > 33% των ασθενών με ΚΣ), με ανεπάρκεια (παλινδρόμηση) τριγλώχινος και πνευμονικής, στένωση πνευμονικής, ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας, καρδιακές αρρυθμίες.

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, το 20-30% των ασθενών παρουσιάζεται με οξύ ΚΣ^{20-22, 47}. Τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ΚΣ είναι διάρροια και εξάψεις. Οι ασθενείς με το πιο κοινό (95%) τυπικό ΚΣ εμφανίζουν εξάψεις (flushing)⁴ (90%), διάρροια (70%), κοιλιακό άλγος (40%), βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις (20%-50%) και δεξιά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (40%) και σπάνια αριστερή, τηλεαγγειεκτασία (25%), πνευμονικές επιπλοκές με κυρίαρχο τον βρογχόσπασμο με συριγμό (15%) και πελλάγρα (5%)^{4, 31, 86}.

Σύμφωνα με μια τελευταία ανασκόπηση⁸⁷, το καρκινοειδές σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία (σε κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου) **διάρροιας** με μέση συχνότητα 78% (58-100%, 12 σειρές), **δερματικές εξάψεις** με μέση συχνότητα 78% (45-96%, 12 σειρές), **συριγμός/συμπτώματα** όπως το άσθμα με μέση συχνότητα 12% (3-18%, 11 σειρές) και δερματικές βλάβες πελλάγρας με υπερκεράτωση και υπέρχρωση (1%)^{3, 37, 41, 42, 56, 64, 88}. Καρδιακές Εκδηλώσεις (Carcinoid Heart Disease) εμφανίζονται σε έναν μέσο όρο 40% (11-70%, σειρές 14)^{2, 3}.

Εξάψεις (flushing)

Η τυπική έξαψη είναι επεισοδιακή, αιφνιδίας έναρξης, συνήθως χρώματος ελαφρώς ιώδους προς το κόκκινο, που εκτείνεται στο πρόσωπο και στον ανώτερο κορμό και έχει διάρκεια ολίγων μόνο λεπτών^{4, 31, 89, 90}. Οι εξάψεις ανευρίσκονται στο 90% των περιπτώσεων ΚΣ^{83, 91-93}. Τις διάφορες μορφές των εξάψεων, καθώς και τις άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε εξάψεις μπορείτε να δείτε σε μια υπέροχη ανασκόπηση [εδώ](#)²⁴. Αυτοί οι τύποι εξάψεων μπορεί να διαρκέσουν από 30 sec έως 10 min, επηρεάζουν το πρόσωπο, το λαιμό και το στήθος, ή μπορεί να διαρκέσουν και επάνω σε 2-3 μέρες και επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα με δακρύρροια, οίδημα των σιελογόνων αδένων, και υπόταση^{32, 34}.

Τέσσερα κυρίαρχα διαφορετικά μοτίβα εξάψεων (ερυθήματος) μπορεί να έχουμε και είναι : το διάχυτο ερύθημα, το ιώχρουν, το παρατεταμένο και το ανομοιόμορφα έντονα κόκκινο.

1. **Το τυπικό flush (διάχυτη ερυθματώδης έξαψη)** που σχετίζεται με τα **καρκινοειδή του midgut** (νήστιδα, ειλεός, τυφλό και σκωληκοειδής απόφυση), αρχίζει ξαφνικά και διαρκεί από 30 sec έως 30 min. Κατά κύριο λόγο περιλαμβάνει το πρόσωπο, το λαιμό, και το στήθος, που γίνονται από κόκκινα μέχρι ιώδη ή μοβ, και συνδέεται με μια ήπια αίσθηση καψίματος^{32, 35} (Εικ. 178). Οι σοβαρές εξάψεις συνοδεύονται από πτώση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της καρδιακής συχνότητας (αίσθημα παλμών). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα επεισόδια μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο, και η έξαψη μπορεί να είναι πιο διάχυτη (Εικ. 179).
2. Η **ιώχρους τύπος** είναι παρόμοιος με το διάχυτο τύπο, εκτός του ότι οι εξάψεις μπορεί να είναι μεγαλύτερης διάρκειας και οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ένα μόνιμο κυανωτικό ερύθημα προσώπου με τηλεαγγειεκτασίες, δακρύρροια και κόκκινα μάτια (επιπεφυκίτιδα). Επίμονο και έντονο οίδημα προσώπου και, σε μικρότερο βαθμό των άκρων, μπορεί να είναι μια απώτερη εκδήλωση του συνδρόμου σε ασθενείς με σοβαρά επεισόδια εξάψεων. Αυτού του είδους οι εξάψεις συνήθως σχετίζονται με **καρκινοειδή του foregut**⁹⁴ (Εικ. 168).

⁴ Στις εξάψεις (flush) δίνει έναυσμα το αλκοόλ και ειδικά το κόκκινο κρασί, τα πικάντικα τρόφιμα, τα τυριά (περιέχουν τυραμίνη), ο καφές (πλούσιος σε σεροτονίνη), η φυσική άσκηση και οι συναισθηματικές αλλαγές και πρέπει να μην συγχέονται με αυτές της εμμηνόπαυσης.

3. **Ο παρατεταμένος τύπος** εξάψεων μπορεί να διαρκέσει μέχρι 2-3 ημέρες, μπορεί να περιλαμβάνει ολόκληρο το σώμα, και μπορεί επίσης να σχετίζεται με ακατάσχετη δακρύρροια, διόγκωση των σιελογόνων αδένων, υπόταση, και οίδημα προσώπου. Αυτού του είδους οι εξάψεις είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των **βρογχικών καρκινοειδών** (Εικ. 180).
4. **Ο ανομοιόμορφα (patchy) έντονα κόκκινος τύπος** εξάψεων είναι συνήθως εύρημα σε **γαστρικά καρκινοειδή** είναι το αποτέλεσμα της παραγωγής αυξημένης ισταμίνης. Ως συνέπεια παρατεταμένης αγγειοδιαστολής, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν φλεβικές τηλεαγγειεκτασίες και χαρακτηρίζεται από πορφυροειδείς αγγειακές βλάβες, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στην ακμή και τη ροδόχροον ακμή. Αυτές οι αλλοιώσεις συμβαίνουν πιο συχνά στη μύτη, το άνω χείλος, και τα ζυγωματικά και ενδέχεται να εμφανίζονται αργά κατά τη διάρκεια της πορείας ενός ασθενούς με καρκινοειδές σύνδρομο (Εικ. 181).

Τα περισσότερα επεισόδια εξάψεων συμβαίνουν αυθόρμητα, αλλά μπορεί να προκληθούν από την λήψη τροφής ή αλκοόλ, κατά την αφόδευση, μετά από έντονες συναισθηματικές εκδηλώσεις, ψηλάφηση του ήπατος και την χορήγηση αναισθησίας⁹⁵⁻⁹⁷. Τα επεισόδια που προκαλούνται από την αναισθησία μπορεί να διαρκέσουν ώρες και συνοδεύονται από σοβαρή υπόταση («κρίση καρκινοειδούς»)⁹⁷.

Αντίθετα, το άτυπο ΚΣ (5%) εμφανίζει μια βαθέως ιώδους χρώματος έξαψη που μπορεί να διαρκέσει για ώρες, μπορεί να συνοδεύεται από εφίδρωση, προκαλώντας τηλεαγγειεκτασία και υπερτροφία του δέρματος του προσώπου και του ανώτερου κορμού, και που μπορεί να συνδυάζεται με κεφαλαλγία, δακρύρροια, περικογχικό οίδημα, σιελόρροια, υπόταση, οίδημα και βρογχικό άσθμα και άλλα συμπτώματα, όπως τρόμος,^{4, 31}. Η διαφορική διάγνωση των εξάψεων παρατίθεται σε ενήλικες στην εικόνα 182.

Η ακριβής αιτία του εξάψεων σε ΚΣ έχει δεν ακόμα πλήρως διευκρινισθεί. Προηγουμένως θεωρούταν ότι σχετιζόταν με την υπερβολική παραγωγή της σεροτονίνης, αλλά ορισμένοι ασθενείς με υψηλά επίπεδα σεροτονίνης δεν έχουν καμιά έξαψη και οι ανταγωνιστές της σεροτονίνης όπως η μεθυλσεργίδη, η κυπροεπταδίνη και η κετανσερίνη έχουν μικρή επίδραση στις εξάψεις²⁴. Πιθανότατα οι εξάψεις (flushing) να οφείλονται στην απελευθέρωση των ταχυκινινών^{5 16, 98, 99}, και της βραδυκινίνης^{100, 101}. Η ισταμίνη μπορεί να είναι ο μεσολαβητής στις εξάψεις στα καρκινοειδή των πνευμόνων και των γαστρικών καρκινοειδών.

Όλες οι ουσίες αυτές (ταχυκινίνες, βραδυκινίνες και η ισταμίνη) είναι γνωστά αγγειοδιασταλτικά, και τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) μπορεί να ανακουφίσουν τις εξάψεις, μειώνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα αυτών¹⁰². Μια ενδιαφέρουσα θεωρία από τους Furchgott και Zawadski είναι ότι έμμεση αγγειοδιαστολή διαμεσολαβείτε από τον endothelium-derived relaxing factor ή το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide) που απελευθερώνεται από την 5-HTP κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και μπορεί να είναι μια πιθανή αιτία των εξάψεων (flushing)¹⁰³.

Διάρροια

Το κολλοειδές κοιλιακό άλγος με διάρροια και οι εξάψεις είναι τα πιο συχνά συμπτώματα των si-NENS^{91, 104} όπως έχουμε πει. Ο πόνος στη πορεία της νόσου επιδεινείται με κοιλιακή διάταση, ναυτία και εμέτους, διάρροια και απώλεια βάρους και οι ασθενείς μπορεί να έχουν έως

⁵ Ταχυκινίνες είναι νευροπεπτίδια και περιλαμβάνουν προς το παρόν τις neurokinin A (substance K), neuropeptide K (neurokinin K), neuropeptide gamma, και substance P

και 30 κενώσεις την ημέρα, που συνοδεύονται από πόνο ⁹². Δυνητικά, απειλείται η ζωή των ασθενών λόγω αφυδάτωσης, υπότασης, αρρυθμιών που μπορούν να αναπτυχθούν από συμπτώματα, όπως η διάρροια και οι εξάψεις ¹⁰⁵.

Η διάρροια του ΚΣ είναι συχνά το πιο εξουθενωτικό συστατικό του συνδρόμου. Μπορεί να ποικίλει από λίγες έως πάνω από 30 ανά ημέρα, είναι συνήθως υδαρής αλλά όχι αιματηρή, και μπορεί να είναι εκρηκτική και συνοδεύεται από κολικοειδή κοιλιακά άλγη (κοιλιακές κράμπες). Οι κοιλιακές κράμπες μπορεί να είναι και συνέπεια της μεσεντέριας ίνωση ή της εντερικής απόφραξης από τον πρωτοπαθή όγκο. Η διάρροια σχετίζεται συνήθως με επεισόδια εξάψεων.

Η παθοφυσιολογία της διάρροιας είναι ελάχιστα κατανοητή, αλλά είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική. Μια ποικιλία βιοδραστικών ουσιών παραγώγων του όγκου, συμπεριλαμβανομένων της σεροτονίνης, των ταχυκινινών της ισταμίνης, της καλλικρεΐνης και των προσταγλανδινών μπορεί να διεγείρει τον περισταλτισμό, την ηλεκτρομηχανολογικές δραστηριότητα και τον τόνο του εντέρου.

Στην διάρροια αυτή του ΚΣ, συμβάλλουν και η δυσσαπορόφηση μετά από εντερεκτομές, λεμφαγγειεκτασίες απότοκες της μεσεντέριου ινώσεως, βακτηριδιακή υπερανάπτυξη, στενώσεις του εντέρου ή και η ταχεία εντερική διέλευση (ο intestinal transit time μπορεί να είναι εξαιρετικά σύντομος) ⁷². Η αυξημένη έκκριση από το έντερο (εκκριτική διάρροια ^{106, 107}), η δυσσαπορόφηση, και η ταχεία διέλευση μπορεί να υπερκεράσουν την δυνατότητα αποθήκευσης και απορρόφησης από το κεντρικό παχύ έντερο και να οδηγήσει σε διάρροια, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί εάν η επαναροφητική ικανότητα του παχέος εντέρου είναι και αυτή διαταραγμένη ¹⁰⁸. Σε ασθενείς με αυξημένες τιμές 5-HIAA ούρων και ΚΣ, μειώνεται ο χρόνος διέλευσης του λεπτού και του παχέος εντέρου σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, ο όγκος του ανιόντος κόλου είναι μικρότερος από ότι σε φυσιολογικά άτομα, και ο μεταγευματικός τόνος του παχέος εντέρου είναι σημαντικά αυξημένος.

Τα ως άνω ευρήματα, δείχνουν ότι, σε ασθενείς στους οποίους το ΚΣ σχετίζεται με διάρροια, υπάρχουν σημαντικές μεταβολές στην κινητική λειτουργία του εντέρου που επηρεάζουν τόσο το λεπτό έντερο όσο και το παχύ έντερο ⁷². Επειδή πολλοί ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους υποβάλλονται σε ευρείες εκτομές του λεπτού εντέρου σε προγενέστερο στάδιο, η διάρροια μπορεί να επιδεινωθεί έντονα από ένα σχετικό σύνδρομο βραχέος εντέρου, συνεπώς η σωστή χειρουργική θεραπεία των si-NENs είναι απαραίτητη όπως αναπτύσσεται στο οικείο κεφάλαιο αυτού του βιβλίου και η αποφυγή του συνδρόμου του βραχέος εντέρου στις επεμβάσεις αυτές είναι απαραίτητη.

Μεσεντέριος ίνωση

Τελικά, οι ασθενείς με si-NENs, ανεξάρτητα αν αναπτύξουν ή όχι ΚΣ, μπορεί να παρουσιάσουν απόφραξη λεπτού εντέρου, ισχαιμία ή και αιμορραγία ¹⁰⁹. Επίσης η λεμφαδενική διασπορά της νόσου στα καρκινοειδή του μέσου αρχέγονου εντέρου (midgut), οι λεμφαδενικές μεσεντερικές μεταστάσεις δηλαδή, είναι συχνές ακόμη και με μικρούς πρωτοπαθείς όγκους ³⁰. Η εικόνα αυτή είναι συχνά αποτέλεσμα της μηχανικής του όγκου, σε σχέση με τον εντερικό αυλό, και των διηθημένων μεσεντερίων λεμφαδένων, που μπορεί να προκαλέσει μια δευτερογενή δεσμοπλαστική αντίδραση που ονομάζεται **καρκινοειδής ίνωση** (είναι μια έντονη μεσεντέριο ίνωση ίδιας αιτιολογίας όπως και στα μη λειτουργικά si-NENs), που ανευρίσκεται ειδικά σε ασθενείς με καρκινοειδή λεπτού εντέρου σε ποσοστό έως 75% ^{2, 3, 88, 89, 110}. Η μεσεντέριος αυτή ίνωση μπορεί να οδηγήσει τελικά σε συστροφή του μεσεντερίου και εντερική ισχαιμία ¹⁰⁴. Τα συμπτώματα της μερικής εντερικής απόφραξης και/ή μεσεντερίου ισχαιμίας είναι συχνά δύσκολο να διακριθούν από τα γαστρεντερικά συμπτώματα των ασθενών με si-NENs με ή χωρίς ΚΣ ¹¹¹. Άλλα συχνά προβλήματα

λόγω της ίνωσης περιλαμβάνουν οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση που οδηγεί σε απόφραξη των ουρητήρων, νόσος του Peyronie στο πέος, σεξουαλική δυσλειτουργία, καθώς και υπεζωκοτική και πνευμονική ίνωση, μυοπάθεια και καρκινοειδής αρθροπάθεια^{3, 35, 37, 41, 42, 110, 112-114}.

Έχει γίνει πρόσφατα προφανές ότι ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor, CTGF), που υπερεκφράζεται στα καρκινοειδή του μέσου αρχέγονου εντέρου (midgut), είναι πιθανώς υπεύθυνος για την ίνωση που εμφανίζεται σε αυτές τις βλάβες¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Έτσι λοιπόν, εκτός από τα κυκλοφορικά και αποφρακτικά φαινόμενα, τα κυκλοφορούντα πεπτίδια μπορεί να προκαλέσουν ινωτική αντίδραση (είναι παράγοντες δημιουργίας δεσμοπλαστικής αντίδρασης), διεγείροντας ινοβλάστες για παραγωγή κολλαγόνου. Αυτό μπορεί να είναι ένα τοπικό φαινόμενο σε τοπικοπεριοχική νόσο, σε λεμφαδενικές μεταστάσεις, ή να είναι συστηματικό φαινόμενο και να προκαλέσει στένωση ή ανεπάρκεια της τριγλώχινος και των πνευμονικών βαλβίδων, με αποτέλεσμα δεξιά καρδιακή όπως βλέπουμε σε προχωρημένο ΚΣ (βλέπε καρδιακή νόσος ΚΣ πιο κάτω) (Εικ. 183).

Βρογχόσπασμος

Το 10-20% των ασθενών με ΚΣ έχουν συριγμό και δύσπνοια, συχνά κατά τη διάρκεια επεισοδίων έξαψης. Ο συριγμός του καρκινοειδούς δεν πρέπει να συγχέεται με βρογχικό άσθμα επειδή η θεραπεία με βήτα αγωνιστές μπορεί να προκαλέσει έντονη, παρατεταμένη αγγειοδιαστολή²⁵. Αληθές άσθμα είναι σπάνιο σε ασθενείς με ΚΣ.

Ο αιτιολογικός παράγοντας για τον βρογχόσπασμο δεν είναι γνωστός, αλλά οι ταχυκινίνες και οι βραδυκινίνες έχουν προταθεί ως μεσολαβητές. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να προκαλούν σύσπαση στους λείους μύες του αναπνευστικού συστήματος και επίσης να προκαλούν οίδημα τοπικά στους αεραγωγούς^{118, 119}.

Τηλεαγγειεκτασίες

Οι τηλεαγγειεκτασίες είναι πορφυροειδείς αγγειακές βλάβες, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στην ροδόχρουν ακμή, εμφανίζονται αργά στην πορεία του ασθενούς με ΚΣ και οφείλονται στην παρατεταμένη αγγειοδιαστολή και πιο συχνά εμφανίζονται στη μύτη, το άνω χείλος, και στα ζυγωματικά (Εικ. 168).

Καρδιακή νόσος

Στην καρδιακή νόσο του ΚΣ θα αναφερθούμε πιο κάτω πιο εκτεταμένα μια και θεωρείται κύριος δυσμενής προγνωστικός παράγων της επιβίωσης σε ΚΣ.

Άλλα συμπτώματα

Σπάνια αναφέρθηκε σε ΚΣ, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αρθραλγία, οφθαλμικές εξάψεις και μια ποικιλία από άλλα προβλήματα.

Πρόσφατα, η εμφάνιση γνωστικών (διανοητικών) αλλαγών, όπως η μείωση της ψυχικής ταχύτητας επεξεργασίας, η οπτική μνήμη και λεκτική ανάκληση, η γνωστική αποδοτικότητα, η επιθετική συμπεριφορά και γλωσσικά προβλήματα, σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο αναφέρεται όλο και πιο συχνά¹²⁰⁻¹²³, αλλά προς το παρόν, δεν είναι σαφής η συχνότητα αυτών των συμπτωμάτων ή η ακριβής επίδραση τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΣ.

Ακόμη, υπάρχουν μια σειρά από ήσσονος σημασίας εκδηλώσεις που σχετίζονται με το ΚΣ, όπως σημειώνεται ανωτέρω, η εκτροπή της διαιτητικής τρυπτοφάνης για σύνθεση σε μεγάλες ποσότητες σεροτονίνης πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πελλάγρας⁷³. Η πελλάγρα, μια ασθένεια που συνδέεται με σοβαρή ανεπάρκεια νιασίνης, εκδηλώνεται ως μια κλινική τριάδα: δερματίτιδα (τραχύ φολιδωτό δέρμα, γλωσσίτιδα, γωνιακή στοματίτιδα), διάρροια και άνοια και διανοητική σύγχυση, βελτιώνεται σημαντικά με συμπληρώματα νιασίνης (Βιταμίνη Β3). Ενώ η

πελλάγρα παρατηρείται σπάνια σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους¹²⁴, η υποκλινική ανεπάρκεια νιασίνης ενδέχεται να παρουσιάζεται πιο συχνά. Ωστόσο, δεν είναι σαφές κατά πόσον ο έλεγχος ρουτίνας των ασθενών για υποκλινική ανεπάρκεια νιασίνης έχει όφελος¹²⁵. Η κακή διατροφή και η διάρροια ή η δυσσαπορόφηση μπορεί να επιτείνει αυτά τα προβλήματα όπως και η απώλεια μυϊκής μάζας μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της κακής πρωτεϊνικής σύνθεσης.

Άτυπα σύνδρομα (Άτυπο ΚΣ)

Τα καρκινοειδή του midgut (κυρίως si-NETs) είναι υπεύθυνα για την πλειονότητα των ασθενών με το κλασικό ΚΣ (> 50% των ασθενών)^{37, 126}. Περιέχουν πεπτίδια και αμίνες και εκκρίνουν σεροτονίνη, ταχυκινίνες, και χρωμογρανίνη Α.

Τα NETs του hindgut αναπτύσσουν μόνο σπάνια ΚΣ, εκκρίνουν GI ορμόνες όπως χρωμογρανίνη Α, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, πεπτίδιο ΥΥ και σωματοστατίνη αλλά πολύ σπάνια προκαλούν ΚΣ.

Μερικοί ασθενείς με λειτουργικά gNENs ή πνευμονικά NETs (δηλαδή, γαστρικά και βρογχικά καρκινοειδή) έχουν κλινικές και βιοχημικές παραλλαγές από το κλασικό ΚΣ, στην ουσία δηλαδή αναπτύσσουν ένα άτυπο αλλά χαρακτηριστικό ΚΣ. Αυτά λοιπόν τα NETs του foregut συνήθως έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε σεροτονίνη/5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) και εκκρίνουν συχνά πρόδρομες ουσίες των 5-HT όπως 5-Υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP), αλλά και ισταμίνη και μια πληθώρα από πολυπεπτιδικές ορμόνες¹²⁷ όπως, corticotropin-releasing factor (CRF), adrenocorticotropin (ACTH), growth hormone-releasing hormone (GHRH), αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), γαστρίνη, σωματοστατίνη, γλουκαγόνο, ταχυκινίνες και χρωμογρανίνη Α. Καρκινοειδές σύνδρομο αναπτύσσεται σε μερικούς ασθενείς με καρκινοειδή πνευμόνων με έκκριση σεροτονίνης, 5-HTP ή ισταμίνης^{37, 128}.

Γαστρικά καρκινοειδή

Τα ECL κύτταρα του στομάχου έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν ισταμίνη και όταν έχουμε τα gNENs τύπου III, μπορεί σε ένα 5-10%, να συνδέονται με ένα «άτυπο καρκινοειδές σύνδρομο» και τότε ονομάζονται γαστρικά καρκινοειδή. Το σύνδρομο μπορεί να διαγνωσθεί επίσης σε ασθενείς με gNENs τύπου I και II¹²⁹. Δεδομένου ότι το σύνδρομο προκαλείται από την απελευθέρωση ισταμίνης από τα κύτταρα των όγκων, οι μετρήσεις του μεταβολίτη της ισταμίνης methylimidazole-acetic acid (MeImAA) στα ούρα, μπορεί να χρησιμεύσουν ως δείκτης του όγκου².

Τα γαστρικά καρκινοειδή έχουν δύο σημαντικά βιοχημικά χαρακτηριστικά που μπορεί να εξηγούν τουλάχιστον εν μέρει τις παθοφυσιολογικές παραλλαγές του γαστρικού καρκινοειδούς συνδρόμου.

Πρώτον, τα γαστρικά καρκινοειδή **δεν** είναι συνήθως σε θέση να μετατρέψουν την διαιτητική τρυπτοφάνη σε σεροτονίνη, επειδή έχουν συχνά ανεπάρκεια του ενζύμου AADC (Aromatic L-amino acid decarboxylase, ή άλλως DOPA decarboxylase (DDC), tryptophan decarboxylase). Έτσι οι περισσότεροι ασθενείς με gNENs στερούνται της αποκαρβοξυλάσης των L-άμινο οξέων και έτσι λίγοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης με συνέπεια, σπάνια οι ασθενείς αυτοί να έχουν αύξηση του 5-HIAA ούρων και αν έχουν είναι μικρές αυξήσεις μη διαγνωστικές για ΚΣ¹²⁹. Η σεροτονίνη έχει ενοχοποιηθεί όλο και περισσότερο στην παθοφυσιολογία του ΚΣ ειδικά για την διάρροια^{72, 130, 131} και την ΚΝ καρκινοειδούς¹³²⁻¹³⁶. Κατά συνέπεια, η διάρροια και καρδιακές βλάβες, που είναι συχνά χαρακτηριστικά του κλασικού ΚΣ, είναι ασυνήθιστα στην γαστρική παραλλαγή του συνδρόμου^{137, 138}.

Δεύτερον, τα γαστρικά καρκινοειδή μπορεί να παράγουν μεγάλα ποσά ισταμίνης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι παίζει πρωτεύοντα ρόλο στις άτυπες εξάψεις και τον κνησμό που σχετίζεται με αυτούς τους όγκους^{77, 137-139}. Έτσι στο ΚΣ σύνδρομο σε gNENs, οι ασθενείς με την παραλλαγή αυτή

του γαστρικού καρκινοειδούς, έχουν ερύθημα στις εξάψεις που μπορεί να είναι ανομοιογενές, καλά αφοριζόμενο, με κυματοειδή όρια, με κερασί κόκκινο χρώμα και επίσης, είναι έντονα κνηστώδες (Εικ. 181). Η διάρροια και οι καρδιακές βλάβες είναι ασυνήθιστες όπως είπαμε^{137, 138}.

Βρογχικά καρκινοειδή

Στα NETs του πνεύμονα (καρκινοειδή βρόγχων κλπ.), οι εξάψεις μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και παρατεταμένες, διαρκούν ώρες μέχρι και ημέρες¹³⁷. Μπορεί να σχετίζονται με αποπροσανατολισμό, άγχος και τρόμο. Το περικογχικό οίδημα, η δακρύρροια, η σιελόρροια, η υπόταση, η ταχυκαρδία, η διάρροια, η δύσπνοια, το άσθμα, το οίδημα και η ολιγουρία μπορεί να είναι άλλα στοιχεία αυτής της παραλλαγής του καρκινοειδούς συνδρόμου (Εικ. 180). Η συγκεκριμένη ορμόνη μεσολαβητής των εξάψεων σε ασθενείς με πνευμονικά NETs είναι ασαφής, αλλά θα μπορούσε να είναι η ισταμίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα ή ούρων σε 5-HIAA είναι φυσιολογικά.

Τα βρογχικά καρκινοειδή παράγουν λιγότερη σεροτονίνη από ότι τα καρκινοειδή του midgut, αντιπροσωπεύοντας ένα χαμηλότερο ποσοστό του καρκινοειδούς συνδρόμου (πίνακας 14)¹⁴⁰. Αν και ΚΣ είναι σπάνιο στους ασθενείς με εντοπισμένο βρογχικό καρκινοειδές, μπορεί να ανευρίσκεται σε πάνω από το 80% των ασθενών με μεταστάσεις του ήπατος¹⁴¹. Τα συμπτώματα του βρογχικού ΚΣ μπορεί να είναι άτυπα, με επεισόδια σοβαρών και παρατεταμένων εξάψεων, διαρκεί ώρες έως ημέρες και μπορεί να συνοδεύεται από άλλες συναφείς εκδηλώσεις, όπως αποπροσανατολισμό, άγχος, τρόμο, δακρύρροια, σιελόρροια, υπόταση, ταχυκαρδία, διάρροια, άσθμα και οίδημα⁹⁴. Περίπου, το 1-2% των βρογχικών καρκινοειδών (τόσο τυπικά και άτυπα) σχετίζονται με το σύνδρομο του Cushing, λόγω έκτοπης παραγωγής της ACTH και γενικά είναι πιο επιθετικά νεοπλάσματα¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Κρίση καρκινοειδούς

Μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του ΚΣ είναι η “καρκινοειδής κρίση” που εμφανίζεται ως έντονες εξάψεις, **υπόταση**, σπινίως υπέρταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αναστρέψιμη δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία, βρογχικό συριγμό και δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (σύγχυση). Η κρίση μπορεί είτε να εμφανιστεί αυθόρμητα, είτε να εκλυθεί μετά από αναισθησία, επεμβατικές ιατρικές πράξεις και/ή φάρμακα (χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ραδιοφάρμακα που προκαλούν λύση των όγκων)^{4, 31}. Για την κρίση του ΚΣ θα μιλήσουμε εκτενέστερα στην θεραπεία του ΚΣ, πιο κάτω.

Καρκινοειδής καρδιακή πάθηση (Καρδιακή νόσος καρκινοειδούς συνδρόμου, KNΚΣ, Carcinoid Heart Disease, CHD, Hedinger Syndrome)

Ο συσχετισμός μεταξύ καρδιακής νόσου και NETs περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1954¹². Η καρδιακή νόσος του καρκινοειδούς κλινικά εκδηλώνεται με σημεία ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας και βαλβιδοπαθειών.

Επιδημιολογία

Η καρκινοειδής καρδιακή νόσος εμφανίζεται έως και στο 50-70 % των ασθενών με ΚΣ αν και είναι κλινικά σημαντική σε ένα μικρότερο ποσοστό (< 10%)^{24, 90, 145, 146}, και είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου στο 20% περίπου των ασθενών^{147, 148}, παραμένει όμως μεγάλη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με ΚΣ^{133, 149}. Σε μια σειρά από πρόσφατες μελέτες, η συχνότητα της καρδιακής νόσου του ΚΣ είναι κάτω από 20%, μια μείωση που συμπίπτει με την ευρεία χρήση των αναλόγων σωματοστατίνης (SSAs), ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχει καμία σαφής ένδειξη ότι η χρήση τους είτε ανατρέπει καθιερωμένη καρδιακή νόσο σε ΚΣ ή την αποτρέπει στον άνθρωπο, ακόμη και αν το κάνει σε ένα ζωικό μοντέλο ΚΣ^{2, 3, 56, 88, 150}.

Σε μια πρόσφατη λεπτομερή μελέτη 252 ασθενών με ΚΣ, 52 ασθενείς (20%), είχαν ενδείξεις καρκινωειδούς καρδιακής βλάβης με συμμετοχή της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδος κατά 90% και 69% αντίστοιχα¹⁴⁶. Οι νόσοι των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων παρουσιάζονται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών, και σχεδόν πάντα συνδέονται με μεσοκοιλιακή επικοινωνία (atrial right-to-left shunt) δεξιά προς αριστερά (όπως με ένα ανοικτό ωοειδούς τρήμα) ή ένα πρωτοπαθές βρογχικό καρκινωειδές. Αυτό επιτρέπει στο πλούσιο σε σεροτονίνη αίμα να εισέλθει στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες χωρίς να διέρχεται από τα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία. Καρδιακές μεταστάσεις είναι σπάνιες, και μπορούν να είναι παρούσες χωρίς μυοκαρδιοπάθεια καρκινωειδούς^{17, 147, 148, 151-153}.

Σε διάφορες μελέτες (14 σειρές), οι καρδιακές βαλβιδικές βλάβες κατά σειρά συχνότητας είναι η ανεπάρκεια της τριγλώχινος (90-100%), η ανεπάρκεια της πνευμονικής (50-81%), η στένωση της τριγλώχινος (40-59%), η στένωση πνευμονικής (25-59%), η ανεπάρκεια της μιτροειδούς (40-43%). Κατά τη διάγνωση σε διάφορες σειρές ένα 27-43% των ασθενών με καρδιακή νόσο ΚΣ, έχουν καρδιακή νόσο New York Heart Association Class I, Class II έχουν το 30-40%, Class III το 13-31%, και Class IV το 3-12%^{56, 132, 150, 154}.

Παθοφυσιολογία

Η ΚΝΚΣ χαρακτηρίζεται από παθολογική δημιουργία ινώδους ιστού (plaque like) στην καρδιά, ανάλογης αιτιολογίας με την μεσεντέριο ίνωση. Οι εναποθέσεις αυτές κολλαγόνου (παχύνσεις, πλάκες), εμφανίζονται πιο συχνά στο ενδοκάριο των φύλλων των βαλβίδων, στις καρδιακές κοιλότητες και περιστασιακά, στην πνευμονική αρτηρία ή την αορτή (Εικ. 184) και ιδία στη δεξιά πλευρά της καρδιάς, και σε περίπου 10% των ασθενών και στην αριστερή καρδιά⁴, μάλλον επειδή η αδρανοποίηση των χυμικών ουσιών από τον πνεύμονα, προστατεύει την αριστερή καρδιά. Η ινώδης ενδοκαρδιακή πλάκα-πάχυνση που περιλαμβάνει κλασικά τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, συχνά προκαλεί συρρίκνωση και καθήλωση των φύλλων της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδος. Δεν διαταράσσεται η μορφολογία των φύλλων των βαλβίδων από τις πλάκες του καρκινωειδούς, αλλά επηρεάζεται γενικά η κοιλιακή πτυχή των φύλλων της τριγλώχινος βαλβίδας και η αρτηριακή πτυχή της πνευμονικής βαλβίδας^{155, 156}.

Η σεροτονίνη με τις υψηλές συγκεντρώσεις της πιστεύεται ότι είναι ο μεγάλος προκλητικός παράγων. Μεταξύ των ασθενών με το ΚΣ, άτομα με καρδιακή νόσο καρκινωειδούς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα σεροτονίνης ορού και 5-HIAA ούρων από ό, τι εκείνοι χωρίς καρδιακή νόσο, όπως και υψηλότερα επίπεδα και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών ιδιαίτερα ταχυκινινών, που υποδηλώνουν πως τα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης είναι υπεύθυνα και για τις δύο κλινικές οντότητες^{4, 148}. Τα αγγειοδραστικά προϊόντα του όγκου διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών, με τοπική εναπόθεση της εξωκυττάριας ουσίας (κολλαγόνο, ελαστίνη, μυξοειδής ουσία υποστρώματος) και ινών, με επακόλουθο τον σχηματισμό πλακών στο ενδοκάριο και τις βαλβίδες με αποτέλεσμα συρρίκνωση και πάχυνση αυτών^{135, 157, 158}.

Η σεροτονίνη έχει βρεθεί να διαφοροποιεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο υπενδοκάριο των βαλβίδων, και οι ανθρώπινες καρδιακές βαλβίδες έχει αποδειχθεί ότι εκφράζουν υποδοχείς της σεροτονίνης (J-HT_{1B}, 1D, 2A και 2B)²⁴. Η σεροτονίνη, είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της ίνωσης, τόσο καρδιακής όσο και μη καρδιακής, πιθανόν μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων 5-HT_{2B}^{3, 88, 110}.

Η μακροχρόνια χορήγηση της σεροτονίνης σε αρουραίους παράγει καρδιακή ίνωση¹⁵⁹. Η οικογένεια των αυξητικών παραγόντων TGF-β είναι ρυθμισμένη προς τα πάνω (upregulation), σε καρκινωειδείς ινώδεις πλάκες στη δεξιά πλευρά της καρδιάς, πιθανότατα από την σεροτονίνη¹³⁴ και αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στον σχηματισμό του matrix και την

εναπόθεση κολλαγόνου ¹⁶⁰. Ένας άλλος πιθανός μεσολαβητής θα μπορούσε να είναι ο insulin-like growth factor 1 (IGF-1), που απελευθερώνεται από τα κύτταρα του καρκινοειδούς όγκου. Η θεραπεία με SSAs ρυθμίζει προς τα κάτω (downregulates) τον IGF-1 και μπορεί να αποτρέψει την περαιτέρω ανάπτυξη της καρδιακής πάθησης καρκινοειδούς.

Επειδή λοιπόν οι μελέτες προτείνουν, έναν παθογενετικό ρόλο για την σεροτονίνη ή έναν από τους μεταβολίτες της, στην ανάπτυξη της καρδιακής πάθησης του καρκινοειδούς, είναι πιθανό ότι τα SSAs και άλλες θεραπείες που μειώνουν την σεροτονίνη που κυκλοφορεί στο αίμα να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της καρδιακής πάθησης καρκινοειδούς, και μπορεί να αναστείλουν την εξέλιξη της υπάρχουσας νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η θεραπεία μπορεί να αντιστρέψει τις βαλβιδικές βλάβες.

Τα σεροτονινεργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, την ημικρανία ή την νόσο του Πάρκινσον προκαλούν καρδιακές αλλοιώσεις που είναι δυσδιάκριτες από την καρδιακή νόσο του ΚΣ, μια και έχουν υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς 5-HT_{2B} που κατακλύζουν τις βαλβίδες της ανθρώπινης καρδιάς ^{2, 161}. Η καρδιακή νόσος του ΚΣ φαίνεται να προχωρά παρά τη θεραπεία με SSAs, που μειώνουν την υπερπαραγωγή της σεροτονίνης ^{2, 56, 150, 162, 163}, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι άλλοι παράγοντες είναι πιθανόν επίσης να εμπλέκονται, όπως οι βραδυκίνες, ταχυκίνες, προσταγλανδίνες, ακτιβίνη A, connective tissue factor και transforming growth factor b (TGF-b). Η χρήση των SSAs όμως, ενδείκνυται και σε αυτούς τους ασθενείς και ακόμα σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσιάζουν συχνά προχωρημένο ΚΣ μια και είναι η βασική θεραπεία του ΚΣ.

Η διαθεσιμότητα της τελοτριστατής μπορεί να παρέχει σημαντικές γνώσεις για την παθογένεια της καρδιακής πάθησης του ΚΣ. Καθώς το φάρμακο αυτό αναστέλλει την δραστηριότητα της TRH με αποτέλεσμα την αναστολή της μετατροπής της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη σε περιφερικό επίπεδο και έτσι μείωση της υπερπαραγωγής της σεροτονίνης ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Η χρήση του, θα μπορούσε να βοηθήσει την αντιμετώπιση της υπερ-σεροτονιναιμίας, και να αναδείξει τον ρόλο της σεροτονίνης και άλλων αυξητικών παραγόντων στην δημιουργία και εξέλιξη της καρδιακής πάθησης του ΚΣ ². Η μόνη διαθέσιμη πληροφορία για το θέμα αυτή είναι μέχρι στιγμής μια πρόσφατη περίληψη ¹⁶⁷, όπου σε δύο ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο που έπαιρναν τελοτριστατή, καμία περαιτέρω εξέλιξη στις βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις δεν σημειώθηκε και οι συγγραφείς πρότειναν ότι η χρήση του φαρμάκου μπορεί να αποτρέψει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση των βαλβίδων σε ορισμένους ασθενείς.

Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής νόσου του ΚΣ καρκινοειδούς, συχνά είναι ανεπαίσθητες νωρίς στη διάρκεια της νόσου. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από κούραση και δύσπνοια στην κόπωση σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, με οίδημα, ασκίτη και ενδεχόμενη καρδιακή καχεξία σε προχωρημένη νόσο.

Τα σημαντικότερα ευρήματα της καρδιακής νόσου του ΚΣ κατά τη φυσική εξέταση περιλαμβάνουν αυξημένη σφαιγτιδική φλεβική πίεση, ψηλαφητές ώσεις της δεξιάς καρδιακής κοιλίας (από αντανάκλαση) και φυσικά τα ανάλογα φυσήματα των καρδιακών βαλβιδικών παθήσεων (κυρίως ανεπάρκεια τριγλώχινος και πνευμονικής βαλβίδας). Το αποτέλεσμα αυτών των βλαβών που είναι η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια προσδίδει σε αυτούς τους ασθενείς σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Διάγνωση

Η ΚΝΚΣ μπορεί να ανιχνευθεί στο 25-50% όλων των ασθενών με ΚΣ και υποδηλοί κακή πρόγνωση ^{86, 158}. Η πρόγνωση βελτιώνεται με την αντικατάσταση των βαλβίδων από < 30% την

δεκαετία του 1980 σε περίπου 55% σήμερα. Οι ασθενείς με ΚΣ πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση για αυτήν την καρδιοπάθεια, κλινικά και με υπερηχογράφημα καρδιάς, που πρέπει να πραγματοποιείται ετησίως ως μια απλή προσέγγιση ². Το υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να αναδείξει πρώιμες βλάβες σε περίπου 70% των ασθενών με ΚΣ, ενώ η κλινική εξέταση ρουτίνας ανιχνεύει βλάβες μόνο στο 5-10% των ασθενών ²⁴. Σε μια πρόσφατη μελέτη ⁵⁶ μόνον το 57% των ασθενών με σοβαρή καρδιακή νόσο ΚΣ στο υπερηχογράφημα καρδιάς ήταν κλινικά ασυμπτωματικοί ή είχαν ήπια καρδιακά συμπτώματα. Υπερηχογράφημα καρδιάς πρέπει να γίνεται πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ΚΣ. Η Μαγνητική Τομογραφία καρδιάς μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά η χρησιμότητά της δεν έχει αποδειχθεί ακόμα ⁸⁶.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο των ασθενών, για καρδιακή νόσο καρκινωειδούς σε ασθενείς σε κίνδυνο αλλά χωρίς βαλβιδική καρδιακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, εξελίσσονται συνεχώς και υπάρχουν διαφορετικές συστάσεις στις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων επιστημονικών εταιρειών ¹⁶⁸. Έτσι για τους περισσότερους ασθενείς με καρκινωειδές σύνδρομο, προτείνεται υπερηχογράφημα καρδιάς περιοδικά, αν και δεν γνωρίζουμε ποσό συχνά.

Διάφοροι βιοδείκτες έχουν προταθεί για την αναγνώριση και εκτίμηση της σοβαρότητας της καρδιακής νόσου του ΚΣ όπως NT-proBNP, CgA, TGF, FGF (fibroblast growth factor) και 5-HIAA ² αλλά με διαφορές στην ευαισθησία και ειδικότητα. Υψηλά επίπεδα πλάσματος/ούρων 5-HIAA συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΝΚΣ και με την εξέλιξη της ². Η CgA φέρεται να έχει υψηλή ευαισθησία για τον εντοπισμό της ΚΝΚΣ (100%), αλλά χαμηλή ειδικότητα (30%) ² και η ακτιβίνη Α έχει επίσης αναφερθεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία (87%), αλλά χαμηλότερη ειδικότητα για την ΚΝΚΣ (57%) ¹⁶⁹.

Σημαντικό, είναι να αναφέρουμε ότι η καρδιακή νόσος του καρκινωειδούς είναι σπάνια σε ασθενείς με ήπια αύξηση της σεροτονίνης στο αίμα ή του 5-HIAA ούρων και για αυτό ο επίσημος προσυμπτωματικός έλεγχος σε ετήσια βάση γίνεται γενικά μόνον σε ασθενείς με ΚΣ και σημαντικές αυξήσεις σε σεροτονίνη ή 5-HIAA (δηλαδή, > 5 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού).

Από όλους του βιοδείκτες αναγνώρισης της ΚΝΚΣ φαίνεται ότι μόνο ο NT-pro-BNP συσχετίζεται καλύτερα με την παρουσία της ΚΝΚΣ ² με μια cut-off τιμή στα 200-260 ng/l έχοντας ευαισθησία 74% και 92% και η ειδικότητα του 73% και 91% (ανάλογα με την μελέτη) ^{146, 170}. Το NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), είναι χρήσιμο ως βιολογικός δείκτης της ΚΝΚΣ δεδομένου ότι έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία σε ασθενείς που έχουν ΚΣ, αν και η ειδικότητά του είναι χαμηλή σε άλλες περιπτώσεις ¹⁴⁶. Ορισμένες οδηγίες προτείνουν ότι τα επίπεδα του NT-proBNP πρέπει να μετρούνται κάθε έξι μήνες και υπερηχοκαρδιογράφημα να γίνεται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα > 260 n/mL ¹⁶¹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της NANETS προτείνουν ότι τα επίπεδα του NT-proBNP θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς με καρκινωειδές σύνδρομο για την επιλογή των ασθενών που θα κάνουν περαιτέρω υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες ¹⁷¹. Φυσικά για την ΚΝΚΣ υπάρχουν πολλοί προγνωστικοί παράγοντες ^{2, 87} όχι τόσο ιδιαίτερης σημασίας σε μία έτσι και αλλιώς κακής προγνώσεως επιπλοκή του ΚΣ.

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΚΝΚΣ αρχικά απαιτεί τη χρήση φαρμακοθεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας (κυρίως με διουρητικά) και τον έλεγχο των συμπτωμάτων του ΚΣ και φυσικά από την αρχή SSAs και στη συνέχεια, με άλλες θεραπείες όπως θα αναφέρουμε στην αντιμετώπιση του ανθεκτικού ΚΣ ^{3, 161}.

Παρά το γεγονός ότι προς το παρόν δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η συντηρητική θεραπεία του καρκινωειδούς συνδρόμου με SSAs επηρεάζει είτε την ανάπτυξη ή την εξέλιξη της

ΚΝΚΣ¹⁵⁷, διάφορες νέες εξελίξεις υπάρχουν και μπορεί να αλλάξει το συμπέρασμα αυτό στο μέλλον.

Κατ' αρχάς, τώρα τα SSAs χρησιμοποιούνται πολύ νωρίτερα σε ασθενείς με NETs, συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών ασθενών ή των ασθενών με ελάχιστα συμπτώματα καρκινοειδούς, χάρη στις πρόσφατες μελέτες που δείχνουν τις αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις των SSAs στα NETs⁸⁷.

Δεύτερον, με τη διαθεσιμότητα των θεραπειών για το ανθεκτικό ΚΣ, ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών ελέγχουν το ΚΣ μέσω της μείωσης της υπερπαραγωγής της σεροτονίνης.

Τρίτον, με τη διαθεσιμότητα της τελοτριστατής, η οποία έχει μια δραματική ικανότητα να μειώνει την υπερπαραγωγή σεροτονίνης ίσως η θεραπεία αυτή να επηρεάσει την ΚΝΚΣ, αν και ακόμη αυτό δεν έχει αποδειχθεί.

Η αντικατάσταση των καρδιακών βαλβίδων παραμένει η οριστική θεραπεία για τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΚΝΚΣ και έχει δείχθει ότι μπορεί να οδηγήσει σε αισθητή συμπτωματική βελτίωση και βελτίωση της επιβίωσης^{154, 161, 172}.

Χωρίς θεραπεία, η διάμεση διάρκεια επιβίωσης των ασθενών με ΚΣ κυμαίνεται από 12-38 μήνες από την έναρξη των συστηματικών συμπτωμάτων^{173, 174}. Καρδιακή νόσος καρκινοειδούς με προχωρημένα συμπτώματα (New York Heart Association class III or IV), προμηνύει μια ιδιαίτερα κακή πρόγνωση και η διάμεση επιβίωση είναι μόνο 11 μήνες. Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν εντός ενός έτους λόγω προοδευτικής καρδιακής ανεπάρκειας¹⁷⁵.

Ορισμένα στοιχεία οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΚΝΚΣ ή την πρόληψη της ανάπτυξης της^{154, 176}. Η θεραπεία όμως του πρωτοπαθούς όγκου δεν οδηγεί συνήθως σε παλινδρόμηση της καρδιακής νόσου, όπως φαίνεται^{147, 162, 177}. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εκτελείται πριν την μείζονα χειρουργική ήπατος ή TACE, ενώ από την άλλη πλευρά η πρώιμη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων με ηπατεκτομή μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του συνδρόμου ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια.

Μεταξύ των ασθενών με ΚΝΚΣ, η χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης βαλβίδας (συνήθως αντικατάσταση της τριγλώχινος και της πνευμονικής βαλβίδες) μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη σε επίσημη καρδιακή ανεπάρκεια, ανακουφίζει τους ασθενείς και φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση. Μια σχετικά πρόσφατη σειρά από την Mayo Clinic μας δίνει χειρουργική θνησιμότητα 10%, η οποία είναι υψηλότερη από ότι αναμενόταν για άλλους ασθενείς με βαλβιδική νόσο άλλης αιτιολογίας, αλλά χαμηλότερη από ότι σε προηγούμενες σειρές, και σαφώς μειούμενη μετά το 2000 στο 6%^{150, 175, 178, 179}.

Πρόγνωση και επιβίωση

Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής πάθησης του καρκινοειδούς και η τακτική καρδιακή παρακολούθηση συνιστάται για έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση. Τα διουρητικά είναι γενικά μόνο προσωρινά αποτελεσματικά στη μείωση του οιδήματος και μπορεί να μειώνουν επίσης την καρδιακή παροχή. Έτσι ένα από τα πιο σημαντικά βήματα στη θεραπεία της ΚΝΚΣ είναι να διαγνωσθεί πρώιμα. Σε διάφορες μελέτες, σε έως και το 37% των ασθενών με ΚΝΚΣ είναι ασυμπτωματικοί, και αυτό μπορεί να συμβεί ακόμη και σε έως το 57% των ασθενών με προχωρημένο ΚΝΚΣ όπως είπαμε⁵⁶.

Επί του παρόντος, υπάρχει μια μέση καθυστέρηση στη διάγνωση της ΚΝΚΣ περίπου 1,5 έτους από την στιγμή των συμπτωμάτων¹⁵⁰ και ξέρουμε ότι είναι μία επιπλοκή του ΚΣ που συνδέεται με κακή πρόγνωση^{158, 180-182}. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη ανίχνευση της ΚΝΚΣ θα επιτρέψει την πρώιμη θεραπεία της γεγονός που μπορεί να βοηθήσει την πρόγνωση^{56, 163}. Η πρώιμη

αντιμετώπιση της προχωρημένης ΚΝΚΣ και η φαρμακευτική και η χειρουργική της θεραπεία^{154, 161, 182} έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη σημαντικά 5-ετή επιβίωση από το 30% το 1980 σε 55% επί του παρόντος^{86, 154, 162}. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να ελέγχονται οι ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο ΚΝ και συνιστάται ότι αυτό πρέπει να γίνεται με υπερηχοκαρδιογραφία^{158, 161, 183, 184}.

Οι σύγχρονες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς πρέπει να χειρουργούνται πιο πρώιμα για την ΚΝΚΣ μια και τα αποτελέσματα είναι καλύτερα και η περιεγχειρητική θνητότητα έχει που περιορισθεί στο 5-18%^{154, 178, 182, 185, 186} και η μακροπρόθεσμη επιβίωση έχει βελτιωθεί με 5-ετή επιβίωση έως 35-43%^{154, 178, 182, 187}, ενώ κατά το παρελθόν χωρίς χειρουργική επέμβαση αντικατάσταση βαλβίδων, μόνο το 10% των ασθενών με ΚΝΚΣ New York Heart Association Class III ή IV ζούσε 2 χρόνια¹⁷⁸.

Σήμερα, η καρδιακή πάθηση καρκινοειδούς είναι σπάνια, πιθανώς λόγω πιο έγκαιρης διάγνωσης των καρκινοειδών όγκων, αλλά επίσης λόγω της πιο αποτελεσματικής θεραπείας, όπως η θεραπεία με SSAs και ιντερφερόνες, που εμποδίζουν την απελευθέρωση των ουσιών που προκαλούν την ίνωση. Όμως όπως είπαμε ήδη η καρδιακή συμμετοχή στο ΚΣ είναι πολύ κακός προγνωστικός παράγων και η μέση επιβίωση είναι από 4,6-1,6 χρόνια^{147, 181, 188}. Η αντικατάσταση των βαλβίδων είναι απαραίτητη και δη πριν εξελιχθεί σε καρδιακή ανεπάρκεια για να έχουμε μια καλύτερη έκβαση^{152, 181}. Η απόφαση για κάποια παρέμβαση ή καρδιοχειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται σε ατομική βάση σε συνεργασία με έμπειρους καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς.

Clinical features	Frequency %	Mediators
<i>Flushing</i>	85–90	Kallikreine, histamine, 5-HT, prostaglandins, substance P
• Pink/red/purple		
• Face, neck, upper chest		
• Limited duration		
<i>Diarrhea</i>	70	Gastrin, 5-HT, prostaglandins, histamine, vasoactive intestinal peptide
• Secretory (watery)		
<i>Abdominal pain</i>	35	Obstruction, mesenteric fibrosis, hepatomegaly
• Variable		
• Colic or ischemic type		
<i>Heart failure</i>		5-HT, substance P
• Right	30	
• Left	10	
<i>Telangiectasia</i>	25	Unknown
• Purplish vascular lesions		
• Nose, upper lip, malar areas		
<i>Bronchospasm</i>	10–20	Histamine, 5-HT
• Wheezing		
• Dyspnea		
<i>Pellagra</i>	5	Niacin deficiency
• Dermatitis		
• Glossitis		
• Stomatitis		
• Mental confusion		

Εικόνα 177: Κλινικά χαρακτηριστικά των καρκινοειδών όγκων. Από ¹⁷.



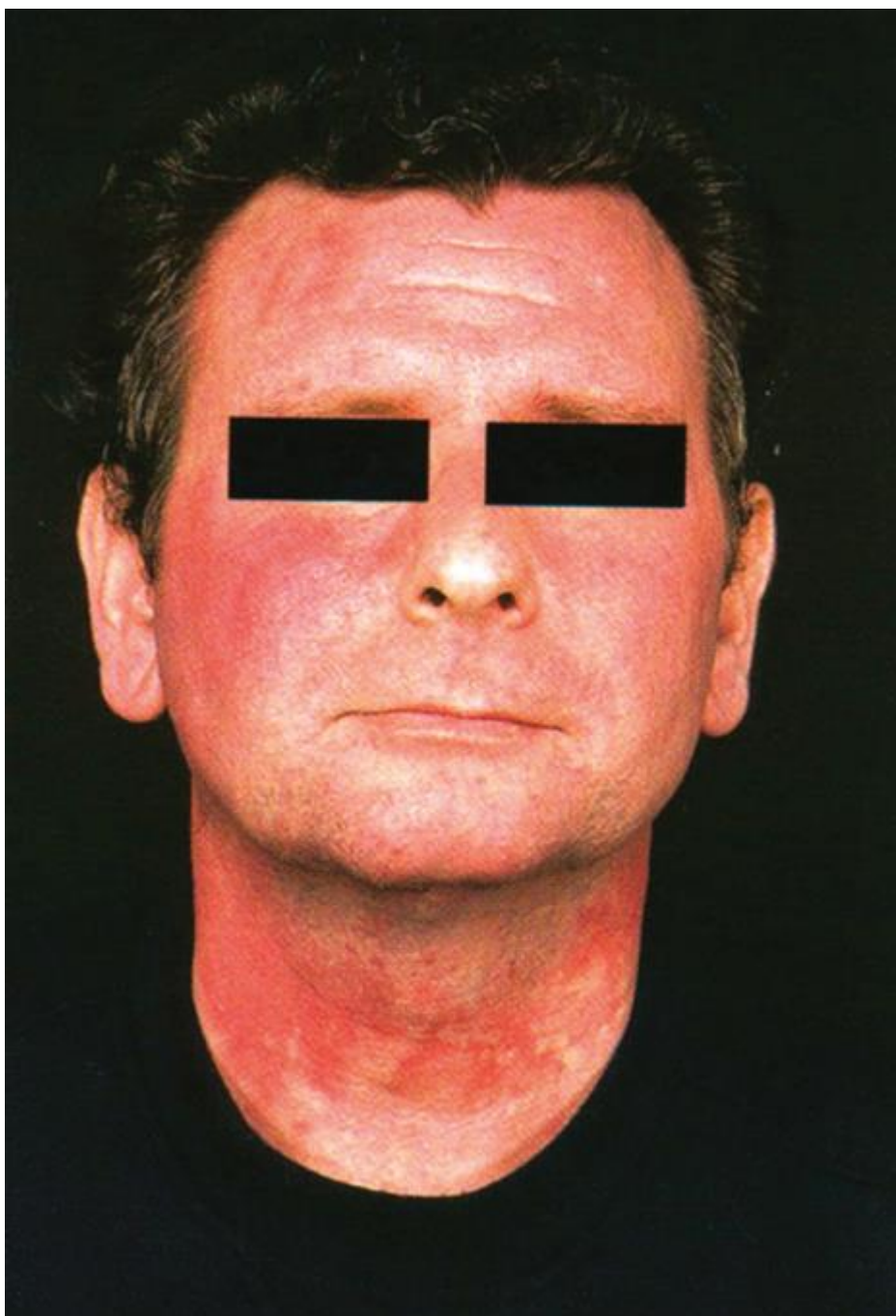
Εικόνα 178: Ασθενής με τυπικό εξάνθημα ΚΣ. Από ¹⁸⁹.



Εικόνα 179: Ασθενείς με κλασικό τύπο εξάψεων.



Εικόνα 180: Ασθενής με καρκινοειδές σύνδρομο από βρογχικό καρκινοειδές. Από ¹⁹⁰.

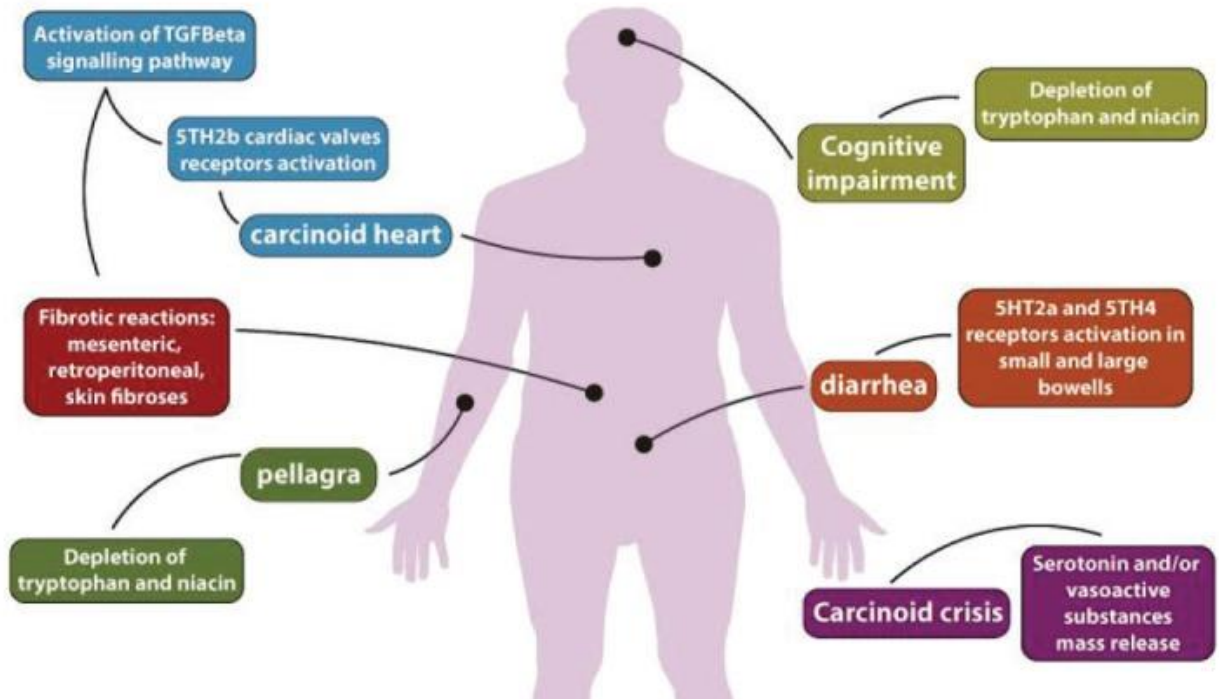


Εικόνα 181: Ασθενής με ερύθημα από ισταμίνη. Από ¹⁸⁹.

Causes of flushing

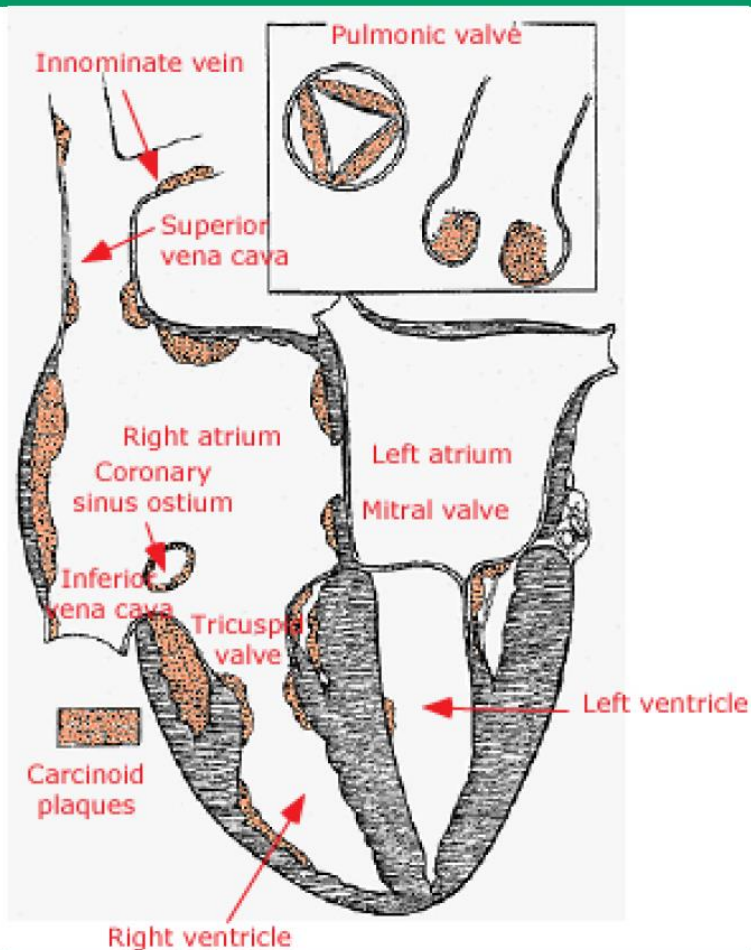
Type	Causes
Physiologic	Menopause
	Hot drinks
	Emotional distress
	Anaphylaxis
Drugs	Alcohol
	Alcohol plus chlorpromazine or disulfuram
	Diltiazem
	Amyl nitrate
	Nicotinic acid (niacin)
	Levodopa
	Bromocriptine
Diseases	Carcinoid syndrome
	Systemic mastocytosis
	Basophilic chronic granulocytic leukemia
	VIPoma
	Pheochromocytoma
	Medullary carcinoma of the thyroid
	Renal cell carcinoma
	Diencephalic seizures
	Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)

Εικόνα 182: Αίτιες εξάψεων (flushing) σε ενήλικες. Από ²⁵.



Εικόνα 183: Οι κύριες επιπλοκές του ΚΣ και οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί τους. Από ⁸⁸.

Location of fibrous plaques in carcinoid heart disease



In patients with carcinoid heart disease, distinctive lesions, termed carcinoid plaques, develop on the right side of the heart (tricuspid and/or pulmonic valves); such plaques are occasionally found on the left side of the heart.

Adapted from Roberts WC. Am J Cardiol 1997; 80:251.

Εικόνα 184: Η ΚΝ του καρκινοειδούς συνδρόμου. Από ²⁵.

Διάγνωση

Η υποψία καρκινοειδούς συνδρόμου σε έναν ασθενή τίθεται, όταν έχει συμπτώματα όπως: χρόνια σοβαρή διάρροια ή/και εξάψεις, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι καρκινοειδούς όγκου ή άλλου NET. Όμως η διάγνωση συχνά καθυστερεί λόγω της άτυπης παρουσίας των καρκινοειδών όπως γενικά των NETs ^{17, 18, 22}.

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι το 18-88% των καρκινοειδών όγκων σε διάφορες σειρές ³ αναφέρεται ότι έχουν υπερπαραγωγή σεροτονίνης που μετρήθηκε με 5-HIAA ούρων. Ωστόσο, η υπερπαραγωγή σεροτονίνης δεν είναι συνώνυμη με το καρκινοειδές σύνδρομο, μια και το 12-26% των ασθενών με καρκινοειδείς όγκους **δεν** έχουν κανένα σύμπτωμα ΚΣ ³. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα pNETs μπορεί να παράγουν σεροτονίνη στο 8% (20/255) αλλά καρκινοειδή με ΚΣ ήταν μόνο το 0,8% (2/255) ⁵⁵.

Η διαφορική διάγνωση των εξάψεων περιλαμβάνει, φυσιολογικές εκδηλώσεις, λήψη ναρκωτικών, και μια σειρά από ασθένειες, εκτός από το ΚΣ (Εικ. 182). Η διαφορική διάγνωση της

διάρροιας είναι ευρεία και εκτός από τα καρκινοειδή, άλλα καλά διαφοροποιημένα NETs, ειδικά pNETs, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή διάρροια, συμπεριλαμβανομένων των γαστρινωμάτων και των VIPωμάτων .

Η διάγνωση τίθεται με την μέτρηση ούρων 24 h για 5-HIAA, που έχει μια ευαισθησία 73–91% και ειδικότητα 100%^{37, 41} αλλά και επιβοηθητικά με την ανάλυση και άλλων βιοδεικτών όπως η χρωμογρανίνη-A πλάσματος (CgA) και οι ταχυκινίνες πλάσματος (NKA, ουσία-P)²⁴.

5-HIAA ούρων

Ένα ιδιαίτερα χρήσιμο αρχικό διαγνωστικό τεστ για το ΚΣ, είναι να μετρηθεί η 24-ωρη απέκκριση του 5-Υδροξυινδοξικού οξέος (5-HIAA), το οποίο είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού της σεροτονίνης (Εικ. 174, 175). Το test έχει ευαισθησία πάνω από 90% και ειδικότητα 90% για το ΚΣ¹⁹¹. Η ευαισθησία είναι χαμηλή σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους (GEP-NETs) χωρίς ΚΣ¹⁹². Τα κανονικά επίπεδα των ούρων 24 h για 5-HIAA είναι λιγότερο από 10 mg/24 hrs, 2-8 mg/d (10-42 mmol/d)⁶. Επίπεδα που είναι μεγαλύτερα από 25-30 mg ανά 24 hrs θεωρούνται διαγνωστικά για καρκινοειδείς όγκους¹⁷. Τιμές έως 30 mg/d (157 mmol/d) μπορεί να βρεθούν σε ασθενείς με σύνδρομο δυσσαπορόφησης, όπως η κοιλιοκάκη και η νόσος του Whipple, καθώς μετά την βρώση μεγάλων ποσοτήτων τροφών πλουσίων σε σεροτονίνη ή σε τρυπτοφάνη και μετά από την λήψη ορισμένων φαρμάκων και έτσι να έχουμε ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Εικ. 185). Αυτά τα τρόφιμα πρέπει να αποφεύγονται για τρεις ημέρες πριν από τη συλλογή ούρων¹⁹³, καθώς και ανάλογα φάρμακα για τουλάχιστον 24 ώρες πριν την συλλογή ούρων και κατά την συλλογή, μια και μπορεί να προκληθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Αν και πολλοί ασθενείς με ΚΣ έχουν τέτοιες τιμές, μερικοί έχουν τιμές (5-HIAA ούρων) πάνω από 100 mg/ημέρα (523 mmol/d)¹⁹¹. Ανάλογα με την τιμή cut-off που χρησιμοποιείται η εξέταση αυτή έχει μια υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα για το ΚΣ.

Ωστόσο, μέχρι και το 20% των ασθενών με συμπτώματα καρκινοειδούς συνδρόμου έχουν κανονικά 5-HIAA επίπεδα. Πρόσθετες εξετάσεις μπορεί να χρειαστούν για την ανίχνευση ινσουλίνης, C-πεπτιδίου, γαστρίνης, VIP, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, γλυκαγόνης και η καλσιτονίνης, και παραγγέλλονται ανάλογα με την κλινική εικόνα, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και την λειτουργική κατάσταση του όγκου.

Η μέτρηση του 5-HIAA των ούρων είναι γενικά πιο χρήσιμη σε ασθενείς με GEP-NETs από το λεπτό έντερο (ειλεός και νήστιδα), την ΣΑ και το δεξιό κόλον, τα οποία παράγουν τα υψηλότερα επίπεδα της σεροτονίνης. Τα NETs του foregut (κυρίως γαστροδωδεκαδακτυλικά και από τους βρόγχους), του hindgut (αρ. παχύ έντερο και ορθό) και του ουροποιητικού, μόνο σπάνια εκκρίνουν σεροτονίνη, μια και στερούνται του ένζυμου DOPA decarboxylase και δεν μπορούν να μετατρέψουν την 5-Υδροξυτρυπτοφάνη (5-HT), σε σεροτονίνη, και ως εκ τούτου, σε 5-HIAA³⁷. Πολύ σπάνια, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν ένα άτυπο ΚΣ που σχετίζεται με την έκκριση της 5-HT (σεροτονίνη) και ισταμίνη, ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα εμπορικά test για την 5-HT ούρων.

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η μέτρηση του 5-HIAA στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί για τη συλλογή ούρων 5-HIAA. Σε μία μελέτη 115 ασθενών με NETs, τα επίπεδα πλάσματος 5-HIAA σε νηστεία συσχετίζεται στενά με τα επίπεδα 5-HIAA ούρων ($p < 0,0001$)¹⁹⁴. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτής της μελέτης πρέπει να επικυρωθούν σε μεγάλες κλινικές σειρές. Σύμφωνα με νέες μελέτες η μέτρηση 5-HIAA στο πλάσμα, έχει στενή συσχέτιση με τα επίπεδα του 5-HIAA στα ούρα ($P \leq 0,0001$) και παρόμοια ευαισθησία με το 5-HIAA ούρων (91-92%),

⁶ d = day.

και με το πλεονέκτημα ότι η μέτρηση δεν επηρεάζεται από τα γεύματα ή την ώρα της ημέρας αλλά με το μειονέκτημα ότι επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία ειδικά με σπειραματική διήθηση λιγότερο από 60 ml/min¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Σεροτονίνη (5-HT)

Διάφορες δοκιμασίες σεροτονίνης έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων της σεροτονίνης του ολικού αίματος, της σεροτονίνης πλάσματος (πλούσιο σε αιμοπετάλια και πτωχό σε αιμοπετάλια) και σεροτονίνης ούρων. Ωστόσο, οι ευαισθησίες και οι ειδικότητες αυτών των μεθόδων μέτρησης δεν έχουν καθιερωθεί. Οι τιμές της μέσης συγκέντρωσης σεροτονίνης στο αίμα σε νηστικά φυσιολογικά άτομα κυμαίνονται από 71-310 ng/mL (0,4-1,8 nmol/L) και σύμφωνα με μια μελέτη, δέκα ασθενείς με ΚΣ, είχαν σημαντικά αυξημένες τιμές, από 790-4.500 ng/mL (4,5 σε 25,5 nmol/L), και δύο, είχαν φυσιολογικές τιμές 5-HIAA στα ούρα¹⁹⁷. Ωστόσο, ψευδή θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν λόγω της απελευθέρωσης της σεροτονίνης αιμοπεταλίων, καθώς και από την βρώση τροφίμων πλούσια σε τρυπτοφάνη/σεροτονίνη¹⁹⁸. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάτε η μέτρηση των επίπεδων σεροτονίνης στο αίμα ως ένα καθιερωμένο διαγνωστικό τεστ για το ΚΣ.

Η μέτρηση της σεροτονίνης (5-HT) των ούρων, μπορεί να έχει αξία σπάνια σε έναν ασθενή με καρκινοειδές του foregut, όταν υπάρχει υποψία καρκινοειδούς συνδρόμου, δεδομένου ότι η DOPA αποκαρβοξυλάση του νεφρικού παρεγχύματος μπορεί να μετατρέψει την 5-HTP σε σεροτονίνη, οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα σεροτονίνης ούρων¹⁹⁹ όμως δεν υπάρχει ακόμα εμπορικά διαθέσιμο test Όπως είπαμε.

Χρωμογρανίνη

Καλά διαφοροποιημένα NETs, συμπεριλαμβανομένων των καρκινοειδών, συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα χρωμογρανινών αίματος και δη της CgA, τα οποία είναι ανάλογα του φορτίου του όγκου όπως έχουμε ήδη πει²⁰⁰. Όμως η χρωμογρανίνη είναι μη ειδικός δείκτης για όλα τα NETs και για τα καρκινοειδή²⁰¹ (Εικ. 186).

Λόγω της σχετικά χαμηλής ειδικότητας, δεν συνιστάται η χρήση της CgA ως μέθοδος διάγνωσης ενός NET ή καρκινοειδούς ούτε φυσικά και για το ΚΣ. Η CgA είναι ένα κατάλληλος βιοδείκτης για τους ασθενείς με μια γνωστή και καθιερωμένη διάγνωση NET, προκειμένου να εκτιμηθεί η εξέλιξη της νόσου, η ανταπόκριση στη θεραπεία, ή η υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή και έχουμε ήδη αναφερθεί σε όλα αυτά στους βιοδείκτες.

Συνεπώς ολοκληρώνοντας την διάγνωση του ΚΣ, μόλις επιβεβαιωθεί η βιοχημική διάγνωση του καρκινοειδούς συνδρόμου, συνήθως από μια υψηλή τιμή 5-HIAA ούρων πρέπει να ανευρεθεί ο όγκος (καρκινοειδές), που συνήθως γίνεται με AT/MRI και SRS και άλλες εξετάσεις όπως έχουμε ήδη εκτενώς περιγράψει στην διάγνωση των NETs. Στην διάγνωση των καρκινοειδών και την ΔΔ του καρκινοειδούς συνδρόμου καλό είναι να έχουμε και να ακολουθούμε ένα αλγόριθμο (Εικ. 187).

Σύνοψη

Το 75-80% των ασθενών με ΚΣ έχουν πρωτοπαθή si-NETs, ωστόσο, η έκφανση και η σοβαρότητα ποικίλλει σε κάθε ασθενή³⁷.

Μεταξύ των ασθενών με NETs, το ΚΣ είναι η πιο συχνή επί παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ, αλλά μπορεί να συμβεί και με μόνο τοπικοπεριοχική νόσο. Είναι λιγότερο συχνό συνολικά στα gNENs και στα πνευμονικά NETs, όπως και στα NETs του hindgut (περιφερικού παχέος εντέρου και του ορθού).

Οι επεισοδιακές εξάψεις (flushing) είναι το χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα του καρκινοειδούς συνδρόμου και παρουσιάζεται στο 85% των ασθενών. Η διάρροια είναι κυρίαρχο σύμπτωμα στην πλειοψηφία των ασθενών με ΚΣ και κυρίως οφείλεται στην ταχύ (μικρό) χρόνο

εντερικής διέλευσης. Η δεξιά βαλβιδική ΚΝ επηρεάζει το 40% των ασθενών ενώ μια μειοψηφία μπορεί να εμφανίσει βρογχόσπασμο (συριγγμό).

Μερικοί ασθενείς με λειτουργικά gNENs ή πνευμονικά NETs έχουν παραλλαγές του κλασσικού συνδρόμου (άτυπο ΚΣ).

Substances that interfere with determination of urinary 5-HIAA

Falsely high values
Tryptophan-rich foods: avocados, pineapples, bananas, kiwi fruit, plums, eggplants, walnuts, hickory nuts, pecans, tomatoes, plantains, butternut
Drugs: acetaminophen, coumaric acid, guaifenesin, mephenisin, phenobarbital, reserpine, acetanilid, ephedrine, methamphetamine, nicotine, phentolamine, phenmetrazine, caffeine, flouxouracil, melphalan, methocarbamol, phenacetin, mesalamine
Falsely low values
Drugs: corticotrophin, ethanol, imiprimine, levodopa, MAO inhibitors, phenothiazines, aspirin, isoniazid, gentisic acid, methenamine, streptozotocin, heparin, methyldopa

5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid; MAO: monoamine oxidase.

Adapted from: Rosen S. JAMA 1988; 260:1606.

Εικόνα 185: Τρόφιμα ποτά και φάρμακα που σχετίζονται με ψευδείς τιμές 5-HIAA ούρων. Από ²⁰¹.

Conditions associated with elevated chromogranin A

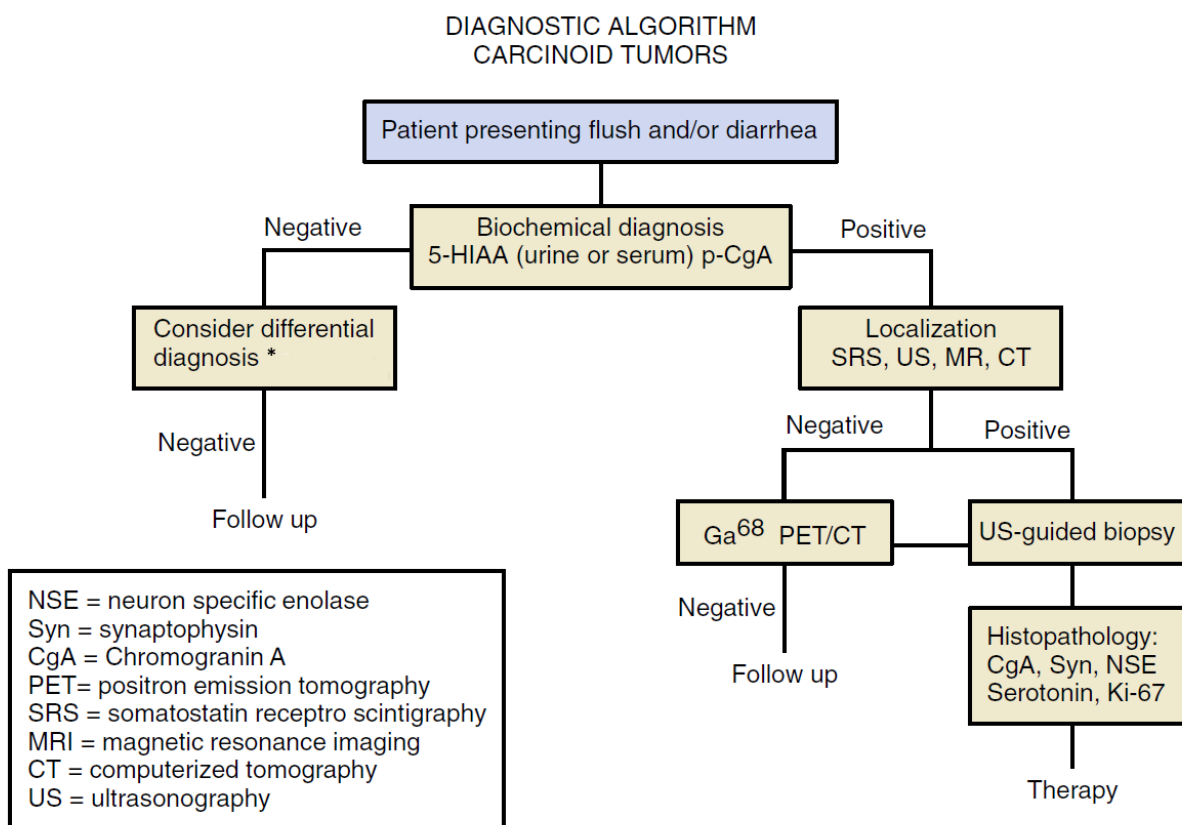
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
Gastrointestinal tract (carcinoid tumors)
Pancreatic NETs (islet cell tumors*)
Endocrine disease
Hyperparathyroidism
Hyperthyroidism
Pheochromocytoma
Pituitary tumors
Medullary thyroid carcinoma
Gastrointestinal disorders
Chronic atrophic gastritis
Chronic hepatitis
Colon cancer
Hepatocellular carcinoma
Inflammatory bowel disease
Irritable bowel syndrome
Liver cirrhosis
Pancreatic adenocarcinoma
Pancreatitis
Cardiovascular disease
Acute coronary syndrome
Arterial hypertension
Cardiac insufficiency/failure
Essential hypertension
Giant cell arteritis
Drugs
Proton pump inhibitors
Histamine-2 receptor antagonists
Inflammatory disease
Airway obstruction in smokers
Chronic bronchitis
Systemic rheumatoid arthritis
Systemic inflammatory response syndrome
Renal disorders
Renal insufficiency/failure
Non-gastrointestinal cancers
Breast cancer
Ovarian cancer
Prostate cancer [¶]
Small cell lung cancer
Neuroblastoma

* Eg, gastrinomas, VIPomas, somatostatinomas, glucagonomas, non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors

¶ Even with a normal prostate specific antigen level.

Modified from Modlin IM, et al. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2427.

Εικόνα 186: Καταστάσεις που σχετίζονται με ψευδείς υψηλές τιμές CgA. Τροποποιημένη από ^{193, 201}.



Εικόνα 187: Διαγνωστικός αλγόριθμος για το ΚΣ. Τροποποιημένος από ²⁴ (*: βλέπε εικόνες 153, 156).

Θεραπεία

Η θεραπεία των καρκινοειδών είναι αυτή των NETs και εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο του πρωτοπαθούς NET και φυσικά πρέπει να θεραπευθεί και το σύνδρομο με τις κλινικές του εκδηλώσεις ως άμεση προτεραιότητα. Είναι σαφές ότι το 20% των ασθενών με NETs έχει ΚΣ, η βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών των ασθενών θα πρέπει να είναι μια σημαντική πτυχή της θεραπείας του συνδρόμου ³⁸, δυστυχώς όμως το ΚΣ είναι δύσκολο να ελεγχθεί ². Η ανάγκη για την θεραπεία του συνδρόμου είναι επιτακτική μια και είναι ένα δια βίου πρόβλημα σε > 60% των ασθενών επειδή η ίαση είναι δυνατή μόνο στην μειονότητα των ασθενών (< 5% των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο από si-NETs) ^{2, 202-204}.

Μία από τις μοναδικές πτυχές της θεραπευτικής προσέγγισης των NETs, είναι ότι συχνά απαιτούν αντιμετώπιση δύο προβλημάτων: την θεραπεία του όγκου και την θεραπεία της ορμονικής υπερέκκρισης, που μπορεί να συμβεί στο 30% των pNETs (F-pNETs) και στο 3-13% των ασθενών με GEP-NETs (που τότε τα ονομάζουμε καρκινοειδή) ^{2,3}.

Η θεραπευτική χειρουργική επέμβαση αντιμετωπίζει και τα δύο προβλήματα, σε πολλές περιπτώσεις όμως, η προχωρημένη μεταστατική νόσος, δεν επιτρέπει μια θεραπευτική εκτομή, και ως εκ τούτου, απαιτείται θεραπεία για κάθε ένα από αυτά τα δύο προβλήματα ξεχωριστά ^{2,3,203}.

Ιστορικά, ο έλεγχος της επιθετικής ανάπτυξης των NETs, γινόταν με χημειοθεραπεία και ιντερφερόνη, ωστόσο, ιδιαίτερα με τη χημειοθεραπεία, είχαμε μια αργή διάρκεια έναρξης της δράσης αυτών (εβδομάδες) και κατά συνέπεια δεν ήταν χρήσιμη μέθοδος για τον έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων ². Πρόσφατα, νέες θεραπείες με: SSAs ^{205, 206}, everolimus ^{207, 208}, τον αναστολέα της τυροσινικής κινάση sunitinib ^{209, 210}, καθώς και με την PRRT ²¹¹⁻²¹⁵, έχουν εισαχθεί για

την θεραπεία των NETs και κατ' επέκταση και των καρκινοειδών. Έτσι η επιθετική χειρουργική επέμβαση ²¹⁶⁻²¹⁸, οι τοπικοπεριοχικές θεραπείες έναντι της MNH (TAE, TACE, TARE, η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες κλπ. ^{216, 219-221}), έχουν δείξει καλά αποτελέσματα και έναντι των GI-NETs και έναντι των pNETs ^{5, 86, 203, 222-225}.

Όμως μέσα από αυτές τις μελέτες αλλά και από την κλινική μας πράξη και εμπειρία φαίνεται, ότι αυτές οι θεραπείες δεν καλύπτουν καλά το σύνδρομο από την υπερπαραγωγή των ορμονών, και αυτό συμβαίνει στους ασθενείς που δεν ιώνται μετά από μια θεραπευτική εκτομή ή και στους ασθενείς που έχουν προχωρημένη νόσο από την διάγνωση που συμβαίνει στο 30-50% των ασθενών με λειτουργικά pNETs (F-pNETs)(εξαίρεση τα ινσουλινώματα) και μέχρι και στο 50-70% των ασθενών με GI-NENs ³.

Η θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου αιτιολογικά μπορεί να γίνει με όλες τις μορφές θεραπείας που έχουμε ήδη αναφέρει πιο πάνω για τα καλά διαφοροποιημένα NETs και ειδικά στο κεφάλαιο θεραπεία των NETs (π.χ., ηπατεκτομή, SSAs, RFA κλπ.), Όμως η θεραπεία του ΚΣ έχει κάποιες ιδιαιτερότητες.

Η χρήση της οκτρεοτίδης ($p < 0,0001$) και της χημειοθεραπείας ($p = 0,003$) είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ΚΣ παρά σε όσους δεν έχουν, ενώ χειρουργική χρησιμοποιείται συχνότερα σε ασθενείς χωρίς ΚΣ ($p = 0,009$) σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη μελέτη ³⁸ (Εικ. 172).

Χειρουργική

Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, θεραπευτικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να γίνουν για όγκους του foregut (βρόγχοι, στόμαχος (ECLomas)), και για καρκινοειδή των ωοθηκών και του όρχεος, επειδή αυτά τείνουν να αναπτύσσονται αρχικά σε τοπικό επίπεδο, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Σε γενικές γραμμές, καρκινοειδείς όγκοι που απελευθερώνουν βιοδραστικές ουσίες απευθείας στη συστηματική κυκλοφορία τείνουν να παραγάγουν πρώιμα συμπτώματα, με αποτέλεσμα την έγκαιρη ανίχνευση και δυνατότητα θεραπείας και πιθανότατα και ίασης.

Η ηπατεκτομή θεωρείται η θεραπεία επιλογής για την θεραπεία των δυνητικά εξαιρέσιμων μεταστάσεων του ήπατος σε ασθενείς με ΚΣ από όλα τα καρκινοειδή, με τις εξαιρέσεις που έχουμε ήδη πει (εξωηπατικές μεταστάσεις κλπ.). Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε πλήρη εκτομή (RO), η απώτερη επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) είναι μέχρι και 20%.

Όμως η ηπατεκτομή και στα πλαίσια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής, μπορεί να παρέχει και συμπτωματική ανακούφιση σε ασθενείς που είναι συμπτωματικοί από το μέγεθος του όγκου ή το ΚΣ, και είναι θεραπείες πολύτιμες, μια και η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων μπορεί να μειώσει τα ορμονικά συμπτώματα και να διευκολύνει την συντηρητική θεραπεία ^{35, 226}. Πολλές μελέτες, δυστυχώς αναδρομικές, υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση, μια και μας δίνει παρηγορική ανακούφιση από τα συμπτώματα και πιθανότατα και παράταση της επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτική χειρουργική της MNH σε περισσότερο από το 50-90% των ασθενών ^{2, 87, 222, 227-230}.

Ομοίως και οι άλλες τοπικοπεριοχικές θεραπείες όπως το RFA, οι TAE, TACE, TARE (SIRT) κλπ. έχουν και αυτές δείξει καλά αποτελέσματα, δυστυχώς και εδώ σε αναδρομικές μελέτες. Εμβολισμός μέρους ή όλου του ήπατος μπορεί να γίνει και σε ασθενείς με αμφωτερόπλευρη νόσο αλλά πραγματοποιείται συνήθως σε δύο έως τρεις διαφορετικές συνεδρίες, με σημαντική συμπτωματική βελτίωση έως και 75% στις εξάψεις και την διάρροια και φυσικά σε ασθενείς με ανθεκτικό σύνδρομο στα SSAs ^{2, 87, 228, 231-236}.

Ασθενείς με τελικό στάδιο ηπατικής νόσου και ανεξέλεγκτα συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται σε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία μπορεί να υποβληθούν σε ορθοπτική

μεταμόσχευση ήπατος, αν και η έλλειψη οργάνων σε συνδυασμό με την χαμηλή επιβίωση δείχνουν ότι η μεταμόσχευση ήπατος μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις θα πρέπει να θεωρείται λύση ⁴⁷.

Προεγχειρητικά και διεγχειρητικά η θεραπεία με οκτρεοτίδη είναι απαραίτητη για την προστασία ενάντια σε κρίσεις καρκινοειδούς που μπορούν να προκύψουν από την αναισθησία ή/και την κινητοποίηση του όγκου.

Συντηρητική

Σε πολλές μελέτες, έχει αναφερθεί ότι η παρουσία του καρκινοειδούς συνδρόμου έχει πολύ δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση των NETs ^{38, 161, 237}. Συνεπώς ο φαρμακευτικός έλεγχος του ΚΣ είναι τεραστίας σημασίας στην διάρκεια της ζωής των ασθενών αυτών όσο και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών.

SSAs

Είναι από το 1978 γνωστό ότι η σωματοστατίνη (short acting octreotide) είναι δραστική έναντι του καρκινοειδούς συνδρόμου και ιδιαίτερα έναντι της κρίσης του ΚΣ, αλλά τα αποτελέσματα της ενώ είναι άμεσα δεν κρατούν πολύ λόγω της βραχείας διάρκειας δράσεως της σωματοστατίνης ^{102, 238, 239}.

Επειδή η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη δεσμεύουν τους υποδοχείς σωματοστατίνης στα καρκινικά κύτταρα, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην αναστολή της απελευθέρωση των βιοενεργών αμινών στο ΚΣ ^{239, 240}. Οι εξάψεις και η διάρροια βελτιώνονται σε > 80% των ασθενών με το ΚΣ ²⁴⁰ με θεραπεία με SSAs. Οι ασθενείς με ΚΣ αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων τους με την θεραπεία τους με λανρεοτίδη autogel στο 76% για τους ασθενείς με διάρροια και 73% με εξάψεις ²⁴¹.

Η οκτρεοτίδη μακράς δράσεως (Sandostatine LAR) οποία χορηγείται ενδομυϊκά σε μηνιαία βάση, έχει εξαλείψει σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη καθημερινής χρήσης οκτρεοτίδης βραχείας δράσης με sc χορήγηση ²⁴². Η οκτρεοτίδη μάρκας δράσεως χορηγείται συνήθως σε δόση 20-30 mg ενδομυϊκά (IM) κάθε τέσσερις εβδομάδες. Εάν οι ασθενείς δεν έχουν σοβαρά συμπτώματα, προτιμάται η έναρξη της θεραπείας με οκτρεοτίδη LAR και όχι η οκτρεοτίδη βραχείας δράσης κατά μερικούς ²¹². Η σταδιακή κλιμάκωση της δόσης της οκτρεοτίδης LAR και η συμπλήρωση της με οκτρεοτίδη βραχείας δράσης, μπορεί να είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα ^{243, 244}.

Η μακράς δράσης λανρεοτίδη (Somatuline Depot) είναι επίσης διαθέσιμη για μηνιαίες im ενέσεις σε δόσεις που κυμαίνονται από 60-120 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες ²⁴⁵. Η λανρεοτίδη φαίνεται να έχει παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα όπως και η οκτρεοτίδη για τη θεραπεία του ΚΣ ²⁴⁶⁻²⁵¹. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, η λανρεοτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΣ, η λανρεοτίδη μείωσε σημαντικά την ανάγκη για βραχείας δράσης οκτρεοτίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ²⁵². Υψηλές δόσεις octreotide LAR από 40-90 mg, έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τον έλεγχο της διάρροιας, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως δόσεις έως τα 120 mg δεν αύξησαν την τοξικότητα.

Λόγω αυτών των δράσεων των SSAs στα καρκινοειδή και τα NETs, έχει πρόσφατα προταθεί ότι η θεραπεία με SSAs πρέπει να αρχίζει σε όλους τους ασθενείς, μόλις τίθεται η διάγνωση του NET και η διάγνωση του ΚΣ ²³⁷, ειδικά με SSAs μακράς δράσεως ²⁵².

Τόσο η οκτρεοτίδη όσο και η λανρεοτίδη είναι συνήθως καλά ανεκτές. Σπάνια, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ναυτία, κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμό ή στεατόρροια, συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αρχής της θεραπείας, μετά την οποία τα συμπτώματα υποχωρούν. Η δυσσαπορόφηση λόγω της εξωκρινούς παγκρεατική ανεπάρκειας που προκαλούν (στεατόρροια) μπορεί να βελτιωθεί με την χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων από του στόματος. Η

διαταραχή της κινητικότητας που προκαλούν στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστεως οδηγεί σε χολολιθίαση και η προληπτική χολοκυστεκτομή είναι απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς όταν χειρουργούνται για κάποιο άλλο λόγο ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της επέμβασης εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων του ²⁵³.

Άλλα μέτρα

Η μετρίου βαθμού ανθεκτική διάρροια του ΚΣ μπορεί να ανταποκριθεί σε συμβατικά αντιδιαρροϊκά φάρμακα όπως η λοπεραμίδη (Imodium) σε δόσεις έως 16mg ή κωδεΐνη, ή λοπεραμίδη, ή διφαινοξυλική ατροπίνη (Lomotil). Για πιο σοβαρή διάρροια, τα οπιούχα καταπραϋντικά και το βάμμα του οπίου (tincture of opium) μπορεί να είναι αποτελεσματικά. Επίσης οι ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης, όπως η ονδανσετρόνη, μπορεί να ανακουφίσουν την διάρροια σε ασθενείς με το ΚΣ σε αποτυχία των SSAs ^{254, 255}. Είναι σαφές, ότι η διαταραχές του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών είναι απαραίτητο να διορθώνονται συνεχώς σε αυτούς τους ασθενείς.

Επίσης και άλλες αιτίες της διάρροιας πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν όπως π.χ., σε ασθενείς που έχουν κάνει εντερεκτομή με αφαίρεση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας συχνά αναπτύσσουν δυσσαπορόφηση χολικών αλάτων που προκαλεί διάρροια που μπορεί να αντιμετωπιστεί με δεσμευτικά των χολικών οξέων όπως η χολεστυραμίνη ή κολεστιπόλη ²⁵⁶, ενώ αντιβιοτική αγωγή πρέπει να χορηγηθεί στις περιπτώσεις υπερανάπτυξης βακτηρίων στο έντερο. Γενικά σε τέτοιους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε δεξιά ημικολεκτομή πρέπει να δοκιμάζουμε την χορήγηση αυτών των φαρμάκων για την αντιμετώπιση της διάρροιας και δεν πρέπει να ξεχνάμε και την περίπτωση της στεατόρροιας λόγω των SSAs που ανταποκρίνεται στην χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων από του στόματος ²¹².

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι τροφές που περιέχουν υψηλά επίπεδα της σεροτονίνης **δεν** φαίνεται να έχουν καμία επίδραση στο ΚΣ. Αυτές οι τροφές πρέπει μόνο να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια συλλογές ούρων 24-h για 5-HIAA καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Άλλες τροφές που πυροδοτούν τις εξάψεις, όπως το αλκοόλ ή οι πικάντικες τροφές, διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, που γενικά πρέπει να μάθουν να τροποποιούν τη διατροφή τους, όπως απαιτείται.

Θεραπεία ανθεκτικού συνδρόμου

Σε όλες τις μακροχρόνιες μελέτες, ένα ποσοστό των ασθενών με ΚΣ (20-76%) στις διάφορες μελέτες), δεν ελέγχονται από το υψηλότερες **συνήθεις** δόσεις λανρεοτίδης ή οκτρεοτίδης, κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τότε μιλάμε για ανθεκτικό ΚΣ.

SSAs

Σε αυτούς τους ασθενείς με ανθεκτικό ΚΣ, η αύξηση της δόσης των SSAs ή της συχνότητας των συνήθων δόσεων για τον έλεγχο των μη καρδιακών συμπτωμάτων της νόσου είναι συχνά αποτελεσματική (έως 80%) ². Σε ασθενείς με επίμονες εξάψεις και/ή διάρροια ή σε υποτροπή αυτών πρέπει να χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις ή συχνότερη χορήγηση SSAs μακράς δράσεως ^{244, 257, 258}. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που εμφανίζουν έξαρση των συμπτωμάτων προς το τέλος ενός κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων χορήγησης SSAs μπορεί να αλλαχθεί η χορήγηση με αυξημένη συχνότητα χορήγησης (π.χ., κάθε 3 εβδομάδες). Ομοίως, υψηλότερες δόσεις οκτρεοτίδης LAR (μέχρι 60 mg κάθε μήνα) μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα. Δόσεις άνω των 60 mg είναι απίθανο να έχουν κάποιο όφελος λόγω τον κορεσμό των υποδοχέων σωματοστατίνης ²⁵⁹. Μια άλλη επιλογή για ασθενείς με θεαματικά συμπτώματα είναι η χρήση συμπληρωματικών δόσεων βραχείας δράσης οκτρεοτίδης (που κυμαίνεται από 100 έως 500 mcg/tid), ή σε μια βάση "όποτε χρειάζεται".

IFN α

Μια άλλη επιλογή για τον έλεγχο των ανθεκτικών συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SSAs είναι η ιντερφερόνη άλφα (IFN α)²⁶⁰. Έχουμε ήδη μιλήσει για την αντινεοπλασματική δράση των ιντρεφερονών, αλλά φαίνεται ότι η IFN α , σε χαμηλές δόσεις (3-5 x 10⁶ μονάδες 3-5 φορές την εβδομάδα), μειώνει τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου (εξάψεις, διάρροια) στο 40-50% των ασθενών που είναι ανθεκτικά σε SSAs, χωρίς όμως αντικειμενική υποχώρηση των όγκων^{261, 262}. Δυστυχώς, τα οφέλη της IFN α για καρκινοειδείς όγκους αντισταθμίζονται μερικές φορές από σημαντική τοξικότητα, η οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κατάθλιψη, και συμπτώματα όπως η γρίπη.

Λόγω των ξεχωριστών αντινεοπλασματικών αποτελεσμάτων και την ικανότητα για έλεγχο των συμπτωμάτων, ο συνδυασμός των οκτρεοτίδη και ιντερφερόνη άλφα έχει μελετηθεί σε ασθενείς για τους οποίους η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη²⁶³ ή με οκτρεοτίδη^{261, 263, 264} δεν ελέγχουν την νόσου. Τα ορμονικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των εξάψεων ήταν πιο αποτελεσματικά ελεγχόμενα και βιοχημική απάντηση στην θεραπεία ήταν καλή σε πάνω από το 70% των ασθενών στις 3 αυτές μελέτες. Δυστυχώς δεν παρατηρήθηκε καμία αντικειμενική βελτίωση του μεγέθους του όγκου, ωστόσο, στην τελευταία αυτή μελέτη, ο συνδυασμός προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και σταθεροποίηση αυτού για μια διάμεση περίοδο 12 μηνών στο 67% των ασθενών. Ο ακριβής ρόλος του συνδυασμού ίσως θα έπρεπε αξιολογηθεί περαιτέρω, όμως μάλλον δεν θα γίνει μια και καινούργια φάρμακα όπως η τελοτριστατή ήρθαν στο προσκήνιο^{164, 265, 266}.

Πασιρεοτίδη

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν επίσης το συμπέρασμα ότι η πασιρεοτίδη, ένα SSA με υψηλή συγγένεια για τους SSTR-1, 2, 3, 5 (σε αντίθεση με την οκτρεοτίδη/λανρεοτίδη που έχουν υψηλή συγγένεια για τους SSTR-2, 5), μπορεί να είναι αποτελεσματική ελέγχοντας την διάρροια/εξάψεις σε ένα ποσοστό 27% των ασθενών με ΚΣ ανθεκτικών στην οκτρεοτίδη/λανρεοτίδη²⁶⁷⁻²⁶⁹ με κυρίαρχη συνοδό παρενέργεια την υπεργλυκαιμία^{268, 270}. Έτσι για εκείνους τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις υψηλές δόσεις οκτρεοτίδης ή λανρεοτίδης ή σε περιπτώσεις που αναπτύσσεται αντίσταση στα ανάλογα σωματοστατίνης, το ανάλογο σωματοστατίνης, η πασιρεοτίδη, σε δόσεις 600-900 μg δύο φορές την ημέρα, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε 25% τέτοιων ασθενών^{271, 272}, ενώ μια μελέτη φάσης III έδειξε παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ της πασιρεοτίδης LAR 60mg και της οκτρεοτίδης LAR 40mg²⁷³.

Αναστολείς της TPH

Το ΚΣ θεωρείται ότι προκαλείται σε μεγάλο μέρος του από την έκκριση της σεροτονίνης. Ένα από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου προς αυτή την κατεύθυνση, ήταν η parachlorophenylalanine, ένας αναστολέας της TPH (που είναι το ένζυμο υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, που περιορίζει τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη) (Εικ.175), με πολύ καλά αποτελέσματα έναντι της διάρροιας αλλά όχι των εξάψεων. Ωστόσο λόγω πολυάριθμων παρενεργειών, ιδίως του ΚΝΣ (διαταραχές συμπεριφοράς, αϋπνία, κατάθλιψη, παραισθήσεις κλπ.), σταμάτησε να χρησιμοποιείται⁸⁷.

Τελοτριστατή

Στη συνέχεια, διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν δύο ισομορφές της TPH, η THP₂ που υπάρχει στον εγκέφαλο και THP₁ στους περιφερικούς ιστούς^{165, 166}. Η τελοτριστατή έχει υψηλή συγγένεια για την THP₁ και THP₂, αλλά δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό του ΚΝΣ, και έτσι λειτουργεί μόνο περιφερικά με συνέπεια πολύ λιγότερες παρενέργειες^{165, 166}. Συνεπώς, ένα βήμα περιορισμού της ταχύτητας της μετατροπής του αμινοξέος τρυπτοφάνη σε σεροτονίνη

διαμεσολαβείτε από το ένζυμο υδροξυλάση τρυπτοφάνης (tryptophan hydroxylase, TPH) ²⁷⁴ (Εικ. 175, 176). Σε μια ελεγχόμενη φάσης III μελέτη με εικονικό φάρμακο (TELESTAR), η telotristat etiprinate μείωσε με στατιστικά σημαντική διαφορά τη διάρροια σε ασθενείς με ανθεκτικό στην αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης, ΚΣ ^{265, 275}. Έτσι η τελοτριστατή (telotristat ethyl), ένας από του στόματος αναστολέας της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (TPH inhibitor), έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ πρόσφατα (2/2017) και στην Ελλάδα σύντομα (Xermelo[®]), για χρήση σε συνδυασμό με SSAs για τον έλεγχο της διάρροιας που σχετίζεται με το ΚΣ (συνήθως ≥ 4 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα), σε ασθενείς με ΚΣ που δεν απαντούν στην οκτρεοτίδη ^{164, 265, 266, 271, 272}. Το φάρμακο τονίζουμε ότι δρα περιφερικά, καθώς δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία της διάρροιας σε ασθενείς με ΚΣ. Η προτεινομένη δόση είναι 250 mg/tid με την τροφή ²¹² και το φάρμακο είναι καλά ανεκτό με λίγες παρενέργειες (ναυτία, μελαγχολία κα) και μπορεί να προστεθεί συμπληρωματικά στην αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής διάρροιας που συνοδεύει το ΚΣ την οποία και ελέγχει στο 44% των ασθενών με ανθεκτικά συμπτώματα ^{2, 87, 164, 228, 266, 276}.

Η τελοτριστατή σημαντικά μειώνει την συχνότητα της διάρροιας και τα επίπεδα ούρων του 5-HIAA, αλλά δεν είχε σημαντική επίδραση στις εξάψεις, υποστηρίζοντας τη σημασία της υπερπαραγωγής σεροτονίνης στην παθογένεση της διάρροιας, αλλά όχι για τις εξάψεις, τουλάχιστον στους περισσότερους ασθενείς ¹⁶⁴. Σε μερικούς ασθενείς, η σεροτονίνη μπορεί να διαδραματίζει έναν ρόλο στην εξάψεις όπως φαίνεται από μια μελέτη σε 15 ασθενείς με ΚΣ, με μια σημαντική μείωση στις εξάψεις ($p = 0,04$) ²⁶⁶.

Οι εξάψεις σε ασθενείς με ΚΣ σχετίζονται με την παραγωγή πολλαπλών βιοενεργών ουσιών, και δεν είναι σαφές κατά πόσον η τελοτριστατή έχει σημαντική επίδραση στο σύμπτωμα αυτό. Από την άλλη πλευρά, η ΚΝ του καρκινοειδούς πιστεύεται ότι σχετίζεται άμεσα με τα υψηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας σεροτονίνης. Αν και τα στοιχεία της αναστολής της καρδιακής πάθησης του καρκινοειδούς με τελοτριστατή είναι ακόμα ανεπίσημα αυτή τη στιγμή, η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με πρώιμες ενδείξεις καρδιακής πάθησης καρκινοειδούς και υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας σεροτονίνης είναι εύλογη, ακόμη και αν η διάρροια τους είναι αλλιώς ελεγχόμενη ²¹².

Everolimus

Εάν η αύξηση των SSAs δεν είναι αποτελεσματική για τον έλεγχο των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου (κυρίως διάρροια/εξάψεις), υπάρχουν ακόμα αρκετές άλλες προσεγγίσεις που δυστυχώς όμως είναι αποτελεσματικές, σε ορισμένες περιπτώσεις, και μόνο σε μικρούς αριθμούς ασθενών ^{2, 3}. Υπάρχουν λίγα δεδομένα, αντιμετώπισης των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου με everolimus ²⁷⁷⁻²⁷⁹. Η μελέτη RADIANT 2 ²⁸⁰ (Everolimus and Octreotide in Patients With Advanced Carcinoid Tumor), παρόλο που εκτιμήθηκε ως αρνητική μελέτη, έδειξε βελτίωση στην απέκκριση του 5-HIAA στα ούρα με υψηλότερη συχνότητα στο βραχίονα του everolimus vs. εικονικό φάρμακο (61 vs. 54%), αλλά δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που αποδίδονταν σε ΚΣ ²⁸⁰. Όμως μερικές άλλες μελέτες με το everolimus για τα ανθεκτικά συμπτώματα του ΚΣ ^{2, 3, 228, 277, 278}, δίνουν ανταποκρίσεις μέχρι και στο 70% σε μια μελέτη ²⁷⁷, δρώντας με τον ίδιο μηχανισμό όπως και στα άλλα λειτουργικά pNETs (ινσουλίνωμα κλπ.) ^{2, 87, 228, 277}. Αυτό συμβαίνει εντός ημερών από την χορήγηση του everolimus και έτσι είναι ανεξάρτητο αποτέλεσμα από τις αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες οι οποίες έχουν αποδειχθεί σε αρκετές μεγάλες μελέτες με pNETs, GEP-NETs και καρκινοειδή ^{207, 208, 277, 280-282}.

PRRT

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα των μελετών με PRRT (Peptide receptor radionuclide therapy), με αντικειμενικά ακτινογραφικά ποσοστά ανταπόκρισης που ποικίλλουν ευρέως, αλλά συμπτωματική ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί στην πλειοψηφία των ασθενών με ΚΣ που ήταν ανθεκτικοί στην οκτρεοτίδη^{214, 283-285}. Η PRRT με ¹⁷⁷Lu-Dotatate (με octreotide-LAR) έχει πρόσφατα δειχθεί σε μια διπλή τυφλή, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη²¹³, να παρατείνει σημαντικά την PFS σε σύγκριση με την οκτρεοτίδη LAR μόνη της, σε ασθενείς με προχωρημένα μεταστατικό καλά διαφοροποιημένου GEP-NETs. Σε διάφορες άλλες μελέτες ο αποτελεσματικός έλεγχος των ανθεκτικών συμπτωμάτων του ΚΣ (μη καρδιακών) έχει αναφερθεί χρησιμοποιώντας PRRT με ¹⁷⁷Lu-Dotatate ή ⁹⁰Y-Edotreotide, να επιτυγχάνεται στο 63-90% των ασθενών^{2, 87, 252}. Στις περισσότερες μελέτες, η θεραπεία με PRRT σε ασθενείς με ανθεκτικό ΚΣ, μας δίνει συμπτωματική βελτίωση που διαρκούν περισσότερο από 6 μήνες, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για τα αποτελέσματα της θεραπείας για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.

¹³¹I-MIBG

Μια άλλη επιλογή είναι η θεραπεία με ¹³¹I-MIBG μια και 40–75% των ασθενών δείχνουν κλινική βελτίωση^{2, 87, 228, 286-289}. Μετά από θεραπεία με ¹³¹I-MIBG θεραπεία, οι ασθενείς συχνά δεν απαιτούν καμία συμπληρωματική θεραπεία σωματοστατίνης ή χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις για τον έλεγχο του καρκινοειδούς συνδρόμου με ένα μέση διάρκεια ανταπόκρισης τους 6-15 μήνες και μέχρι και 39 μήνες σύμφωνα με τις πιο πάνω μελέτες.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία δεν είναι γενικά χρήσιμη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΚΣ από καλά διαφοροποιημένους καρκινοειδείς όγκους. Η χρήση της περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς με φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα (NECs), όπου τα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης είναι σχετικά ικανοποιητικά, ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα NECs σπάνια, αν όχι ποτέ, συνοδεύονται με ΚΣ.

Άλλα φάρμακα

Οι θεραπευτικές επιλογές για προχωρημένους καρκινοειδείς όγκους σήμερα είναι αρκετές συγκριτικά με το παρελθόν, όμως ακόμα παραμένουν περιορισμένες, και νέες θεραπευτικές στρατηγικές απαιτούνται. Οι καρκινοειδείς όγκοι είναι συνήθως πολύ καλά αγγειούμενοι και εκφράζουν υψηλά επίπεδα VEGF και των υποδοχέων του²⁹⁰. Οι θεραπείες με διάφορους αναστολείς του VEGF σε μελέτες πρώιμης φάσης II (Bevacizumab, Sunitinib, Vatalanib, Sorafenib) αποδεικνύουν ότι υπάρχουν απαντήσεις στο 10-20% των ασθενών^{291, 292}.

Πριν από την εισαγωγή των SSAs και της ιντερφερόνης στη θεραπεία των NE όγκων, άλλα παλιότερα φάρμακα, κυρίως παράγοντες που αναστέλλουν τη σύνθεση της σεροτονίνης ή ανταγωνιστές της σεροτονίνης χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των parachlorophenylalanine που ήδη αναφέραμε, που ανακουφίζει την διάρροια και βελτιώνει την έξαψη σε ορισμένους ασθενείς, αλλά οι παρενέργειες του σκευάσματος καθιστούν αφόρητη την μακροχρόνια θεραπεία^{29, 293}.

Οι 5-HT₁ και 5-HT₂ αναστολείς όπως οι κυπροεπταδίνη (Periactin), μεθυλσεργίδη και κετανσερίνη συχνά μειώνουν την διάρροια, αλλά συνήθως όχι τις εξάψεις (flushing)^{294, 295}. Οι ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων (η ονδανσετρόνη, η τροπισετρόνη και η αλοσετρόνη) συνήθως ελέγχουν την διάρροια και περιστασιακά το flushing²⁹⁶.

Σε καρκινοειδή του foregut (γαστρικά και βρογχικά) με μεσολαβητή των εξάψεων την ισταμίνη, οι H₁ και H₂ ανταγωνιστές των υποδοχέων (H₁ και H₂ blockers) μπορεί να είναι αποτελεσματικοί στον έλεγχο του άτυπου καρκινοειδούς συνδρόμου, το οποίο περιλαμβάνει

σοβαρή ερυθρότητα και οίδημα του προσώπου, δακρύρροια και διάρροια όπως είπαμε ⁷⁴. Ανάλογα της σωματοστατίνης επίσης απαιτούνται συχνά.

Η πρεδνιζόνη, σε δόσεις των 20-30 mg/d, δίνει περιστασιακά ανακούφιση σε ορισμένες περιπτώσεις με σοβαρή έξαψη.

Κρίση καρκινοειδούς

Περισσότερο από το 90% των ασθενών με ΚΣ έχουν μεταστατική νόσο, συνήθως ΜΝΗ, με τους πρωτοπαθείς όγκους να ανευρίσκονται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή το εγγύς κόλον (midgut carcinoids). Συνεπώς, η συντριπτική πλειοψηφία των καρκινοειδών έχουν μεγάλο φορτίο όγκου και μπορεί δυνητικά να αναπτύξουν κρίση καρκινοειδούς.

Η καρκινοειδής κρίση είναι μια μορφή του ΚΣ απειλητική για τη ζωή (έντονη υπόταση με εξάψεις), που μπορεί να προκληθεί από την απότομη έγχυση στην κυκλοφορία ενός υπέρογκου ποσού βιολογικά δραστικών ενώσεων από τον όγκο, λόγω χειρισμών σε αυτόν (π.χ., βιοψία, χειρουργική επέμβαση) ή αναισθησία²⁹⁷. Λιγότερο συχνά έχει αναφερθεί μετά από χημειοθεραπεία, ηπατικό αρτηριακό εμβολισμό, ή θεραπεία με ραδιοϊσότοπα, ως επί το πλείστον σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο όγκου ^{20, 298-304} (Εικ. 188). Το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι οι μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και δη με υπόταση.

Το φύλο (θήλυ) και η ηλικία φαίνεται ότι είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την κρίση του ΚΣ και όσον αφορά την συχνότητα και τις επιπλοκές της κρίσης ³⁰⁵. Η διεγχειρητική κρίση ΚΣ είναι πιο συχνή από ότι ξέραμε μέχρι σήμερα και συμβαίνει στο 1/3 των επεμβάσεων σε ασθενείς με καρκινοειδή και οι παράγοντες προβλεπτικοί της κρίσης είναι το ιστορικό καρκινοειδούς συνδρόμου, η αυξημένη ηλικία, και η αύξηση της διάρκειας της αναισθησίας, αλλά και ασθενείς χωρίς καρκινοειδές σύνδρομο ή ηπατικές μεταστάσεις εξακολουθούν να έχουν διεγχειρητικές κρίσεις.

Θεραπεία

Η οκτρεοτίδη ⁷ πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη κατά τη διάρκεια κάθε χειρουργικής επέμβασης, ιδιαίτερα σε εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων. Η χορήγηση οκτρεοτίδης πριν από την εκτομή (300-500 mcg iv ή sc), μειώνει την επίπτωση της κρίσης καρκινοειδούς και είναι υποχρεωτική για τους ασθενείς με ιστορικό καρκινοειδούς συνδρόμου που απαιτούν χειρουργικές επεμβάσεις ^{283, 306-308}.

Η διεγχειρητική κρίση του καρκινοειδούς αντιμετωπίζεται με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτίδης. Η συνεχής έγχυση ενδοφλέβιας octreotide χρειάζεται 12 ώρες πριν από υψηλού κινδύνου παρεμβάσεις (διαγνωστικές ή θεραπευτικές, χορήγηση αναισθησίας ή άλλους χειρισμούς των νεοπλασμάτων) με μια αρχική δόση 50-100 μg/ώρα (έως 3 mg) με μέση τιμή της δόσης 100-200 μg /ώρα. Συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων H₁ και H₂ μπορεί να χορηγηθεί μαζί με γλυκοκορτικοειδή ²⁷³.

Σπάνιες εξαιρέσεις είναι βρογχικής και ωθητικής προέλευσης καρκινοειδή, τα οποία σπάνια μπορεί να απελευθερώσουν ορμόνες (βιοδραστικές ουσίες) κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία, και με αυτόν τον τρόπο να παράγουν συμπτώματα χωρίς μεταστάσεις, όπως έχουμε ήδη πει. Ωστόσο, εάν πρέπει να προηγηθεί η θεραπεία μόνο σε τέτοιους συμπτωματικούς ασθενείς με ΚΣ ή και σε ασθενείς μόνο με απεικονίσεις θετικές για καρκινοειδές (και δη με SRS), είναι ακόμα αμφιλεγόμενο ²¹².

⁷ Sandostatin, Sandostatin Lar, Siroctid, Octreotide είναι οι διάφορες εμπορικές ονομασίες του φαρμάκου στην Ελλάδα. Πηγή Γαληνός.

Πρόληψη και διαχείριση της κρίσης του καρκινωειδούς

Κρίση ΚΣ έχουμε όταν η συστολική αρτηριακή πίεση του αίματος (ΣΑΠ) πέσει σε επίπεδα < 80 mm Hg για περισσότερο από 10 min³⁰⁹ και φαίνεται ότι οι κρίσεις ΚΣ συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα^{310, 311}. Όμως και άλλοι πιο σύγχρονοι ορισμοί υπάρχουν όπως αυτός των Condron M et al.³⁰⁵ που θεωρούν ότι κρίση ΚΣ έχουμε, όταν έχουμε σημαντική αιμοδυναμική αστάθεια που δεν αποδίδεται σε άλλους παράγοντες (όπως η συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας ή απώλεια σημαντικών ποσοτήτων αίματος στην διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης). Η αιμοδυναμική αστάθεια, θεωρείται σημαντική εάν το ΣΑΠ είναι < 80 ή > 180 mm Hg, εάν η καρδιακή συχνότητα είναι μεγαλύτερη από 120 σφύξεις/min, ή εάν ο ασθενής εμφανίζει κοιλιακές αρρυθμίες ή βρογχόσπασμο που προκαλεί δυσκολία με τον αερισμό του, και όλα αυτά για ≥ 10 min.

Με τους ορισμούς αυτούς η κρίση ΚΣ σε ασθενείς υπό θεραπεία με SSAs σύμφωνα με μερικές μελέτες μπορεί να ανέρχεται από 24-30%^{305, 310} που είναι σημαντικά υψηλότερη από ανάλογα επεισόδια που συμβαίνουν στο 10% των ασθενών με χειρουργικές επεμβάσεις μη καρδιακής χειρουργικής³⁰⁹ ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό ΚΣ.

Όμως, το εάν απαιτείται πριν από την χειρουργική εκτομή, προφυλακτική χορήγηση οκτρεοτίδης σε ασθενείς με καρκινωειδές σύνδρομο είναι ασαφές. Τουλάχιστον δύο δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες επί του θέματος, συνιστούν θεραπεία σε ασθενείς με λειτουργικά NETs, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με κλινικά μη λειτουργικά NETs δεν είναι σε κίνδυνο και δεν απαιτούν προφυλακτικά οκτρεοτίδη^{47, 283, 308}. Από την άλλη πλευρά, η σύσταση αυτή αμφισβητείται από άλλες μελέτες, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κρίσεις μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και επί απουσίας του καρκινωειδούς συνδρόμου, και ακόμη ότι οι κρίσεις αυτές βελτιώνονται με την χρήση αγγειοσυσπαστικών^{305, 310}.

Όμως είναι γενικά παραδεκτό ότι η προεγχειρητική προετοιμασία πρέπει να εστιάζεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη μιας πιθανής κρίσης καρκινωειδούς. Αυτό επιτυγχάνεται με τον ανταγωνισμό των μεσολαβητών του καρκινωειδούς, που εμποδίζουν την απελευθέρωση τους, και τα ακόλουθα είναι τα μέτρα που μπορούμε να πάρουμε για την πρόληψη και διαχείριση μιας κρίσης ΚΣ :

1. Αποφυγή του άγχους, της υπερκαπνίας, της υποθερμίας και της υπότασης²². Οι αγγολυτικοί παράγοντες της προνάρκωσης (π.χ., αλπραζολάμη (Xanax)) που δεν έχουν ιδιότητες απελευθέρωσης ισταμίνης συνιστώνται για την μείωση της απελευθέρωσης των κατεχολαμινών λόγω προεγχειρητικού άγχους^{20, 22}.
2. Τα αποτελέσματα της ισταμίνης αντιμετωπίζονται με H₁-blockers (π.χ., σετιριζίνη) και H₂-blockers (π.χ., ρανιτιδίνη).
3. Η βραδυκινίνη μπορεί να μπλοκαρισθεί με απροτινίνη (Trasylol), έναν αναστολέα της καλικρεΐνης, η οποία είναι χρήσιμη για τη θεραπεία των εξάψεων και της περιεγχειρητικής υπότασης, ανθεκτικών στην οκτρεοτίδη.
4. Πρέπει να αποφεύγονται τα φάρμακα που επάγουν την απελευθέρωση ισταμίνης, και η σουκινυλοχολίνη η οποία μπορεί να απελευθερώσει τέτοια πεπτίδια³¹².
5. Βρογχόσπασμος και υπερ-/υπόταση μπορεί να συμβούν προεγχειρητικά και θεραπεύονται με οκτρεοτίδη²⁸.

Διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στην περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με ΚΣ συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών για τον βρογχόσπασμο, μεθυλσεργίδη και κυπροεπταδίνη για τις γαστρεντερικές εκδηλώσεις και κετανσερίνη, η οποία εμποδίζει τις επιδράσεις της σεροτονίνης με τη μεσολάβηση των 5-HT₂ υποδοχέων, δηλαδή αγγειοσυστολή,

βρογχόσπασμο και συσώρευση αιμοπεταλίων, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης^{20, 22}.

6. Η πρόληψη μιας κρίσης καρκινωειδούς θα πρέπει να γίνεται πριν από μια επέμβαση και ίσως πριν από κάθε τοπικοπεριοχική παρέμβαση, χρησιμοποιώντας **SSAs** (sc ή iv). Η οκτρεοτίδη πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη κατά τη διάρκεια κάθε χειρουργική επέμβασης σε τέτοιους ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων. Η χορήγηση οκτρεοτίδης πριν από την εκτομή (300-500 mcg iv ή sc) μειώνει την επίπτωση της κρίσης και είναι υποχρεωτική για τους ασθενείς με ιστορικό καρκινωειδούς συνδρόμου που απαιτούν κάποια χειρουργική επέμβαση^{47, 52, 283, 306, 307}. Διάφορες δόσεις SSAs προεγχειρητικά έχουν αναφερθεί, ωστόσο, η βέλτιστη δόση είχε δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Υποδορίως, δίνεται σε μία δόση των 0,5 mg/tid, 2 εβδομάδες πριν την επέμβαση, και δίνεται και για 1 εβδομάδα μετά την επέμβαση. Εάν πρόκειται να διακοπεί μετεγχειρητικά, αυτό πρέπει να γίνει αργά μέσα στην πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα. Η χορήγηση οκτρεοτίδης 0,5 mg iv πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία μπορεί να αποτρέψει την απελευθέρωση μεσολαβητών. Ενδοφλεβίως, καλό είναι να δίνεται σε μία δόση των 50-100 mcg/h, να ξεκινά 24 ώρες πριν, και δίνεται για 24-48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, πρέπει να συνεχιστεί η φαρμακευτική αγωγή συντήρησης του ασθενούς^{47, 313}.
7. Το ιδανικό φάρμακο εισαγωγής στην αναισθησία είναι η προποφόλη, ωστόσο, η υπόταση πρέπει να αποφεύγεται³¹⁴. Η ετομιδάτη μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση ισταμίνης, αλλά δεν καταστέλλει τα λαρυγγικά αντανακλαστικά, και είναι πιο ασφαλής για το καρδιαγγειακό σύστημα^{315, 316}. Επιπλέον, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μη-αποπολωτικοί παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού που δεν προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης, με καλύτερη επιλογή το βεκουρόνιο ή ροκουρόνιο^{22, 316}.
8. Πρέπει να χρησιμοποιούνται οπιούχα για αναλγησία που δεν προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης, όπως η φεντανύλη που έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ωστόσο, διεγχειρητικές επιπλοκές μπορούν ακόμα να εμφανιστούν σε ασθενείς με MNH από ΚΣ παρά τη χρήση προεγχειρητικής προφυλακτικής οκτρεοτίδης. Αν συμβούν, οι δόσεις της οκτρεοτίδης θα πρέπει να επαναληφθούν όσο χρειάζεται, κατά τη διάρκεια της επέμβασης για την προστασία από την υπόταση.

9. Συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και βρογχοδιασταλτικά, όπως οι β2 αγωνιστές, μπορεί να ενεργοποιήσουν την καλκικρεΐνη που οδηγεί σε σύνθεση και απελευθέρωση βραδυκινίνης με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και υπόταση. Έτσι οι αδρενεργικοί παράγοντες για την υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω παράδοξης επίδρασή τους σε αυτούς τους ασθενείς σύμφωνα με τα καθιερωμένα, αλλά τελευταία και αυτό αμφισβητείται^{305, 310}. Όπως οι κατεχολαμίνες έτσι και το ασβέστιο, μπορεί να προκαλέσουν απελευθέρωση μεσολαβητών από τον όγκο και να επιδεινώσουν πάρα να βελτιώσουν, το σύνδρομο^{20, 310} πάρα τις πιο πρόσφατες περί του αντιθέτου απόψεις³¹⁷. Όμως η φαινυλεφρίνη και βαζοπρεσίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπότασης σε κρίση καρκινωειδούς^{312, 318}.

Αν και οι λεπτομέρειες της φυσιολογίας της διεγχειρητικής κρίσης του ΚΣ δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, είναι πολύ πιθανόν ότι η ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια της κρίσης να οδηγείται από

προσπάθειες για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής και την αιμάτωση των οργάνων σε έδαφος σημαντικής αγγειοδιαστολής³⁰⁵.

Η αυξημένη διάρκεια της αναισθησίας φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της κρίσης. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει ότι οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο απαιτούν πιο περίπλοκες και πιο μεγάλης διάρκειας επεμβάσεις αλλά κυρίως, μια και δεν αυξάνεται σήμερα στις σύγχρονες επεμβάσεις η απώλεια αίματος, στο γεγονός ότι οι μακρές χρονικά επεμβάσεις επιτρέπουν περισσότερες ευκαιρίες για διεγχειρητική κρίσεις³⁰⁵.

Η συνεχής έγχυσης οκτρεοτίδης είναι ανεπαρκής για να αποτρέψει τις κρίσεις σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη³⁰⁵, που προτείνει ότι ακόμη και χωρίς την με οκτρεοτίδη πρόληψη των κρίσεων, η έκβαση μπορεί να βελτιωθεί με τη συντόμευση της διάρκειας της αιμοδυναμικής αστάθειας που σχετίζεται με τις κρίσεις, με όλα τα διαθέσιμα μέσα. Έτσι κάθε ασθενής πιθανόν να χρειάζεται να αντιμετωπισθεί με διαφορετικό τρόπο.

Περαιτέρω, παρά το γεγονός ότι η σεροτονίνη έχει ένα καθιερωμένο ρόλο στο ΚΣ^{28, 319}, πρακτικά δεν γνωρίζουμε ποιες από το πλήθος των ορμονών που εκκρίνονται από τους καρκινοειδείς όγκους ευθύνονται για τις διεγχειρητικές κρίσεις. Συνεπώς είναι απαραίτητη η ανάπτυξη ορθολογικών προσεγγίσεων ως προς την αντιμετώπιση των διεγχειρητικών κρίσεων για να γίνουν σπανιότερες και συντομότερες και φυσικά θα απαιτήσουν μια καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της κρίσης ως μια οντότητα διακριτή από καρκινοειδές σύνδρομο.

Θα λέγαμε ότι μια προσέγγιση, λίγο διαφορετική στην θεραπεία της διεγχειρητικής κρίσης του ΚΣ είναι:

10. Να χρησιμοποιούμε επιπρόσθετα υγρά iv και επιπρόσθετη bolus 500 mg οκτρεοτίδη, παρόλο που τα συμπτώματα είναι γενικά ανθεκτικά σε χορήγηση υγρών μόνον^{32, 304, 320}.
11. Σε ανεπάρκεια αυτών μπορεί να προχωρήσουμε σε χορήγηση φαινυλενεφρίνης και βαζοπρεσίνης. Εάν αυτό δεν λειτουργήσει, αντισταμινικά και στεροειδή, επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν, και στο τέλος αν η 6^η ή 7^η προσπάθεια μας αποτύχει ίσως πρέπει να σταματήσουμε την επέμβαση και να στείλουμε τον ασθενή στην ΜΕΘ για σταθεροποίηση.
12. Η χρήση επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης, και εφεδρίνης σε αυτούς τους ασθενείς γενικά δεν θεωρείται πρώτης γραμμής, και οι αναισθησιολόγοι είναι διστακτικοί στην χορήγηση τους όμως μελέτες είναι υπό εξέλιξη και περιμένουμε τα αποτελέσματα τους³⁰⁵.

Κατά την άποψη άλλων ειδικών²¹², πριν από την χειρουργική επέμβαση πρέπει να έχουμε επίπεδα 5-HIAA ούρων για όλους τους ασθενείς με ένα μεταστατικό NET (ιδιαίτερα από το midgut) που δεν έχουν συμπτώματα που να συνάδουν με το ΚΣ. Από αυτούς, προφυλακτική και διεγχειρητική οκτρεοτίδη πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με ΚΣ και/ή αυξημένα επίπεδα 5-HIAA. Οι ασθενείς με NETs που δεν παράγουν σεροτονίνη (π.χ., του ορθού, pNETs ή εντοπισμένα midgut NETs), δεν απαιτούν προφυλακτική οκτρεοτίδη. Όμως, και σε αυτούς τους ασθενείς, όταν μια κρίση συμβαίνει ίδια διεγχειρητικά, η θεραπεία της, διαφέρει από άλλες αιτίες της οξείας διεγχειρητικής υπότασης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να υποστηρίζεται με συνεχή έγχυση υγρών και οκτρεοτίδης (500-1000 mcg, iv, και συνεχής ενδοφλέβια στάγδην έγχυση 50-200 mcg/hr)^{258, 304, 321, 322}.

Έτσι υπάρχουν, συγκρουόμενες απόψεις για την θεραπεία της υπότασης περιεγχειρητικά²², όμως φαίνεται ότι η συντόμευση της διάρκειας της κρίσης του ΚΣ μπορεί να προστατεύσει ασθενείς από το να εμφανίσουν μείζονες επιπλοκές³⁰⁵.

Σύνοψη

Η έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών στην περιεγχειρητική περίοδο είναι απαραίτητη για την πρόληψη της κρίση του καρκινωειδούς. Όταν παρουσιαστεί μια κρίση καρκινωειδής, η θεραπεία διαφέρει από εκείνη των άλλων αιτιών της οξείας διεγχειρητικής υπότασης. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ανθεκτικά στην χορήγηση υγρών μόνον. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να υποστηρίζεται από έγχυση οκτρεοτίδης έως 1 mg. Οι κατεχολαμίνες μπορεί να προκαλέσουν την απελευθέρωση των μεσολαβητών από τον όγκο και να επιδεινώσουν την τυχόν κρίση και ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται μέχρι νεοτέρων οδηγιών.

Νεφελοποιητικά διαλύματα ipratropium (atrovent) έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα για τον βρογχόσπασμο. Η οκτρεοτίδη είναι χρήσιμη για βρογχόσπασμο ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες. Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές για τη θεραπεία του βρογχόσπασμου πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, δεδομένου ότι μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα, λόγω της περαιτέρω απελευθέρωσης ισταμίνης (Εικ. 189). Η υπεργλυκαιμία, που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να αντιμετωπίζεται εάν είναι απαραίτητο με έγχυση ινσουλίνης.

Στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση μπορεί να απαιτείται για τους ασθενείς με ΚΝ καρκινωειδούς, που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και ακραίες αλλαγές στην αρτηριακή πίεση του αίματος. Θα πρέπει να αποφεύγεται η περιφερειακή αναισθησία και ειδικά φάρμακα όπως η μορφίνη, το σουξαμεθόνιο, οι β-αναστολείς, η τουβοκουραρίνη, το αλοθάνιο και το ατρακούριο^{33, 36}.

Με όλα αυτά τα μέτρα η κρίση του καρκινωειδούς διεγχειρητικά μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί ικανοποιητικά αλλά σίγουρα δεν μπορεί να αποφευχθεί τελείως^{312, 317}. Ένας οδηγός για την πρόληψη και διαχείριση της κρίσης του καρκινωειδούς συνδρόμου δίδεται στην εικόνα 189, με κύρια χαρακτηριστικά της θεραπείας της κρίσης την χορήγηση οκτρεοτίδης και την χορήγηση υγρών για την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου^{20, 309, 323, 324}.

Ιστορικά, οι κρίσεις του ΚΣ θεραπεύονται με παρεντερική χορήγηση SSAs και αυτό έγινε αποδεκτό δίνοντας τόσο αποτελεσματική προληπτική όσο και θεραπευτική αγωγή, και η προσέγγιση αυτή συμπεριλήφθηκε σε αρκετές πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες^{47, 161, 222, 229, 239, 258, 319, 325, 326}. Σήμερα υπάρχουν διαφωνίες ως προς το αν τα SSAs επαρκώς προλαμβάνουν τις κρίσεις του ΚΣ^{305, 310, 317, 327} και αν ναι, ποια είναι η σωστή δοσολογία και το χρονοδιάγραμμα της δόσης^{310, 317, 326, 328}. Με βάση αυτές τις ανησυχίες, ορισμένες ομάδες πρότειναν την αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της κρίσης του ΚΣ σε επεμβατικές πράξεις και χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν την έγχυση υψηλής δόσης οκτρεοτίδη^{317, 328}, μολονότι, αυτή η προσέγγιση έχει αμφισβητηθεί σε μια συστηματική ανάλυση των μελετών αυτών³²⁶.

Strong evidence	Mild evidence (reported in case reports and patients' guidelines)
Palpation	Alimentary triggers
<ul style="list-style-type: none"> • Bedside • Intraoperative • Abdominal ultrasound 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Amine-containing food (e.g., caffeine drinks, chocolate, wine, etc.) • Serotonin containing food (e.g., bananas, pineapples, tomatoes, etc.)
Procedures	Stress
<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy • Hepatic artery ligation • Embolization • Radio nucleotide therapy • Fine needle biopsy • Induction of anesthesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Emotional • Physical
Drugs	Drugs
<ul style="list-style-type: none"> • Beta-adrenergic agonists • (Nor)epinephrine 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRIs

Εικόνα 188: Εκλυτικοί παράγοντες για το ΚΣ και την κρίση του : ισχυρά και ήπια αποδεικτικά στοιχεία. Από ¹⁷.

PREOPERATIVE MANAGEMENT	INTRAOPERATIVE MANAGEMENT	POSTOPERATIVE MANAGEMENT
<p>UPDATE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medical history - Clinical examination - Laboratory screening - Urinary 5-HIAA control - Electrocardiogram - Echocardiography - Complete tumor staging/classification <p>PREOPERATIVE MEDICATION:</p> <p>1. Two weeks prior to operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H1-blockers (cetirizine 10 mg, once daily) - H2-blockers (ranitidine 150 mg, two times daily) - Octreotide 0.5 mg, 3 times daily SC <p>2. Day of operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H1-and H2-blockers - Benzodiazepine (alprazolam 0.5mg) - Octreotide 0.5mg, 3 times daily SC or 50-100 µg IVper hour, initiated 24hours before, and given for 24-48 hour after the surgical intervention <p>If diarrhea: loperamide. If bronchospasm: ipratropium</p>	<p>MONITORING PATIENT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arterial and CVP monitoring - Airway pressure - Temperature - Glycaemia - Urine output (- Swan-ganz catheter) <p>INDUCTION:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Before induction: Octreotide 0.5 mg SC - Propofol <p>NEUROMUSCULAR BLOCKING:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vecuronium - Rocuronium <p>ANALGESIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl <p>TREAT COMPLICATIONS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bronchospasm:H1-blockers & ipratropium - Hyperglycemia:insulin - Hypertension:beta-blockade, ketanserin, octreotide, increasing depth of anesthesia <p>CARCINOID CRISIS (+ hypotension):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluid filling - Octreotide bolus up to 1 mg IV - Interrupt tumor manipulation 	<p>MONITORING PATIENT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intensive care (if possible) - Arterial and CVP monitoring - Airway pressure - Temperature - Glycaemia - Urine output (- Swan-ganzcatheter) <p>POSTOPERATIVE MEDICATION:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducing octreotide slowly over 1 week - H1-blockers (cetirizine 10 mg, once daily) - H2-blockers (ranitidine 150 mg, two times daily) - Analgesia (if necessary): fentanyl

Εικόνα 189: Προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά μέτρα διαχείρισης και πρόληψη μιας κρίσης καρκινοειδούς. Από ¹⁷.

Επιβίωση

Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με ΚΣ έχουν μικρότερη επιβίωση από τους μην έχοντας ΚΣ και αυτό επιβεβαιώθηκε από μια μεγάλη (ίσως την μεγαλύτερη) επιδημιολογική μελέτη ³⁸, όπου

αναδείχθηκε ότι οι ασθενείς με ΚΣ έχουν διάμεση συνολική επιβίωση 5,0 ετών και η αντίστοιχη επιβίωση για εκείνους χωρίς ΚΣ ήταν 5,6 χρόνια ($p = 0,019$).

Επίσης η διάμεση συνολική επιβίωση στο υποσύνολο των ασθενών με μεταστατικά G1/G2 si-NETs ήταν 7,1 έτη σε ασθενείς χωρίς ΚΣ και 4,7 χρόνια σε ασθενείς με ΚΣ. Ακόμα μέσα από αυτήν την μελέτη έγινε σαφές, μια και επιβεβαιώθηκε ότι το ΚΣ ήταν πιο συχνό σε G1/G2 si-NENs και άλλα NETs του midgut παρά σε οποιαδήποτε άλλη εστία και όργανο και φυσικά είναι πολύ πιο συχνό όταν αυτοί οι όγκοι έχουν ηπατικές μεταστάσεις για τους γνωστούς λόγους.

Από την μελέτη αυτή είναι πάλι είναι σαφές ότι η ανάπτυξη ΚΣ σε ένα NET είναι κακό προγνωστικό σημείο και η επιβίωση των ασθενών (διάμεση και ολική επιβίωση)³⁸ με ΚΣ είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τα G1/G2 NETs, και για τα si-NENs ειδικά η διάμεση επιβίωση είναι κατά 2 έτη μικρότερη (Εικ. 190).

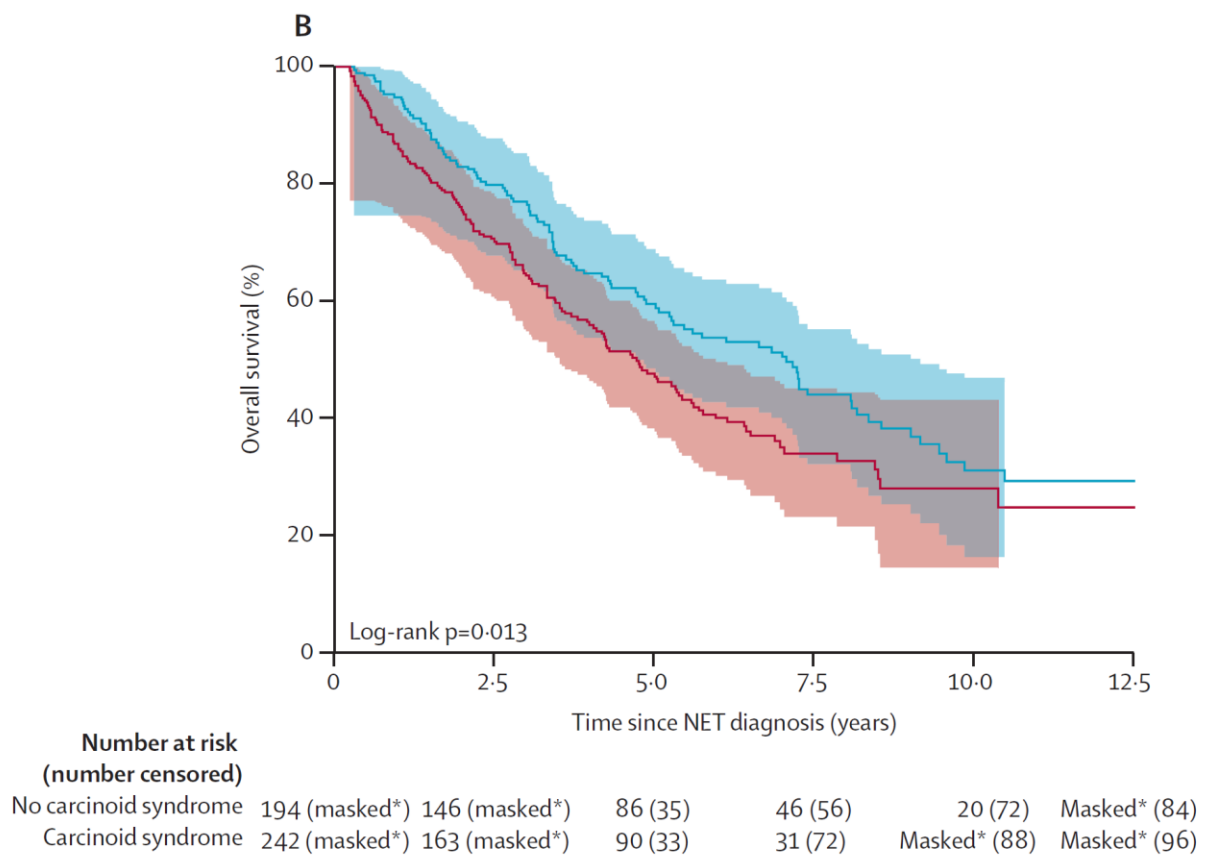
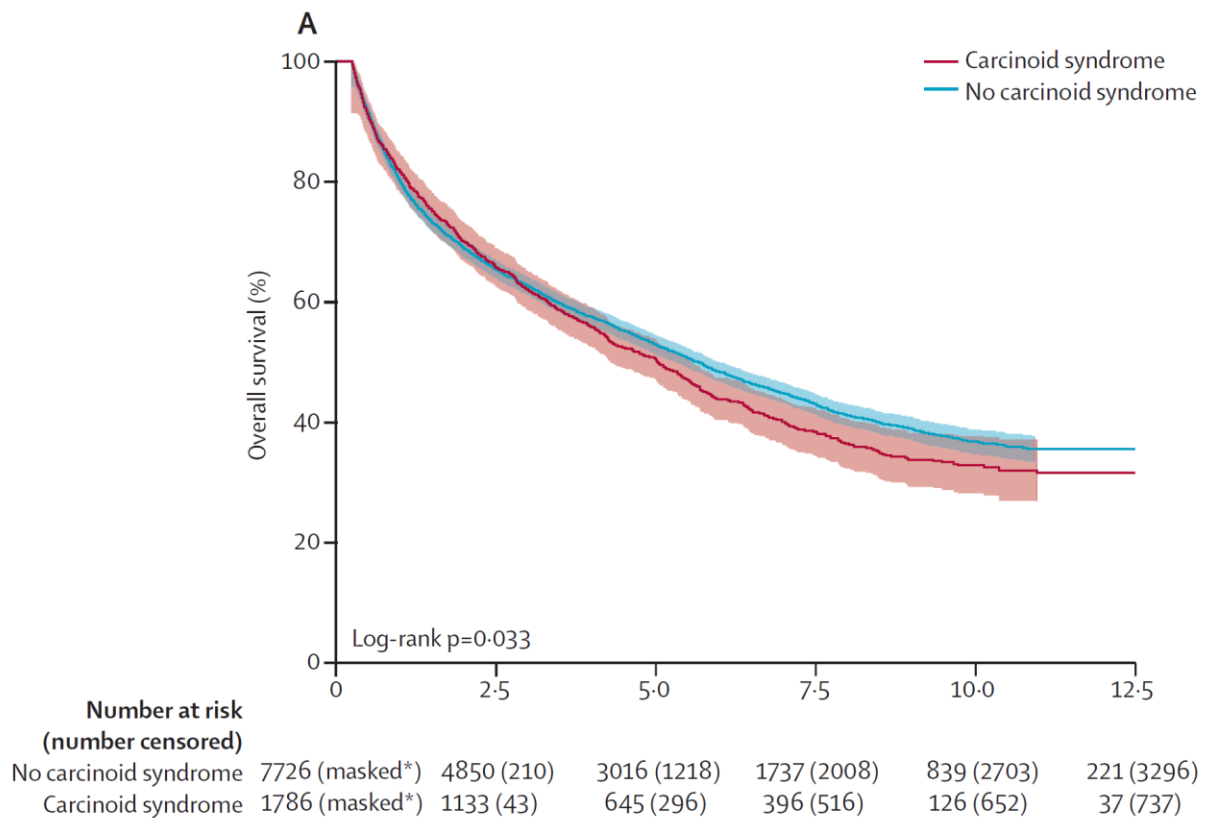
Αν και η παρουσία του καρκινοειδούς συνδρόμου σίγουρα υποδηλοί διαφορές σε διάφορους παραμέτρους όπως π.χ., το συνολικό φορτίο όγκου, θα μπορούσε να αποτελεί επίσης μια βιολογική διαφορά στην επιθετικότητα του όγκου, κάτι που όμως είναι ακόμα άγνωστο. Η επίδραση της θεραπείας του καρκινοειδούς συνδρόμου στην συνολική επιβίωση αυτών των ασθενών, ανεξάρτητα από τον έλεγχο του όγκου, ενώ σαφέστατα προσδίδει εμφανώς επιβίωση στους ασθενείς με ΚΣ, όμως δεν είναι εύκολο να μετρηθεί ποσοτικά και παραμένει ένα αναπάντητο ερώτημα που ελπίζουμε να απαντηθεί στο άμεσο μέλλον. Όμως είναι σαφές η ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών είναι σαφέστατα βελτιωμένη με την έναρξη της θεραπείας με SSAs.

Συμπέρασμα

Εν κατακλείδι, η προσέγγιση στη θεραπεία καρκινοειδούς συνδρόμου και ειδικά των εξάψεων πρέπει να περιλαμβάνει πρώτα από όλα η αποφυγή τροφίμων που εκλύουν τις εξάψεις και το αλκοόλ. Τα SSAs είναι τα φάρμακα επιλογής, και εάν αναπτυχθεί αρχόμενη κρίση καρκινοειδούς, η αύξηση της δόσης πρέπει να επιχειρηθεί. Εάν αυτή η στρατηγική είναι αναποτελεσματική, η ιντερφερόνη μόνο, ή ο συνδυασμός ιντερφερόνης και σωματοστατίνης, πρέπει να είναι η επιλογή μας. Σε ασθενείς με σύνδρομο από ένα καρκινοειδές του foregut, οι αναστολείς των H_1 και H_2 -υποδοχέων μπορεί να προστεθούν. Η τελοτριστατή αντιπροσωπεύει μια άλλη εναλλακτική λύση και ίσως να αναδειχθεί ως η καταλληλότερη θεραπεία για τα συμπτώματα των ασθενών.

Τελευταία, η αιτιολογική θεραπεία του συνδρόμου ίσως χρειαστεί, χειρουργικές επεμβάσεις για την θεραπευτική αφαίρεση των όγκων ή μέσω της κυτταρομείωση, ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα, που μπορεί να γίνει και με άλλες τοπικοπεριοχικές θεραπείες, όπως ο εμβολισμός το RFA κλπ.. Η PRRT είναι μια πολύ ελπιδοφόρα θεραπευτική δυνατότητα με καλές προοπτικές.

Η συστηματική και έντονη υποστηρικτική αγωγή κατά τις επεμβάσεις αυτές για την αποφυγή μιας κρίσης ΚΣ ή την μείωση των επιπλοκών αυτής είναι απαραίτητη.



Εικόνα 190: Συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών με NETs (A) όλα τα NETs και (B) η υποομάδα των ασθενών με μεταστατικά NETs G1/G2. Shaded areas represent 95% CIs. NET=neuroendocrine tumor.

*Masked as per Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare user agreement for confidentiality. Από ³⁸.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

www.felekouras.gr

Βιβλιογραφία

1. Klimstra DS. Pathologic Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):1-19.
2. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(16):2191-2205.
3. Jensen RT, Oberg K. Neuroendocrine tumors. In: Feldman M, Brandt L, editors., ed. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:pp. 501–541.
4. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340(11):858-68.
5. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):737-53.
6. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 2008; 6:123.
7. Langhans T. Über einen Drüsenpolyp im Ileum ([Report on a glandular polyp in ileum]). *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1867; 38:550-560 ([in German]).
8. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 1867; 38(4):559-560.
9. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 2004; 35(12):1440-51.
10. Lundqvist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986; 148(2):141-7.
11. Ransom W. A Case of Primary Carcinoma of the Ileum. *The Lancet* 1890; 136(3507):1020-1023.
12. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J* 1954; 47(5):795-817.
13. Lembeck F. 5-Hydroxytryptamine in a Carcinoid Tumour. *Nature* 1953; 172(4385):910-911.
14. Pernow B, Waldenstrom J. Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours. *Lancet* 1954; 267(6845):951.
15. Nakamura T, Igarashi H, Ito T, et al. Important of case-reports/series, in rare diseases: Using neuroendocrine tumors as an example. *World J Clin Cases* 2014; 2(11):608-13.
16. Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(3):605-12.
17. Mertens G, Carton S, Verslype C, et al. Clinical Approaches of Emergencies in Neuroendocrine Tumors. In: Raymond E, Faivre S, Ruzniewski P, eds. Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Digestive Tract. Paris: Springer Paris; 2014:pp. 221-236.
18. Melnyk DL. Update on carcinoid syndrome. *AANA J* 1997; 65(3):265-70.
19. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4):813-29.
20. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997; 35(4):129-42.
21. van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(5):850-60.

22. Mancuso K, Kaye AD, Boudreaux JP, et al. Carcinoid syndrome and perioperative anesthetic considerations. *J Clin Anesth* 2011; 23(4):329-41.
23. Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:19.
24. Öberg K. Carcinoid Syndrome. In: Groot LJD, Kretser DMd, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016:pp. 2615-2627.e3.
25. Strosberg J. Clinical features of the carcinoid syndrome. 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed on November 02, 2017.
26. ur Rehman H. Carcinoid syndrome. *CMAJ* 2009; 180(13):1329.
27. Γιώβος ΙΓ. Κλινικά σύνδρομα και διαγνωστική προσέγγιση [NEYPOENΔOKPINIKOI OFKOI web site]. 2014. Available at: <http://e-endocrinology.gr/wp-content/uploads/2014/05/15-24.pdf>. Accessed 5 Νοεμβρίου 2017.
28. Dierdorf SF. Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16(3):343-7.
29. Moertel CG. Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1983; 1(11):727-40.
30. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
31. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352(9130):799-805.
32. Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(9):1101-18.
33. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 2003; 22(4):517-530.
34. Schnirer, II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42(7):672-92.
35. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(4):865-96.
36. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, et al. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 2006; 43(6):383-450.
37. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14(3):237-46.
38. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology* 2017; 18(4):525-534.
39. Peart WS, Porter KA, Robertson JI, et al. Carcinoid syndrome due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet* 1963; 1(7275):239-43.
40. La Rosa S, Franzini F, Albarello L, et al. Serotonin-producing enterochromaffin cell tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 15 cases and comparison with intestinal enterochromaffin cell tumors. *Pancreas* 2011; 40(6):883-95.
41. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18(2):133-41.
42. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg* 1989; 26(12):835-85.
43. Datta S, Williams N, Suortamo S, et al. Carcinoid syndrome from small bowel endocrine carcinoma in the absence of hepatic metastasis. *Age Ageing* 2011; 40(6):760-2.
44. Feldman JM, Jones RS. Carcinoid syndrome from gastrointestinal carcinoids without liver metastasis. *Ann Surg* 1982; 196(1):33-7.
45. Haq AU, Yook CR, Hiremath V, et al. Carcinoid syndrome in the absence of liver metastasis: a case report and review of literature. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(3):221-3.

46. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51.
47. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61(1):6-32.
48. Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1421-34.
49. Beattie DT, Smith JA. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377(3):181-203.
50. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:464-70.
51. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5):437-48.
52. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):163-71, ix.
53. Schell SR, Camp ER, Caridi JG, et al. Hepatic artery embolization for control of symptoms, octreotide requirements, and tumor progression in metastatic carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5):664-70.
54. Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001; 95(1):8-12.
55. Zandee WT, van Adrichem RC, Kamp K, et al. Incidence and prognostic value of serotonin secretion in pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(2):165-170.
56. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol* 2008; 101(3):378-81.
57. Goldman T, Adamson K, Yang E. Resolution of right-sided heart failure symptoms after resection of a primary ovarian carcinoid tumor. *Tex Heart Inst J* 2014; 41(5):533-6.
58. Agarwal C, Goel S, Stern E, et al. Carcinoid Heart Disease without Liver Involvement Caused by a Primary Ovarian Carcinoid Tumour. *Heart Lung Circ* 2015; 24(7):e97-e100.
59. Saraf K, Tingi E, Brodison A, et al. A rare case of primary ovarian carcinoid. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33(10):766-769.
60. Hayashi T, Iida S, Taguchi J, et al. Primary carcinoid of the testis associated with carcinoid syndrome. *Int J Urol* 2001; 8(9):522-4.
61. Takada H, Iwatsuki S, Itoh Y, et al. Primary pure carcinoid tumour of the testis: A case report and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88(3):245-246.
62. Schieman C, Pasiaka JL, McFadden SD, et al. Resolution of chronic diarrhea after resection of a localized pulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(4):1275-6.
63. Ricci C, Patrassi N, Massa R, et al. Carcinoid syndrome in bronchial adenoma. *Am J Surg* 1973; 126(5):671-7.
64. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Front Horm Res* 2015; 44:40-57.
65. Zavras N, Schizas D, Machairas N, et al. Carcinoid syndrome from a carcinoid tumor of the pancreas without liver metastases: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2017; 13(4):2373-2376.
66. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017; 58(5):756-761.
67. Datta J, Merchant NB. Terminal ileal carcinoid tumor without hepatic or extrahepatic metastasis causing carcinoid syndrome. *Am Surg* 2013; 79(4):439-41.
68. Sonnet S, Wiesner W. Flush symptoms caused by a mesenteric carcinoid without liver metastases. *JBR-BTR* 2002; 85(5):254-6.

69. Hossain J, al-Mofleh I, Tandon R, et al. Carcinoid syndrome without liver metastasis. *Postgrad Med J* 1989; 65(766):597-9.
70. Tsoukalas N, Chatzellis E, Rontogianni D, et al. Pancreatic carcinoids (serotonin-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms): Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(16):e6201.
71. Hendrix TR, Atkinson M, Clifton JA, et al. The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man. *Am J Med* 1957; 23(6):886-93.
72. von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, et al. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 329(15):1073-8.
73. Swain CP, Tavill AS, Neale G. Studies of tryptophan and albumin metabolism in a patient with carcinoid syndrome, pellagra, and hypoproteinemia. *Gastroenterology* 1976; 71(3):484-9.
74. Roberts LJ, 2nd, Marney SR, Jr., Oates JA. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H1 and H2 receptor antagonists. Evidence for an important role of H2 receptors in human vasculature. *N Engl J Med* 1979; 300(5):236-8.
75. Grahame-Smith DG. What is the cause of the carcinoid flush? *Gut* 1987; 28(11):1413-6.
76. Oates JA, Pettinger WA, Doctor RB. Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. *J Clin Invest* 1966; 45(2):173-8.
77. Oates JA. The carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315(11):702-4.
78. Makridis C, Theodorsson E, Akerstrom G, et al. Increased intestinal non-substance P tachykinin concentrations in malignant midgut carcinoid disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(5):500-7.
79. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, et al. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(3):275-82.
80. Metz SA, McRae JR, Robertson RP. Prostaglandins as mediators of paraneoplastic syndromes: review and up-date. *Metabolism* 1981; 30(3):299-316.
81. Sandler M, Karim SM, Williams ED. Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours. *Lancet* 1968; 2(7577):1053-4.
82. Lucas KJ, Feldman JM. Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein. *Cancer* 1986; 58(10):2290-3.
83. Neychev V, Kebebew E. Carcinoid Syndrome. In: Pasiaka LJ, Lee AJ, eds. *Surgical Endocrinopathies*. Cham: Springer International Publishing; 2015:pp. 333-340.
84. Varas-Lorenzo MJ, Munoz-Agel F, Espinos-Perez JC, et al. Gastrointestinal carcinoid tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(9):533-7.
85. Ahlman H, Wangberg B, Nilsson O, et al. Aspects on diagnosis and treatment of the foregut carcinoid syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(6):459-71.
86. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):125-38.
87. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017.
88. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedicalscience* 2016; 10:662.
89. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 2:S3-8.
90. Mansencal N, Mitry E, Bachet JB, et al. Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105(11):1588-91.
91. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20(2):126-31.
92. McCormick D. Carcinoid tumors and syndrome. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25(3):105-11.
93. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther* 2010; 23(6):662-75.

94. Melmon KL, Sjoerdsma A, Mason DT. Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors. *Am J Med* 1965; 39(4):568-81.
95. Maton PN. The carcinoid syndrome. *JAMA* 1988; 260(11):1602-5.
96. Tornebrandt K, Nobin A, Ericsson M, et al. Circulation, respiration and serotonin levels in carcinoid patients during neurolept anaesthesia. *Anaesthesia* 1983; 38(10):957-67.
97. Marsh HM, Martin JK, Jr., Kvols LK, et al. Carcinoid crisis during anesthesia: successful treatment with a somatostatin analogue. *Anesthesiology* 1987; 66(1):89-91.
98. Emson PC, Gilbert RF, Martensson H, et al. Elevated concentrations of substance P and 5-HT in plasma in patients with carcinoid tumors. *Cancer* 1984; 54(4):715-8.
99. Schaffalitzky De Muckadell OB, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and plasma substance P concentration during infusion of synthetic substance P in normal man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(4):498-502.
100. Creutzfeldt W, Stockmann F. Carcinoids and carcinoid syndrome. *Am J Med* 1987; 82(5B):4-16.
101. Robertson JI, Peart WS, Andrews TM. The mechanism of facial flushes in the carcinoid syndrome. *Q J Med* 1962; 31:103-23.
102. Frolich JC, Bloomgarden ZT, Oates JA, et al. The carcinoid flush. Provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. *N Engl J Med* 1978; 299(19):1055-7.
103. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-6.
104. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):755-73.
105. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist* 2005; 10(2):123-31.
106. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10(4):156-72.
107. Donowitz M, Binder HJ. Jejunal fluid and electrolyte secretion in carcinoid syndrome. *Am J Dig Dis* 1975; 20(12):1115-22.
108. Debongnie JC, Phillips SF. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 1978; 74(4):698-703.
109. Farra JC, Rodgers SE. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. In: Pasiaka LJ, Lee AJ, eds. *Surgical Endocrinopathies*. Cham: Springer International Publishing; 2015:pp. 323-331.
110. Druce M, Rockall A, Grossman AB. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(5):276-83.
111. Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 2000; 24(11):1402-8.
112. Morin LJ, Zuerner RT. Retroperitoneal fibrosis and carcinoid tumor. *JAMA* 1971; 216(10):1647-8.
113. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stalberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2017; 104(1):69-75.
114. Andaker L, Lamke LO, Smeds S. Follow-up of 102 patients operated on for gastrointestinal carcinoid. *Acta Chir Scand* 1985; 151(5):469-73.
115. Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):526-47.
116. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(7):572-82.
117. Druce MR, Lewington V, Grossman AB. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: principles and application. *Neuroendocrinology* 2010; 91(1):1-15.
118. Hua X, Lundberg JM, Theodorsson-Norheim E, et al. Comparison of cardiovascular and bronchoconstrictor effects of substance P, substance K and other tachykinins. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 328(2):196-201.

119. Gardner B, Dollinger M, Silen W, et al. Studies of the carcinoid syndrome: its relationship to serotonin, bradykinin, and histamine. *Surgery* 1967; 61(6):846-52.
120. Russo S, Nielsen MM, Boon JC, et al. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168(3):324-8.
121. Russo S, Boon JC, Kema IP, et al. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. *Psychosom Med* 2004; 66(3):422-5.
122. Pasięka JL, Longman RS, Chambers AJ, et al. Cognitive impairment associated with carcinoid syndrome. *Ann Surg* 2014; 259(2):355-9.
123. Chambers AJ, Longman RS, Pasięka JL, et al. Impairment of cognitive function reported by patients suffering from carcinoid syndrome. *World J Surg* 2010; 34(6):1356-60.
124. Fleischmajer R, Hyman AB. Clinical significance of derangements of tryptophan metabolism. A review of pellagra, carcinoid and H disease. *Arch Dermatol* 1961; 84:563-73.
125. Shah GM, Shah RG, Veillette H, et al. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10):2307-14.
126. Tiensuu Janson EM, Oberg KE. Carcinoid tumours. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10(4):589-601.
127. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81(6B):41-8.
128. Smith RA. Bronchial carcinoid tumours. *Thorax* 1969; 24(1):43-50.
129. Åkerström G, Ståhlberg P, Norlén O, et al. Surgical Approach in the Treatment of Neuroendocrine Tumours. In: Yalcin S, Öberg K, eds. Neuroendocrine Tumours. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:pp. 437-474.
130. Valdovinos MA, Thomforde GM, Camilleri M. Effect of putative carcinoid mediators on gastric and small bowel transit in rats and the role of 5-HT receptors. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(1):61-6.
131. Oberg K, Norheim I, Lundqvist G, et al. Cytotoxic treatment in patients with malignant carcinoid tumors. Response to streptozocin--alone or in combination with 5-FU. *Acta Oncol.* 1987; 26(6):429-432.
132. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, et al. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129(3):318-24.
133. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116(24):2860-5.
134. Jian B, Xu J, Connolly J, et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor-beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 2002; 161(6):2111-21.
135. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(2):139-47.
136. Bivens CH, Marecek RL, Feldman JM. Peyronie's disease--a presenting complaint of the carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289(16):844-5.
137. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994; 18(4):473-9; discussion 479-80.
138. Borch K, Ahren B, Ahlman H, et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242(1):64-73.
139. Kolby L, Wangberg B, Ahlman H, et al. Histidine decarboxylase expression and histamine metabolism in gastric oxyntic mucosa during hypergastrinemia and carcinoid tumor formation. *Endocrinology* 1996; 137(10):4435-42.
140. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(1):5-21.
141. Fischer S, Kruger M, McRae K, et al. Giant bronchial carcinoid tumors: a multidisciplinary approach. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(1):386-93.

142. DeStephano DB, Lloyd RV, Schteingart DE. Cushing's syndrome produced by a bronchial carcinoid tumor. *Hum Pathol* 1984; 15(9):890-2.
143. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, et al. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992; 117(3):209-14.
144. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(3):367-75.
145. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(1):15-27.
146. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *American Journal of Cardiology* 2008; 102(7):938-942.
147. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87(4):1188-96.
148. Lundin L, Norheim I, Landelius J, et al. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988; 77(2):264-9.
149. Westberg G, Wangberg B, Ahlman H, et al. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg* 2001; 88(6):865-72.
150. Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112(21):3320-7.
151. Lundin L. Carcinoid heart disease. A cardiologist's viewpoint. *Acta Oncol* 1991; 30(4):499-502.
152. Dumoulein M, Verslype C, van Cutsem E, et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol* 2010; 65(2):261-4.
153. Dero I, De Pauw M, Borbath I, et al. Carcinoid heart disease--a hidden complication of neuroendocrine tumours. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72(1):34-8.
154. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014; 173(1):29-32.
155. Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(7):1328-32.
156. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I36-40.
157. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, et al. Carcinoid heart disease. *Heart* 2017; 103(19):1488-1495.
158. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment--'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology* 2015; 101(4):263-73.
159. Gustafsson BI, Tommeras K, Nordrum I, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005; 111(12):1517-22.
160. Waltenberger J, Lundin L, Oberg K, et al. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. *Am J Pathol* 1993; 142(1):71-8.
161. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(10):1288-1304.
162. Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; 348(11):1005-15.
163. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(8):1221-6.
164. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35(1):14-23.

165. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Telotristat ethyl: a new option for the management of carcinoid syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(18):2487-2498.
166. Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T, Martinez-Saez O, et al. Inhibition of Peripheral Synthesis of Serotonin as a New Target in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 2016; 21(6):701-7.
167. Zacks J LR, Ratner L, Warner R.: . Telotristat etiprate appears to halt carcinoid heart disease [abstract]. Abstract book of 13th Annual ENET Conference (9–11 March 2016, Barcelona, Spain), 2016.
168. Dobson R, Valle JW, Burgess MI, et al. Variation in Cardiac Screening and Management of Carcinoid Heart Disease in the UK and Republic of Ireland. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27(12):741-6.
169. Bergestuen DS, Edvardsen T, Aakhus S, et al. Activin A in carcinoid heart disease: a possible role in diagnosis and pathogenesis. *Neuroendocrinology* 2010; 92(3):168-77.
170. Dobson R, Burgess MI, Banks M, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013; 8(9):e73679.
171. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):149-58.
172. Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(1):168-72.
173. Hajdu SI, Winawer SJ, Myers WP. Carcinoid tumors. A study of 204 cases. *Am J Clin Pathol* 1974; 61(4):521-8.
174. Godwin JD, 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36(2):560-9.
175. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):410-6.
176. Bernheim AM, Connolly HM, Rubin J, et al. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(2):143-50.
177. Denney WD, Kemp WE, Jr., Anthony LB, et al. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):1017-22.
178. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and Late Outcomes of Surgical Treatment in Carcinoid Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(20):2189-2196.
179. Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75(7):485-8.
180. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003; 97(7):1609-15.
181. Zuetenhorst JM, Taal BG. Carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; 348(23):2359-61; author reply 2359-61.
182. Mokhles P, van Herwerden LA, de Jong PL, et al. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(6):1278-83.
183. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):135-56.
184. Dobson R, Cuthbertson DJ, Burgess MI. The optimal use of cardiac imaging in the quantification of carcinoid heart disease. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(5):R247-55.
185. Manoly I, McAnelly SL, Sriskandarajah S, et al. Prognosis of patients with carcinoid heart disease after valvular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(2):302-5.
186. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):144-52.

187. Bonou M, Kapelios CJ, Kaltsas G, et al. Cardiac Surgery for Carcinoid Heart Disease: A Weapon Not to Be Misused. *Cardiology* 2017; 136(4):243-251.
188. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, de Vries EG. Carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; 348(23):2359-61; author reply 2359-61.
189. Nasr C. Flushing 2012. Available at: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/flushing/>. Accessed November 16, 2017.
190. Prieto-Barrios M, Ortiz-Romero PL, Rodriguez-Peralto JL. Leonine Facies, Flushing, and Systemic Symptoms. *JAMA Dermatol* 2017; 153(9):925-926.
191. Sjoblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(7):779-87.
192. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):194-202.
193. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9):2427-43.
194. Tellez MR, Mamikunian G, O'Dorisio TM, et al. A single fasting plasma 5-HIAA value correlates with 24-hour urinary 5-HIAA values and other biomarkers in midgut neuroendocrine tumors (NETs). *Pancreas* 2013; 42(3):405-10.
195. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(Pt 5):554-60.
196. Tohmola N, Itkonen O, Sane T, et al. Analytical and preanalytical validation of a new mass spectrometric serum 5-hydroxyindoleacetic acid assay as neuroendocrine tumor marker. *Clin Chim Acta* 2014; 428:38-43.
197. Richter G, Stockmann F, Conlon JM, et al. Serotonin release into blood after food and pentagastrin. Studies in healthy subjects and in patients with metastatic carcinoid tumors. *Gastroenterology* 1986; 91(3):612-8.
198. Allen KR, Degg TJ, Anthoney DA, et al. Monitoring the treatment of carcinoid disease using blood serotonin and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid: three case examples. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(Pt 3):300-7.
199. Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 1986; 32(5):840-4.
200. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144(1):49-59.
201. Strosberg J. Diagnosis of the carcinoid syndrome and tumor localization. 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed November 7, 2017.
202. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(6):650-61.
203. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):153-71.
204. Horsch D, Ezziddin S, Haug A, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer* 2016; 58:41-51.
205. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.

206. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
207. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022):968-977.
208. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.
209. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):501-13.
210. Raymond E. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2012; 4(1):9-18.
211. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(6):707-714.
212. Strosberg J. Treatment of the carcinoid syndrome. 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed November 8, 2017.
213. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2):125-135.
214. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124-30.
215. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):179-91.
216. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol* 2012; 47(9):941-60.
217. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2015; 121(8):1172-86.
218. Frilling A, Al-Nahas A, Clift AK. Transplantation and Debulking Procedures for Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44:164-76.
219. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4):R151-66.
220. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30(1):28-38.
221. Kennedy AS. Hepatic-directed Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):193-207.
222. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
223. Singh S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47:32-45.
224. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):173-82.
225. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):98-119.
226. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4):508-18.
227. Farley HA, Pommier RF. Surgical Treatment of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(1):49-61.
228. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(2):127-137.

229. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):172-85.
230. Saxena A, Chua TC, Zhao J, et al. Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol* 2012; 105(4):342-50.
231. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998; 83(11):2293-301.
232. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9(4):261-7.
233. Strosberg JR, Choi J, Cantor AB, et al. Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Control* 2006; 13(1):72-8.
234. Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:79-83.
235. Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(4):537-43.
236. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113(5):921-9.
237. Ducreux M. Carcinoid syndrome in neuroendocrine tumors: a prognostic effect? *Lancet Oncol* 2017; 18(4):426-428.
238. Thulin L, Samnegard H, Tyden G, et al. Efficacy of somatostatin in a patient with carcinoid syndrome. *Lancet* 1978; 2(8079):43.
239. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, et al. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1229-30.
240. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315(11):663-6.
241. Ruszniewski P, Valle JW, Lombard-Bohas C, et al. Patient-reported outcomes with lanreotide Autogel/Depot for carcinoid syndrome: An international observational study. *Dig Liver Dis* 2016; 48(5):552-558.
242. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):600-6.
243. Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation* 1998; 66(12):1612-6.
244. Strosberg J, Weber J, Feldman M, et al. Above-Label Doses of Octreotide-LAR in Patients With Metastatic Small Intestinal Carcinoid Tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6(3):81-5.
245. Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996; 39(2):279-83.
246. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2):235-42.
247. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2689-96.
248. Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle JA, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3276-81.

249. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4):770-6.
250. Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1111.
251. Faiss S, Rath U, Mansmann U, et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60(5):469-76.
252. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel Efficacy and Safety as a Carcinoid Syndrome Treatment (Elect): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Endocr Pract* 2016; 22(9):1068-80.
253. Norlen O, Hessman O, Stalberg P, et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World J Surg* 2010; 34(6):1361-7.
254. Wymenga AN, de Vries EG, Leijmsa MK, et al. Effects of ondansetron on gastrointestinal symptoms in carcinoid syndrome. *Eur J Cancer* 1998; 34(8):1293-4.
255. Kiesewetter B, Raderer M. Ondansetron for diarrhea associated with neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2013; 368(20):1947-8.
256. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(1):28-33.
257. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, et al. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist* 2014; 19(9):930-6.
258. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann.Oncol.* 2004; 15(6):966-973.
259. Woltering EA, Mamikunian PM, Zietz S, et al. Effect of octreotide LAR dose and weight on octreotide blood levels in patients with neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2005; 31(4):392-400.
260. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309(3):129-33.
261. Frank 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* 1999; 94(5):1381-7.
262. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017; 35(15):1695-1703.
263. Tiensuu Janson EM, Ahlstrom H, Andersson T, et al. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1992; 28A(10):1647-50.
264. Janson ET, Oberg K. Long-term management of the carcinoid syndrome. Treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon. *Acta Oncol* 1993; 32(2):225-9.
265. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(5):705-14.
266. Pavel M, Horsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1511-9.
267. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5):657-66.

268. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5075-86.
269. Cogen JD, Swanson J, Ong T. Endobronchial Carcinoid and Concurrent Carcinoid Syndrome in an Adolescent Female. *Case Rep Pediatr* 2016; 2016:2074970.
270. Wolin EM, Hu K, Hughes G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a long-acting release (LAR) formulation of pasireotide (SOM230) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: results from a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(2):387-95.
271. Kulke MH, Bendell J, Kvolts L, et al. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* 2011; 4(1):29.
272. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29(7):934-43.
273. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randevara HS, et al. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(9):R423-36.
274. Pavel M WB, Caplin M, et al. Telotristat etiprate produces clinical and biochemical responses in patients with carcinoid syndrome: results of a phase 2, multicenter open-label, serialascending study. ENETS 10th Annual Conference. Barcelona, 2013.
275. Gelhorn HL, Kulke MH, O'Dorisio T, et al. Patient-reported Symptom Experiences in Patients With Carcinoid Syndrome After Participation in a Study of Telotristat Etiprate: A Qualitative Interview Approach. *Clin Ther* 2016; 38(4):759-68.
276. Markham A. Telotristat Ethyl: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77(7):793-798.
277. Bainbridge HE, Larbi E, Middleton G. Symptomatic Control of Neuroendocrine Tumours with Everolimus. *Horm Cancer* 2015; 6(5-6):254-9.
278. Capdevila J, Diez Miranda I, Obiols G, et al. Control of carcinoid syndrome with everolimus. *Ann Oncol* 2011; 22(1):237-9.
279. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (Sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(18_suppl):4042-4042.
280. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808):2005-2012.
281. Gajate P, Martinez-Saez O, Alonso-Gordoa T, et al. Emerging use of everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Manag Res* 2017; 9:215-224.
282. Koffas A PR, Dimitriou N, Quigley AM, Navalkissoor S, Caplin M,, C T. Efficacy of Lutetium-177 DOTA octreotate peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogues 13th Annual ENET Conference (9–11 March 2016, Barcelona, Spain) 2016.
283. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6):753-66.
284. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. [177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPAoctreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(9):1319-25.
285. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1100-6.
286. Khan MU, Morse M, Coleman RE. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in the diagnosis and therapy of carcinoid tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52(4):441-54.

287. Pathirana AA, Vinjamuri S, Byrne C, et al. (131)I-MIBG radionuclide therapy is safe and cost-effective in the control of symptoms of the carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(4):404-8.
288. Ezziddin S, Sabet A, Logvinski T, et al. Long-term outcome and toxicity after dose-intensified treatment with 131I-MIBG for advanced metastatic carcinoid tumors. *J Nucl Med* 2013; 54(12):2032-8.
289. Grunwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40(2):153-63.
290. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007; 109(8):1478-86.
291. Kulke M, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(16_suppl):4008-4008.
292. Yao JC, Ng C, Hoff PM, et al. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(16_suppl):4007-4007.
293. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. A selective review of chemotherapy and hormonal therapy. *Am J Med* 1986; 81(6B):49-55.
294. Melmon KL, Sjoerdsma A, Oates JA, et al. Treatment of Malabsorption and Diarrhea of the Carcinoid Syndrome with Methysergide. *Gastroenterology* 1965; 48:18-24.
295. Vroom FQ, Brown RE, Dempsey H, et al. Studies on several possible antiserotonin compounds in a patient with the functioning carcinoid syndrome. *Ann Intern Med* 1962; 56:941-5.
296. Schworer H, Munke H, Stockmann F, et al. Treatment of diarrhea in carcinoid syndrome with ondansetron, tropisetron, and clonidine. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(4):645-8.
297. Woodside KJ, Townsend CM, Jr., Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(6):742-56.
298. Lewis MA, Jaramillo S, Roberts L, et al. Hepatic artery embolization for neuroendocrine tumors: postprocedural management and complications. *Oncologist* 2012; 17(5):725-31.
299. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 1999; 19(2):399-414.
300. Kharrat HA, Taubin H. Carcinoid crisis induced by external manipulation of liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1):87-8.
301. Gillams A, Cassoni A, Conway G, et al. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005; 30(4):435-41.
302. Majeed F, Porter TR, Tarantolo S, et al. Carcinoid crisis and reversible right ventricular dysfunction after embolization in untreated carcinoid syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(5):386-9.
303. Davi MV, Bodei L, Francia G, et al. Carcinoid crisis induced by receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in a case of liver metastases from bronchial neuroendocrine tumor (atypical carcinoid). *J Endocrinol Invest* 2006; 29(6):563-7.
304. Warner RR, Mani S, Profeta J, et al. Octreotide treatment of carcinoid hypertensive crisis. *Mt Sinai J Med* 1994; 61(4):349-55.
305. Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016; 159(1):358-65.
306. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001; 87(3):447-52.
307. Veall GR, Peacock JE, Bax ND, et al. Review of the anaesthetic management of 21 patients undergoing laparotomy for carcinoid syndrome. *Br J Anaesth* 1994; 72(3):335-41.

308. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4:iv1-16.
309. Kinney MAO, Warner ME, Nagorney DM, et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours †. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(3):447-452.
310. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, et al. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol* 2013; 107(8):842-6.
311. Tassoudis V, Vretzakis G, Petsiti A, et al. Impact of intraoperative hypotension on hospital stay in major abdominal surgery. *J Anesth* 2011; 25(4):492-9.
312. Kromas ML, Passi Y, Kuzumi C, et al. Intra-operative carcinoid crisis: Revised anaesthesia management. *Indian J Anaesth* 2017; 61(5):443-444.
313. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):157-76.
314. Pratila MG, Pratilas V. Propofol infusion in carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1991; 38(7):943-4.
315. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, et al. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43 Suppl:32-6.
316. Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Middle East J Anaesthesiol* 1998; 14(5):341-73.
317. Woltering EA, Wright AE, Stevens MA, et al. Development of effective prophylaxis against intraoperative carcinoid crisis. *J Clin Anesth* 2016; 32(Supplement C):189-93.
318. Gupta P, Kaur R, Chaudhary L, et al. Management of bronchial carcinoid: An anaesthetic challenge. *Indian J Anaesth* 2014; 58(2):202-5.
319. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 6):612-27.
320. Dery R. Theoretical and clinical considerations in anaesthesia for secreting carcinoid tumors. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18(3):245-63.
321. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004; 43(7):617-25.
322. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15(6):966-73.
323. Kent ME. Anesthesia for the carcinoid syndrome. *AANA J* 1983; 51(2):150-3.
324. Parris WC, Oates JA, Kambam J, et al. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1988; 35(4):413-6.
325. Fenning SJ, Newby DE, Toumpanakis C, et al. Coronary artery spasm secondary to carcinoid syndrome. *QJM* 2016; 109(7):483-4.
326. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013; 60(5):492-9.
327. Guo LJ, Tang CW. Somatostatin analogues do not prevent carcinoid crisis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(16):6679-83.
328. Borna RM, Jahr JS, Kmiecik S, et al. Pharmacology of Octreotide: Clinical Implications for Anesthesiologists and Associated Risks. *Anesthesiol Clin* 2017; 35(2):327-339.