

TUMORILE CARCINOIDE

L. Miron, M. Marinca

Disciplina de Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași

CARCINOID TUMORS (Abstract): Carcinoid tumors, composed of monotonous sheets of small round cell with uniform nuclei and cytoplasm, derive from the diffuse neuroendocrine system. Pathologists cannot differentiate benign from malignant tumors based on histology. Most commonly, carcinoid tumors occur in: the appendix (40%), small intestine (27%), rectum (13%) and bronchi (12%). Carcinoid tumors synthesize numerous bioactive amines and peptides, including neuron specific enolase (NSE), 5-hidroxitriptamine (serotonin), 5-hidroxitriptofan, synaptosin, chromogranin A and C, substance P, tachykinins, and hormones such as ACTH, calcitonin and growth hormone–releasing hormone. Serotonin causes the typical carcinoid syndrome, associated with severe flushing attacks. For all patients with carcinoid syndrome, the 5-year survival is approximately 25%. The prognosis varies with the site of origin and extent of disease. Surgery is useful for patients with localized primary carcinoids or metastatic tumors that produce obstruction. Control of liver metastases by surgery is associated with a 5-year survival of 80%. Recent data continue to document that chemotherapy has not been effective in gastro-pancreatic neuroendocrine tumors. Chemotherapy with doxorubicin, 5-fluorouracil and streptozocin has a 30% partial response rate. Somatostatin analogues, such as octreotide (Sandostatin) LAR in doses of 20-30 mg IM every 3 to 4 weeks, have been able to control signs and symptoms of carcinoid syndrome and appear to have decreased tumor growth, obtaining stabilization of disease.

KEY WORDS: CARCINOID TUMORS, SURGERY, CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY, OCTREOTIDE

Correspondență: Conf. Dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței nr. 1, 700111; e-mail: lucmir@mail.dntis.ro; m_marinca@yahoo.com*

INTRODUCERE

Tumorile carcinoide (TC) sunt tumori neuroendocrine rare, derivate din sistemul APUD, cu profile hormonale diferite în funcție de sediul de origine [1].

În funcție de originea embriologică, TC pot fi clasificate după segmentele de origine [2]:

- TC ale ansei intestinale anterioare – localizate la nivelul bronhiilor (12%), stomacului (8%) și timusului, sintetizează hormoni polipeptidici (ACTH, calcitonină)
- TC ale ansei intestinale medii – localizate la nivelul apendicelui (40%) și intestinului subțire (27%), sintetizează serotonină (5-hidroxitriptamină) și determină sindromul carcinoid tipic
- TC ale ansei intestinale posterioare – localizate la nivelul rectului (13%), nu sintetizează serotonină

* received date: 4.02.2008

accepted date: 21.05.2008

DIAGNOSTIC

Diagnosticul tumorilor carcinoide poate fi deseori suspectat pe baza examenului clinic.

Sindromul carcinoid apare la 10% dintre pacienți, reprezintă evenimentul urgență al TC și este tipic pentru localizările ileale și apendiculare; rareori poate apare și în carcinoidele rectului. Se datorează sintezei crescute de 5-hidroxitriptofan (și absenței enzimelor care îl transformă în serotonină sau triptofan), și de alți hormoni peptidici și citokine. Datorită masei tumorale în general reduse și clearance-ului hepatic crescut al serotoninei, sindromul apare doar în TC avansate, cu metastaze hepatice masive [3,4].

Prezentarea clinică este variată, prin:

- manifestări cardiace: aritmii, cardiopatii (11-66%, datorate fibrozei endocardice);
- manifestări respiratorii: sindrom asthma-like (3-8%) sau wheezing (bronhospasm);
- modificări cutanate: eritem facial brusc, exacerbat de emoții și consumul de alcool (flush), hiperkeratoză și pigmentare;
- semne de disfuncție motorie intestinală: diaree, dureri abdominale;
- simptome de pelagră (rareori): diaree, dermatită și demență.

Exame de laborator utile pentru stabilirea diagnosticului sunt dozarea acidului 5-hidroxi-indol-acetic (5-HIAA, metabolit de serotonină) în urină (>30mg/dL) sau serotoninei serice.

Investigațiile imagistice – examen CT/ IRM, angiografie, scintigrafie cu substanțe de receptor octreotid sau metaiodobenzilguanetidină (MIBG) – pot decela tumora primară [5].

Din punct de vedere histologic, tumorile sunt formate din lanțuri monomorfe de celule mici, rotunde, cu nuclei uniformi și citoplasmă acidofilă. Există mai multe variante histologice (carcinoid argentafin, mucinos, mixt cu adenocarcinom), dar diferențierea între carcinoidul malign și cel benign nu poate fi realizată doar pe baza histologiei.

Diagnosticul neechivoc de malignitate este determinat numai de prezența invaziei în ganglionii limfatici sau a bolii metastatice la distanță [6].

Sistemul de stadializare TNM AJCC/UICC 2002 (ediția a VI-a) încadrează neoplazia corespunzător originii anatomice a tumorii primare.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție al TC; poate fi curativ la un număr mare de pacienți cu carcinoide de apendice, rect, plămân, deoarece metastazele sunt rare.

La pacienții cu tumori carcinoide ale intestinului subțire și colonului, metastazele hepatice și osoase sunt frecvente, majoritatea cu simptome tardive. Evoluția clinică este extrem de variabilă la acești pacienți (majoritatea tumorilor prezintă o creștere foarte lentă), dar intervenția chirurgicală va avea în unele cazuri doar rol paliativ.

Posibilitatea de control chirurgical al metastazelor hepatice este asociată cu o supraviețuire la 5 ani de 80% [7].

TC sunt responsive numai la doze foarte mari de *radioterapie* (rate de răspuns 40-50%). Această modalitate terapeutică poate obține însă un efect paliativ și analgetic la pacienții cu osteoliză [8].

TC sunt în general chimiorezistente.

Chimioterapia citotoxică trebuie utilizată predominant la pacienții cu tumori nerezecabile, cu capacitate proliferativă crescută, sugerată de un index de proliferare crescut (Ki-67 >10-15%) și de o creștere tumorală rapidă. Pacienții cu TC de intestin subțire cu sindrom carcinoid clasic, cu index proliferativ redus (Ki-67 <2%), nu beneficiază de tratamentul citostatic. Datorită evoluției posibil lungi, indicația de chimioterapie va fi propusă numai la pacienții cu progresie obiectivată rapidă a bolii, cu afectare hepatică funcțională, cu simptome clinice prezente, semne prognostice nefavorabile și cu excreție urinară de 5-HIAA >150 mg/zi [9].

Agenți chimioterapici „clasici” cum ar fi doxorubicina, 5-fluorouracil (5-FU), mitomicina C, ciclofosfamida, metotrexat și streptozocin au demonstrat numai o activitate limitată; nici citostaticele de generația a treia (paclitaxel, gemcitabină) nu au o valoare substanțială.

Ratele generale de răspuns în tumorile carcinoide de origine intestinală sunt de 41%, cu o durată mediană a răspunsului de 7 luni la pacienții cu status bun de performanță (ECOG PSR 0-1). Ratele de răspuns pentru asocierea streptozocin cu ciclofosamidă sau 5-FU sunt de 25-35%, cu o durată a răspunsului mai mică de 9 luni.

Ratele de răspuns obținute cu asocierea streptozocin cu 5-FU sau doxorubicin în tumorile carcinoide pancreatice sunt de 40-70%. În TC clasice de intestin subțire, aceeași asociație induce răspunsuri de durată scurtă în <10% din cazuri.

În tumorile anaplazice cu capacitate proliferativă crescută (Ki-67 >15%), asociații cu cisplatin și etoposid au determinat rate de răspuns de 67% și o tendință de ameliorare a supraviețuirii.

Analogii de somatostatin sunt utilizați pe baza identificării receptorilor pentru somatostatin în 80-90% dintre tumorile neuroendocrine.

În general obțin ameliorarea simptomatică (diaree, flush) la 70% dintre pacienți, și reducerea cu 50% a secreției urinare de 5-HIAA la 50-70% dintre pacienți. Doar un număr limitat de pacienți au prezentat regresie tumorală parțială după tratament, și numai câteva cazuri remisiune completă. Totuși, mulți pacienți prezintă boală stabilă, cu ameliorare simptomatică.

Octreotid este disponibil în două forme: cu eliberare rapidă (octreotid acetat - Sandostatin® și Lanreotide) și cu eliberare lentă (octreotid LAR (*Long Acting Repeatable*)), disponibil în 3 doze de 10, 20 și 30 mg).

În doza inițială de 100-600 μg/zi S.C. în 2-4 prize, la fiecare 8-12 ore (dozele trebuie titrate în funcție de simptomele pacientului!), octreotid determină răspunsuri clinice (simptomatice) în 60%, biochimice în 70%, și răspunsuri tumorale în 8% din cazuri [10].

Utilizarea formulei de octreotid cu eliberare lentă (Sandostatin LAR®) 20-30 mg/lună i.m. sau a somatotubulinei (Somatuline Autogel®) 60-120 mg/lună i.m. prezintă o eficacitate echivalentă cu cea a administrării octreotid cu eliberare rapidă.

Practic, terapia se inițiază cu octreotid cu eliberare imediată 30-50 μg x 2-3/zi, 3-4 zile (pentru testarea toleranței la analogii de somatostatin), ulterior 4 săptămâni (pentru atingerea unei concentrații constante), după care se continuă fie cu octreotid cu eliberare lentă 20 mg/lună, fie cu somatubulină 90 mg/lună; dacă simptomele reapar până la următoarea doză, se reduce intervalul de administrare la 2-3 săptămâni.

Când un pacient dezvoltă rezistență la analogii de somatostatin (după 9-12 săptămâni de tratament), se cresc dozele (> 60 mg octreotid cu eliberare lentă, 150 mg somatubulină); la nevoie se reia administrarea de octreotid cu eliberare rapidă.

Interferon- α (IFN α) poate reprezenta o alternativă pentru recăștigarea sensibilității receptorilor de tip 2 pentru somatostatin (după 2-3 luni de administrare). În clinică, forma LAR este larg utilizată pentru controlul pe termen lung a simptomelor iar formele cu eliberare imediată (apoase) sunt frecvent utilizate ca medicație de „salvare” pentru controlul simptomelor acute. La doze de 30 mg/lună, mai mult de 40% din pacienți necesită administrarea de octreotid s.c. „de salvare” și/sau creșterea dozelor peste 30 mg/lună. Măsurarea frecventă a nivelurilor serice de octreotid poate fi utilă pentru a ghida terapia la pacienții cu simptome puțin controlate sau la cei la care se înregistrează creșterea tumorală [11].

Octreotid radioactiv poate fi administrat numai în cadrul unor studii clinice.

SOM230 este un nou analog de somatostatin în curs de testare clinică; prezintă un timp de înjumătățire prelungit (~ 24h) și efect inhibitor crescut pe receptorii de somatostatin de tip 1, 2 și 3 [11,12].

SMS 201-995 pe LAR este un analog de somatostatin care permite administrarea lunară. Acest nou agent ameliorează calitatea vieții, având activitate similară cu octreotid LAR. Doza uzuală este de 20-30 mg/lună [12].

Interferon-alfa (IFN α) poate fi administrat la pacienții în eșec după octreotid, cu rate de răspuns simptomatic și biochimic în 40-70%, răspunsuri biochimice în 40-60%, reducere semnificativă a tumorii în 10-12% și boală stabilă la 35% din pacienți.

Doza de IFN- α recomandată este de 3-9 MU/zi s.c. la fiecare 2 zile, sau, în formula pegilată cu eliberare lentă, de 100 μ g/zi S.C., săptămânal.

Doza trebuie titrată individual, utilizând ca reper numărătoarea leucocitelor: dacă GA <3 x 10⁹/l, atunci doza de IFN- α este optimă.

Efectele secundare principale: sindromul *flu-like* (aproape 100% din cazuri), astenia fizică moderată (~50%), și reacțiile autoimune (~ 15%) [13].

Studiile mai vechi, nerandomizate, indicau un efect benefic al asocierii IFN α cu un analog de somatostatin; studii recente randomizate nu susțin aceste observații precoce, dar rezultatele au fost grevate de numărul redus de pacienți. Totuși, toleranța la IFN α a fost ameliorată de utilizarea concomitentă cu analogii de somatostatin, și date experimentale indică o stimulare a expresiei receptorilor de somatostatin tip 2 de către IFN α . Din aceste motive, asocierea rămâne în curs de studiu [14].

Tratamentul tumorilor carcinoide poate exacerba sindromul carcinoid în cursul primei zile de tratament. În această situație pot fi utilizați antagoniștii serotoninergici (ciproheptadină, metisergid) și octreotid [15,16].

Embolizarea arterială hepatică cu agenți precum Ivalon sau Gelaspon pudră, cu sau fără chimioterapie (ex. cu doxorubicin), poate fi o opțiune la pacienții cu tumori carcinoide sau cu carcinoame insulare pancreatice care prezintă predominant metastaze hepatice sau care sunt intens simptomatici [17].

Embolizarea hepatică periferică poate determina un bun efect de paliativitate în cazul metastazelor hepatice, mai ales a celor simptomatice, izolate, care sunt frecvent hipervascularizate, unde se pot obține remisiuni pe termen lung. Nu este clar dacă această terapie prezintă și un efect pozitiv asupra supraviețuirii pacienților.

O nouă abordare terapeutică promițătoare este bazată pe inhibarea tirozinkinazei receptorului EGF cu gefitinib (Iressa[®]), care induce *in vitro* atât blocarea progresiei în ciclul celular, cât și apoptoza celulelor din tumorile maligne neuroendocrine [18].

Prognosticul poate fi estimat corect numai la acei pacienți care pot fi supravegheați atent, deoarece evoluția bolii este foarte variabilă. Stadiul bolii la debut este considerat principalul factor prognostic, și condiționează supraviețuirea.

Carcinoidele intestinului subțire tind să prezinte o evoluție clinică indolentă, rămânând localizate la nivelul intestinului subțire; speranța de viață este asemănătoare cu cea a populației generale.

Tabel I. Protocoale terapeutice în tumorile carcinoide maligne

	doza	calea de administrare	zilele de administrare
Streptozotocin + 5-Fluorouracil sau Doxorubicin	500 mg/m ² 500 mg/m ² 50 mg/m ²	i.v.	zilele 1-5
<i>Se repetă săptămânal, 4 săptămâni.</i>			
Octreotid sau Octreotide depot	100-150 µg x 2/zi 20 mg/zi	s.c. i.m.	zilnic zilele 1,8,15
<i>Se repetă săptămânal, 4 săptămâni.</i>			
Interferon α sau	3-6 MU/zi 10 MU/zi	i.m. s.c.	zilnic
<i>Se repetă săptămânal.</i>			
Octreotid Interferon α sau	20-30 mg 3-6 MU/zi 10 MU/zi	i.m. s.c. s.c.	ziua 14 -28 zilnic zilele 1,3,5
<i>Regimul recomandat actual.</i>			

Extensia la ganglionii regionali în cazul tumorilor complet rezecabile comportă o supraviețuire la 5 ani de 80%.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu tumori abdominale rezecabile și 30% dintre cei cu boală metastatică hepatică sunt în viață la 5 ani.

Odată cu apariția sindromului carcinoid (semnifică de obicei prezența metastazelor la distanță), supraviețuirea mediană este de circa 3 ani, iar supraviețuirea globală la 5 ani este de 25% [19].

BIBLIOGRAFIE

- Carlson HE. Endocrine neoplasms. In: Casciato DA, editor. *Manual of clinical oncology*. 5-th edition, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 333-369.
- Cavagnini F, Seregini E., Invitti C, et al. Neoplasie delle ghiandole endocrine. In: Bonnadonna G, ed. *Medicina oncologica*. 7ma ed. Milano: Masson; 2003. p. 1455-1489.
- Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, et al. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179(2): 231-248.
- Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med*. 1987; 317(27): 1699-1701.
- Martin JK Jr, Moertel CG, Adson MA, et al. Surgical treatment of functioning metastatic carcinoid tumors. *Arch Surg*. 1983; 118(5): 537-542.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999; 340(11): 858-868.
- Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg*. 1994; 178(2): 187-211.
- Roberts LJ, Anthony LB, Oates JA. Disorders of vasodilator hormones: carcinoid syndrome and mastocytosis. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 9th edition, Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1711-1731.
- Spread C, Berkel H, Jewell L, et al. Colon carcinoid tumors. A population-based study. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(5): 482-491.
- Moertel CG. Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1983; 1(11): 727-740.

11. 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: 392-400.
12. Benson AIB III, Myerson RJ, Hoffman J. *Carcinoid tumors of GI tract*. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 10th edition, 2007-2008. CMP Medica Oncology; 2007. p. 306-310.
13. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997; 79(4): 813-829.
14. Gerstle JT, Kauffman GL Jr, Koltun WA. The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies. *J Am Coll Surg*. 1995; 180(4): 427-432.
15. 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): 600-606.
16. Gorden P, Comi RJ, Maton PN, et al. NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Intern Med*. 1989; 110(1): 35-50.
17. 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): 1381-1387.
18. Norton JA. Tumors of the endocrine system. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, editors. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer; 2006. p. 1015-1018.
19. Benson AIB. III. Carcinomas of the gastrointestinal tract. In: Skeel RT, editor, *Handbook of chemotherapy*. 7th edition, Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 369- 270.