

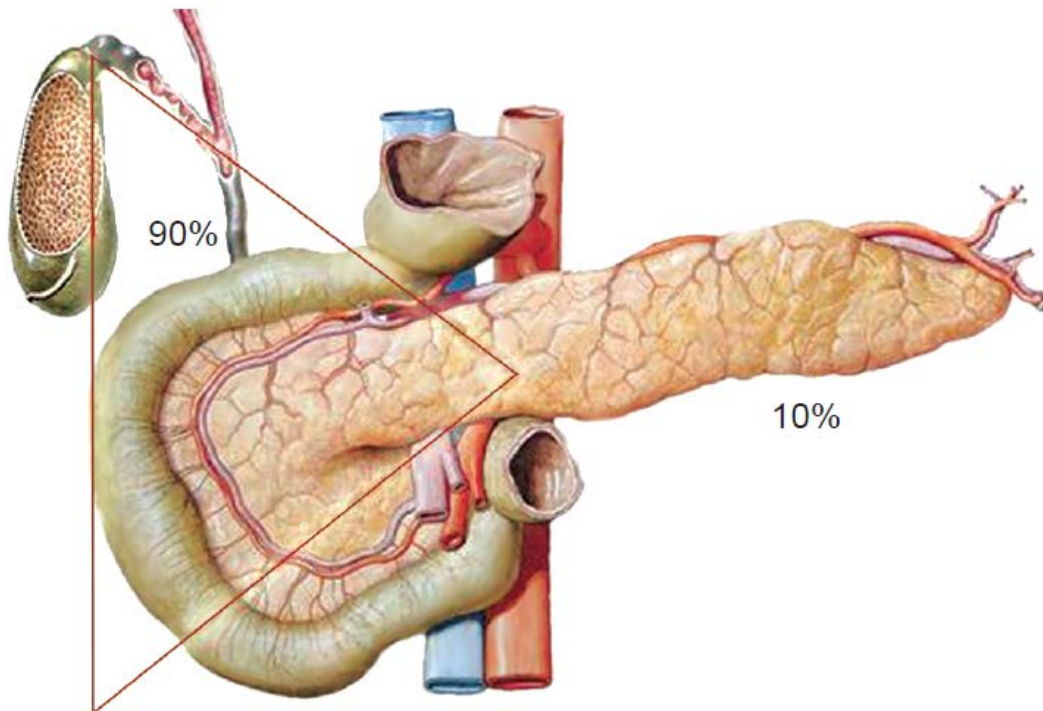
Γαστρίνωμα (Gastrinoma) και Σύνδρομο Zollinger Ellison

Το γαστρίνωμα αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα ορμονοπαραγωγό όγκο του παγκρέατος, με επίπτωση 0,1-3/1.000.000 πληθυσμού/έτος, είναι δε ο πιο συχνός κακοήθης ενδοκρινής όγκος του παγκρέατος. Η σχέση ανδρών/γυναικών είναι 3:1 και η μέση ηλικία διάγνωσης μεταξύ 50 και 60 ετών. Το γαστρίνωμα μπορεί να είναι σποραδικό ή σε ποσοστό μέχρι 25% να εμφανίζεται στα πλαίσια του συνδρόμου MEN I.

Το γαστρίνωμα είναι μια νεοπλασία κυττάρων που παράγουν γαστρίνη. Ως γνωστόν υπό φυσιολογικές συνθήκες η γαστρίνη παράγεται μόνο από τα G κύτταρα του άντρου του στομάχου. Το γεγονός ότι στην περίπτωση του γαστρινώματος το πάγκρεας παράγει μια ορμόνη που δεν την περιέχει φυσιολογικά, ενισχύει την άποψη ότι οι νευροενδοκρινείς όγκοι προέρχονται από πολυδύναμα αδιαφοροποίητα κύτταρα (stem cells).

Το κλινικό σύνδρομο του γαστρινώματος οφείλεται στην υπερέκκριση γαστρίνης και ονομάζεται σύνδρομο Zollinger-Ellison από την πρώτη του περιγραφή το 1955 από τους αντίστοιχους συγγραφείς.

Σε αντίθεση με το ινσουλινωμα που κατανέμεται εξίσου σε όλα τα τμήματα του αδένου, το γαστρίνωμα έχει την τάση να εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος και στο δωδεκαδάκτυλο. Το 60-90% των γαστρινωμάτων εντοπίζονται στο λεγόμενο τρίγωνο του γαστρινώματος (Εικόνα 1). Πάνω από τα μισά γαστρινώματα εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο και είναι πολλές φορές πολλαπλά με τις κεντρικές μοίρες του δωδεκαδακτύλου να έχουν τα πιο πολλά (τα περισσότερα στην πρώτη μοίρα και κανένα στην τέταρτη).



Εικόνα 1: Το τρίγωνο του γαστρινώματος, μια περιοχή στην άνω κοιλία με το ανώτερο σημείο της στη συμβολή κυστικού και κοινού χοληδόχου πόρου, το κατώτερο σημείο της στην τρίτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και το αριστερό σημείο της στον αυχένα του παγκρέατος.

Σπάνια, όγκοι του πνεύμονος και του παχέος εντέρου, το ακουστικό νευρίνωμα κ.ά., μπορούν να παράγουν γαστρίνη, χωρίς όμως πρόκληση συμπτωμάτων υπεργαστριναιμίας. Όμως, εκτός του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου μόνον ωθηκικοί καρκίνοι μπορούν να επεξεργαστούν την προγαστρίνη σε γαστρίνη και να προκαλέσουν κλινικό σύνδρομο ΖΕ.

Τα περισσότερα γαστρινώματα είναι κακοήγη (>70%). Το μέγεθος του όγκου ή τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του φαίνεται να μην συνδέονται με τη βιολογική συμπεριφορά ή την κλινική πορεία του. Οι μεταστάσεις στο ήπαρ ή τους λεμφαδένες είναι παρούσες στο 70- 80% των ασθενών κατά την πρώτη διάγνωση.

Κλινική εικόνα

Η υπερπαραγωγή γαστρίνης προκαλεί τη διαρκή διέγερση των οξυπαραγωγών κυττάρων του στομάχου με αποτέλεσμα την υπεροξύτητα του γαστρικού περιεχομένου. Αυτό με τη σειρά του έχει δύο βασικές συνέπειες:

1. Κατ' αρχάς, προκαλείται πεπτικό έλκος στο στόμαχο αλλά και στον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα (οισοφάγο, δωδεκαδάκτυλο, λεπτό έντερο). Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι 0,1% των περιπτώσεων πεπτικού έλκους και 2% του υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους οφείλονται σε σύνδρομο γαστρινώματος. Τα έλκη αυτά συχνά είναι πολλαπλά, τείνουν δε να υποτροπιάζουν μετά τη συντηρητική θεραπεία.
2. Από την άλλη μεριά, η διέλευση του υπερόξινου περιεχόμενου του στομάχου στο λεπτό έντερο μειώνει σημαντικά το pH του αυλού του και διαταράσσει κατ' αυτόν τον τρόπο τη λειτουργικότητα των παγκρεατικών και εντερικών πεπτικών ενζύμων (που λειτουργούν σε αλκαλικό περιβάλλον) και ως εκ τούτου καταστρέφει τον εντερικό βλεννογόνο, με συνέπεια να προκαλεί σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Αυτή η διάρροια φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή σε ΣΖΕ με MEN I παρά στο σποραδικό ΖΕ. Κάθε ασθενής με χρόνια υδαρή διάρροια, που η διάγνωσή της δεν είναι εμφανής πρέπει να ελέγχεται για ΣΖΕ.

Σήμερα ασθενείς με συμπτώματα ελκοπάθειας πιθανό να υποβάλλονται σε μια μέτρηση γαστρίνης πιο πρώιμα από ότι παλαιότερα και έτσι εκείνοι που έχουν ΣΖΕ αναγνωρίζονται πιο εύκολα και θεραπεύονται με αντιεκκριτικά φάρμακα πριν η νόσος εξελιχθεί στα σοβαρά της στάδια. Από την άλλη πλευρά όμως πολύ περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν αντιεκκριτικά φάρμακα και έτσι η συμπτωματολογία του συνδρόμου καλύπτεται. Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΖΕ δεν έχουν πλέον πολλαπλά και σοβαρά έλκη, όπως περιγράφηκε από τους Zollinger και Ellison.

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου σήμερα έχει τροποποιηθεί. Τα κύρια συμπτώματα του ΣΖΕ είναι εκείνα που προκαλούνται από το πεπτικό σύστημα, λόγω της όξινης υπερέκκρισης, με το επιγαστρικό άλγος να ανευρίσκεται σε περίπου 75% των ασθενών. Σχεδόν τα δύο τρίτα των πασχόντων εμφανίζουν διάρροια, αλλά μόνο το 10-20% των ασθενών έχουν επίμονη διάρροια κατά τη διάγνωση. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό αυτής της διάρροιας είναι ότι

σταματά με την παροχέτευση της γαστρικής έκκρισης μέσω ενός ρινογαστρικού καθετήρα, γνώρισμα που κάνει το ΣΖΕ να ξεχωρίζει από όλες τις άλλες αιτίες εκκριντικής διάρροιας.

Το επιγαστρικό άλγος προέρχεται από την εμφάνιση πολλαπλών και εμμενόντων ελκών κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και το στομάχο (90%) αλλά και σε μη συνήθεις περιοχές του πεπτικού σωλήνα (μεταβολβική μοίρα του 12δακτύλου, λεπτό έντερο, και οισοφάγος πιο σπάνια). Οι πιο συχνές επιπλοκές του πεπτικού έλκους είναι η ναυτία και ο έμετος (30%), η αιμορραγία (10%) και η διάτρηση (7%). Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζεται με συμπτώματα οισοφαγίτιδας από ΓΟΠ, ο δε αριθμός αυτός αυξάνεται, αλλά θα περίμενε κανείς να είναι πιο συχνή. Η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) από τους σιελογόνους αδένες και ειδικά από τις παρωτίδες φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη του κανονικού στους ασθενείς με ΣΖΕ και προσφέρει κάποια προστασία στην οισοφαγίτιδα.

Το ΣΖΕ πρέπει να αποκλειστεί σε όλους τους ασθενείς με πεπτικό έλκος που δεν ελέγχεται εύκολα με φαρμακευτική αγωγή, βαριάς μορφής οισοφαγίτιδα ή/ και επίμονη εκκρινική διάρροια. Γενικά η κλινική εικόνα του ΣΖΕ μπορεί να είναι ασαφής και ως εκ τούτου η διάγνωση είναι πολλές φορές δύσκολη.

Κλινικά σημεία που μπορεί να μας οδηγήσουν στη διάγνωση αναφέρονται εδώ:

Κλινικά σημεία ύποπτα για ΣΖΕ

1. Μεταβολβικό έλκος δωδεκαδακτύλου
2. Πολλαπλά έλκη δωδεκαδακτύλου και νήστιδος
3. Πεπτικό έλκος με διάρροια
4. Πεπτικό έλκος ανθιστάμενο στη θεραπεία
5. Ιστορικό έλκους και νεφρολιθίαση
6. Υποτροπή πεπτικού έλκους και απουσία λοίμωξης με *Helicobacter pylori* ή χρήση NSAID
7. Οικογενειακό ιστορικό πεπτικού έλκους και υπερασβεστιαμίας

Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με την ανίχνευση υψηλών τιμών γαστρίνης ορού μετά από νηστεία. Φυσιολογικά, η γαστρίνη του ορού σε συνθήκες νηστείας κυμαίνεται μεταξύ 100 και 200 pg/ml. Τιμές μεγαλύτερες από 1000 pg/ml θέτουν τη διάγνωση του γαστρινώματος με αρκετή ασφάλεια, εάν ο ασθενής παράγει γαστρικό οξύ (μερικοί ασθενείς με κακοήθη αναιμία έχουν πολύ υψηλές τιμές γαστρίνης, αλλά δεν παράγουν γαστρικό οξύ όπως και οι ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις αντιεκκριντικών και ειδικά PPIs). Πολλοί πάσχοντες όμως παρουσιάζουν τιμές μεταξύ 200 και 1000 pg/ml. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από μια σειρά άλλων καταστάσεων, που προκαλούν αύξηση της γαστρίνης του ορού.

Έτσι λοιπόν, μετά την ανίχνευση σχετικώς αυξημένων τιμών γαστρίνης νηστείας η επόμενη εξέταση συνίσταται στη μέτρηση της οξύτητας του γαστρικού περιεχομένου (basic acid output, BAO). Τιμές BAO μεγαλύτερες από 15 mEq/hr σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε κάποια αντιελκωτική επέμβαση (και >5 mEq/hr σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για έλκος) σημαίνουν αυξημένη γαστρική οξύτητα.

Επίσης η μέτρηση του pH του γαστρικού χυμού είναι πολύ βοηθητική και μια τιμή pH <2 ανευρίσκεται σε ασθενείς με ΣΖΕ, ενώ τιμή >2,5 ουσιαστικά το αποκλείει.

Εάν η διάγνωση είναι ακόμη αμφίβολη, η δοκιμασία σεκρετίνης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη (είναι η μέτρηση της γαστρίνης του ορού μετά από χορήγηση σεκρετίνης) μια και θέτει ή αποκλείει τη διάγνωση του ΣΖΕ. Η λειτουργία των G κυττάρων του στομάχου αναστέλλεται υπό την επίδραση της σεκρετίνης. Στην περίπτωση υπερπλασίας των ανωτέρω κυττάρων, η αναστολή αυτή είναι περιορισμένη έως ανύπαρκτη. Αντίθετα, για λόγους που δεν έχουν διευκρινιστεί τελείως ακόμη¹, τα κύτταρα του γαστρινώματος διεγείρονται περαιτέρω με την ενδοφλέβια χορήγηση της ορμόνης. Με αυτή τη δοκιμασία μετράται η γαστρίνη σε νηστεία και μετά από χορήγηση ενδοφλεβίως σεκρετίνης, σε χρόνους 2', 5', 10' και 20'. Μια αύξηση της τιμής της γαστρίνης πάνω από 200 pg/ml μετά τη χορήγηση σεκρετίνης είναι διαγνωστική του ΣΖΕ στο 87% των ασθενών, με μηδενικά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Τα αντίστοιχα ψευδώς αρνητικά μπορεί να οφείλονται σε σοβαρή χρόνια γαστρίτιδα συνδεδεμένη με H. Pylori λοίμωξη.

Η γαστρίνη είναι ένας ισχυρός αυξητικός παράγοντας για τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου και ασθενείς με ΣΖΕ εμφανίζουν πολύ μεγάλους τέτοιους αριθμούς τοιχωματικών κυττάρων. Εκτός από τις φυσιολογικά ενεργείς μορφές γαστρίνης G17 και G34, τα γαστρινώματα απελευθερώνουν μικρότερες και μεγαλύτερες μορφές γαστρίνης, τεμάχια γαστρίνης και μορφές επεκτεινόμενες με γλυκίνη και φυσικά την προ-ορμόνη της γαστρίνης, την προγαστρίνη.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, αξιόπιστοι καρκινικοί δείκτες για τα ΕΝΠς δεν υπάρχουν και στην περίπτωση του γαστρινώματος η υψηλή χρωμογρανίνη Α έχει τη διαγνωστική της αξία αλλά είναι μη ειδική.

Συνοψίζοντας, το γαστρινώμα:

1. Μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο Zollinger-Ellison, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπεργαστριναιμία, με συνέπεια υπερχλωρυδρία και πάχυνση των πτυχών του γαστρικού βλεννογόνου.
2. Στο ΣΖΕ η μέση ηλικία κλινικής εκδήλωσης είναι 41 έτη, με μια καθυστέρηση 5,2 ετών μεταξύ της αρχής των συμπτωμάτων και του χρόνου της διάγνωσης.
3. Έλκος/η του ανώτερου γαστρεντερικού αναπτύσσονται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών.
4. Η διάρροια είναι ένα κοινό σύμπτωμα, που αναπτύσσεται σε 50-65% των ασθενών, μπορεί δε να προηγηθεί, να συνοδεύει ή να ακολουθήσει το σχηματισμό των ελκών.
5. Η παρουσία ΣΖΕ πρέπει πάντα να εξεταστεί στους ασθενείς με
 - a. ασυνήθιστη θέση ελκών
 - b. έλκη ανθεκτικά στη θεραπεία
 - c. ανεξήγητη διάρροια και απώλεια βάρους, και
 - d. προεξέχουσες γαστρικές πτυχές στην ενδοσκόπηση

Επίπεδα γαστρίνης νηστείας = 1000 pg/ml σε σχέση με ένα pH γαστρικού υγρού $\leq 2,5$ ορίζει το γαστρινώμα, εφ' όσον ο ασθενής έχει φυσιολογικό ασβέστιο ορού, χωρίς πυλωρική στένωση και νεφρική ανεπάρκεια. Πριν τη μέτρηση της γαστρίνης οι H -ανταγωνιστές και οι

PPIs πρέπει να διακοπούν για ένα ελάχιστο 1 εβδομάδας ή 3 εβδομάδων διάστημα, αντίστοιχα.

Τα κύρια κλινικά σημεία που μας οδηγούν στη διάγνωση του ΣΖΕ είναι:

1. δύσκολο στη θεραπεία πεπτικό έλκος ή έντονη οισοφαγίτιδα από ΓΟΠ
2. απουσία λοίμωξης με *H. pylori* και δυσίατο πεπτικό έλκος με αντιβιοτικά και H_2 αναστολείς ή PPIs
3. εκκριτική διάρροια που επιμένει και μεγάλη βελτίωση αυτής μετά από τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα, και
4. σημεία και συμπτώματα συνδρόμου MEN I (αυξημένο Ca^{++} , αυξημένη PTH, όγκος υπόφυσης κ.λπ.)

Έτσι λοιπόν το γαστρίνωμα παρόλο που μπορεί να είναι πολύ μικρό, προκαλεί το ΣΖΕ, που χωρίς θεραπεία είναι θανατηφόρο και σίγουρα πολύ βασανιστικό για τους ασθενείς. Συνεπώς είναι απαραίτητη η ανεύρεση του γαστρινώματος όσο μικρό και αν είναι.

Άλλες παθήσεις με γαστρική υπερέκκριση

Η διάγνωση και η θεραπεία του ΣΖΕ προαπαιτούν τη γνώση και τη διαφορική διάγνωση άλλων 4 παθήσεων που έχουν πολύ υψηλή γαστρική υπερέκκριση, ενώ σε μερικούς ασθενείς δεν ανευρίσκεται καμία αιτία γι' αυτό και χαρακτηρίζονται ιδιοπαθείς.

Οι παθήσεις αυτές είναι:

1. Συστηματική μαστοκυττάρωση (Systemic Mastocytosis).
2. Μαζική εντερεκτομή λεπτού εντέρου.
3. Υπερπλασία και υπερλειτουργία των G κυττάρων του άντρου.
4. Πολλοί ασθενείς με λοίμωξη από *H. Pylori* αναπτύσσουν μια υπερβολική αύξηση της γαστρίνης μετά από λήψη τροφής, που εξαφανίζεται μετά από την εκρίζωση του *H. pylori*.

Εντοπισμός (localization)

Η ανατομική εντόπιση του γαστρινώματος αποκαλύπτεται με τις ίδιες απεικονιστικές μεθόδους που αναφέρθηκαν στο ινσουλίνωμα και στα άλλα pNETs αλλά δυστυχώς με μικρή επιτυχία, ειδικά για τα μικρά γαστρινώματα. Η ευαισθησία της AT, του US, της MRI και της αγγειογραφίας είναι 40-70%. Καμία από τις απεικονιστικές αυτές εξετάσεις δεν μπορεί να διαγνώσει όγκους και ειδικά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα <5 mm, όλες δε αυτές μαζί δύνανται να διαγνώσουν μόνο το 15-30% των παγκρεατικών γαστρινωμάτων μεγέθους μεταξύ 1 και 3 cm.



Εικόνα 2: MRI ασθενούς με Γαστρίνωμα στην κεφαλή του παγκρέατος και το 12/λο (3^η μοίρα) που με δυσκολία διακρίνεται .

Συνεπώς πρακτικά δεν μπορεί να στηριχθούμε ικανοποιητικά στις εξετάσεις αυτές για τον ακριβή εντοπισμό των γαστρινωμάτων. Παρόμοια είναι τα στοιχεία για την PVS (εξέταση με λήψη αίματος από την πυλαία φλέβα) που έχει ακρίβεια μεταξύ 30 και 70%.

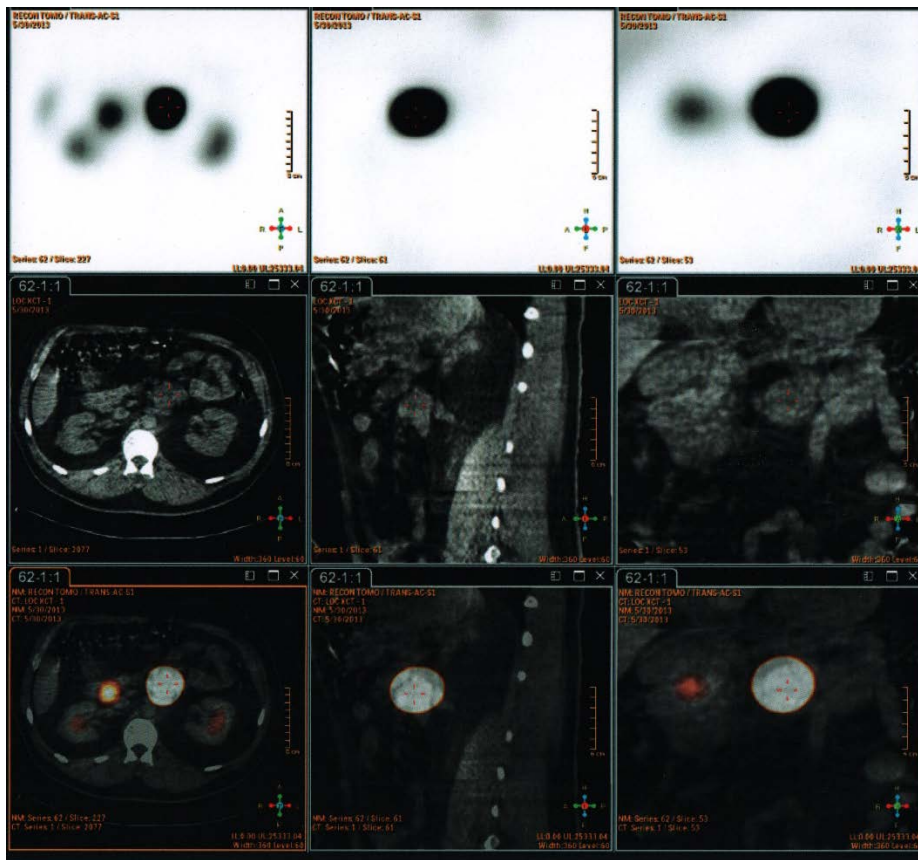
Το κενό αυτό ήρθαν να το καλύψουν δύο εξετάσεις με πολύ καλά αποτελέσματα στην ανίχνευση των μικρών γαστρινωμάτων, αυτών δηλαδή που αν τα χειρουργήσουμε πρώιμα αναμένουμε και τις μεγαλύτερες πιθανότητες ίασης. Οι μέθοδοι αυτοί είναι το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη (SRS) και η διεγερτική αγγειογραφία (selective arterial secretagogue injection test, SASI test) με σεκρετίνη ή ασβέστιο, μέθοδοι που είναι και οι πιο ευαίσθητες στον εντοπισμό των γαστρινωμάτων.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) για την ανίχνευση του πρωτοπαθούς όγκου και των ηπατικών μεταστάσεων είναι υπό μελέτη.

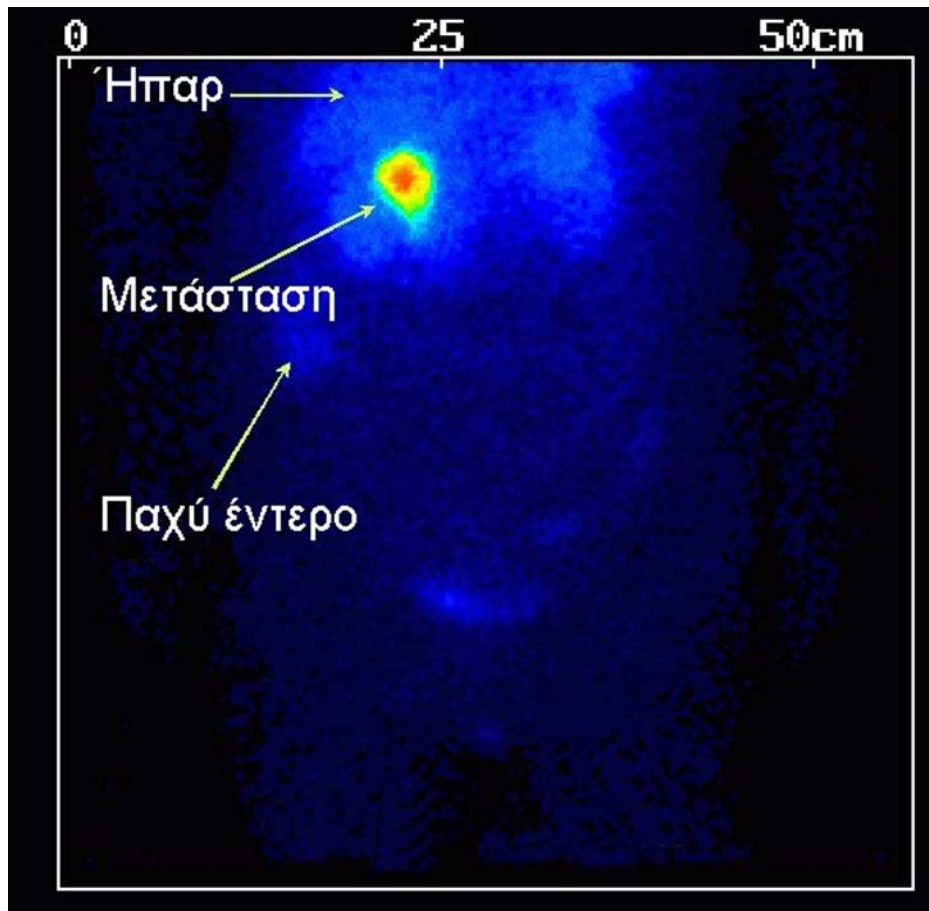
Σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης (SRS)

Το SRS στον εντοπισμό των γαστρινωμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια και τα κύτταρα του γαστρινώματος φέρουν τους υποδοχείς της σωματοστατίνης 2 και 5, σε ποσοστό πάνω από 90%. Η εξέταση είναι αξιόπιστη, ειδικά με την τεχνική SPECT, αλλά δύσκολα ανιχνεύει βλάβες μικρότερες από 1,1 cm. Ακόμη η μέθοδος αυτή μπορεί επίσης να ανιχνεύσει μεταστάσεις στο ήπαρ >2 cm, στους λεμφαδένες και σε άλλες περιοχές όπως τα οστά. Η μέθοδος είναι η καταλληλότερη και η πιο χρήσιμη για να ελεγχθεί η κατανομή των γαστρινωμάτων σε ολόκληρο το σώμα. Εντούτοις, επειδή η ευαισθησία του SRS συσχετίζεται με το μέγεθος του γαστρινώματος, μόνο το 30% των γαστρινωμάτων <1 cm και σχεδόν όλα τα NEN του πεπτικού >3 cm μπορεί να απεικονιστούν με αυτή την τεχνική.

Επιπλέον, το SRS απεικονίζει τα διάφορα είδη NETs μόνο εάν έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης, ενώ η διαφορική διάγνωση του γαστρινώματος από άλλα NETs του πεπτικού συστήματος είναι δύσκολη με το SRS



Εικόνα 3: SRS με εντοπισμό του γαστρινώματος στο τρίγωνο του γαστρινώματος του ασθενούς της εικόνας 2

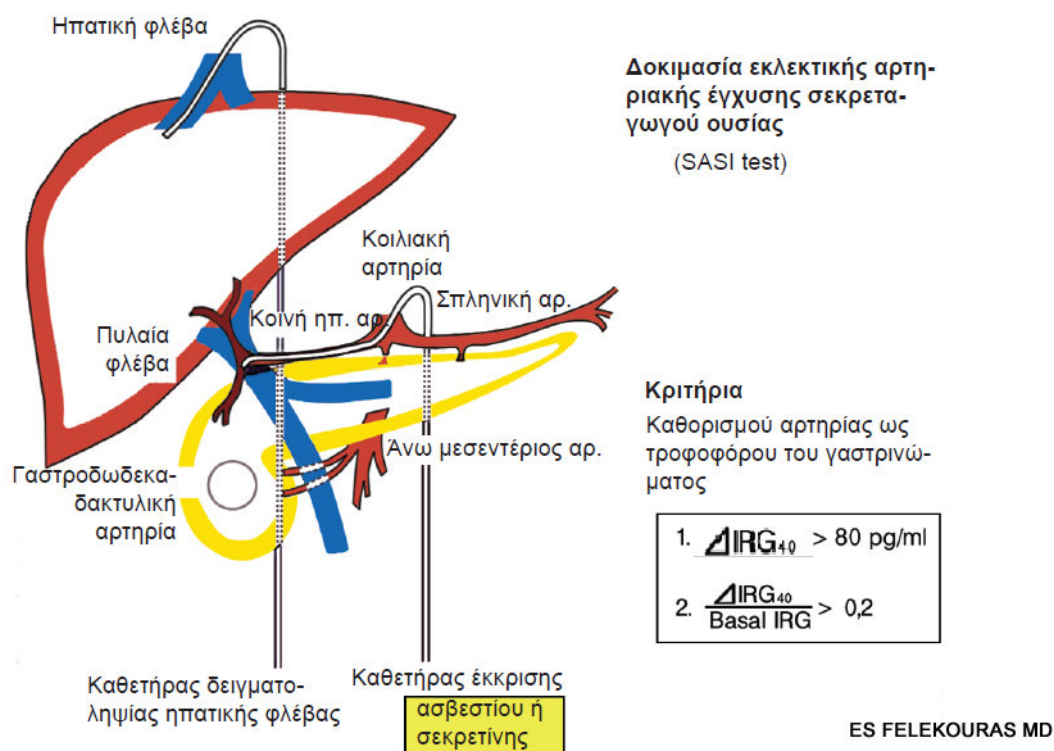


Εικόνα 4: SRS για γαστρίνωμα με μετάσταση στο ήπαρ χωρίς την ανάδειξη της πρωτοπαθούς εστίας

SASI test

Η διεγερτική αγγειογραφία με σεκρετίνη ή ασβέστιο (SASI test) είναι η μέθοδος επιλογής για τον ακριβή εντοπισμό, ειδικά των πολύ μικρών γαστρινωμάτων (εικόνα 4 και 5). Η κατευθυντήρια αρχή του SASI test είναι ο εντοπισμός των γαστρινωμάτων με την ανίχνευση της τροφικής αρτηρίας του γαστρινώματος. Με τη δοκιμασία αυτή μπορούν να εντοπιστούν γαστρινώματα >1 mm σε διάμετρο, ενώ περισσότερα από το 90% των γαστρινωμάτων που είναι <5 mm εντοπίζονται σωστά. Κατά συνέπεια η ειδικότητα και η ευαισθησία της δοκιμασίας SASI είναι μεγαλύτερη από 90%, το δε SASI test είναι η πιο αξιόπιστη τεχνική εντοπισμού για τη θεραπευτική εκτομή του γαστρινώματος.

Στους περισσότερους ασθενείς με ΣΖΕ, το εκκριτογόνο εκλογής είναι η σεκρετίνη. Σε λιγότερο από 10% των πασχόντων με ΣΖΕ, η σεκρετίνη δεν είναι δραστική για το γαστρίνωμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ασβέστιο είναι η εναλλακτική λύση, αν και ως επί το πλείστον, η έκταση της απάντησης των κυττάρων του γαστρινώματος στο ασβέστιο είναι ηπιότερη από την απάντηση στη σεκρετίνη.



Εικόνα 5: Η διεγερτική αγγειογραφία ή SASI test. Η μέθοδος είναι αποτελεσματική επειδή τα κύτταρα του γαστρινώματος απελευθερώνουν γαστρίνη όταν ερεθίζονται με σεκρετίνη ή ασβέστιο. Έτσι με τη δοκιμασία αυτή ανιχνεύονται γαστρινώματα >1 mm και περισσότερα από το 90% των γαστρινωμάτων <5 mm εντοπίζονται σωστά.

Διεγχειρητικές μέθοδοι εντοπισμού

Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS)

Παγκρεατικοί όγκοι >5 mm σε διάμετρο μπορούν να εντοπιστούν με IOUS με πολύ μεγάλη ακρίβεια.

Διεγχειρητική ενδοσκόπηση (Intraoperative duodenoscopy, IDS)

Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι συνήθως μικρά και δεν αναδεικνύονται εύκολα με τις συνήθεις εξετάσεις εντοπισμού. Η ακριβής ενδοσκοπική εξέταση ολόκληρου του δωδεκαδακτύλου (IDS) μπορεί να διενεργηθεί μόνον διεγχειρητικά, μια και ο χειρουργός δύναται να κατευθύνει το όργανο στις περιοχές που επιθυμεί. Τη διεγχειρητική ενδοσκόπηση, συνοδεύει η διεγχειρητική ενδοσκόπηση με διαφανοσκόπηση (με τα φώτα του χειρουργείου κλειστά), η οποία μπορεί να εντοπίσει πολλά γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου. Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα ανευρίσκονται στον υποβλεννογόνο και έχουν συνήθως κεντρική εσοχή, επειδή δε υπάρχουν και άλλες βλάβες που μοιάζουν (π.χ. έκτοπο πάγκρεας, ουλές κ.λπ.) τα ογκίδια πρέπει να στέλνονται για ταχεία ιστολογική εξέταση μετά την εξαίρεσή τους.

Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης (Intraoperative secretin test, IOS test)

Ο διεγχειρητικός έλεγχος της ριζικότητας της επέμβασης είναι το IOS test (που δεν είναι όμως διαθέσιμο σε όλες τις χώρες του κόσμου). Η δοκιμασία αυτή εκτελείται πριν από την

επέμβαση και 3 φορές μετά από την εκτομή του γαστρινώματος. Αν η εξέταση αποβεί αρνητική, δηλαδή δεν υπάρχει αύξηση της γαστρίνης στα δείγματα μετά την εκτομή, τότε η επέμβαση θεωρείται θεραπευτική.

Σποραδικό γαστρίνωμα vs. γαστρίνωμα στα πλαίσια MEN I

Η πλειοψηφία των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων είναι μικρά (<2 cm) και εντοπίζονται στον υποβλεννογόνιο. Το γεγονός αυτό καθιστά την ενδοσκοπική εκτομή τους επικίνδυνη. Περισσότερα από το 90% αυτών απαντώνται στην πρώτη και δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου, ενώ πάνω από 50% είναι μονήρη. Σε αντίθεση τα παγκρεατικά και περιπαγκρεατικά γαστρινώματα είναι >2 cm σε μέγεθος και όσο μεγαλύτερο το γαστρίνωμα τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα μετάστασης τους στο ήπαρ.

Γενικά στο 70% των περιπτώσεων το γαστρίνωμα είναι κακόηθες (έχει δηλαδή μεταστάσεις), αλλά πρακτικά ποτέ μέχρι την ανίχνευση των μεταστάσεων και δη των ηπατικών δεν γνωρίζουμε αν είναι καλόηθες η κακόηθες. Συνεπώς όλα τα γαστρινώματα είναι υποθετικά και δυνητικά κακόηθη, παρ' όλη την ανίχνευση προσφάτως των δεικτών κακοήθειας για τα pNETs. Σε παλαιές σειρές, το 60-90% των όγκων ήταν κακοήθεις, ενώ νεότερες μελέτες έδειξαν ότι μόνο το ένα τρίτο των γαστρινωμάτων είναι κακόηθη κατά τη στιγμή της διάγνωσης, πράγμα που σημαίνει ότι με την πάροδο του χρόνου, όλοι οι όγκοι μπορούν να γίνουν κακοήθεις.

Η εμφάνιση του γαστρινώματος είναι κυρίως (75%) σποραδική. Όμως, όπως και στην περίπτωση του ινσουλινώματος, το γαστρίνωμα μπορεί να εμφανίζεται σε ποσοστό 25% του συνόλου των γαστρινωμάτων στα πλαίσια του MEN I. Έτσι το σύνδρομο ZE στη σποραδική μορφή εκδηλώνεται με μικρή προτίμηση στους άρρενες (60%) με μέση ηλικία τα 50 έτη, ενώ στο MEN I η έναρξη είναι 5-10 έτη πιο πρόωμη.

Οι ασθενείς με το σύνδρομο SZE και MEN I έχουν πολλαπλούς όγκους, συχνά μικροαδενώματα, που διασκορπίζονται σε όλο το πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο. Το 60-80% των ασθενών αυτών εμφανίζουν δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, τα οποία μεθίστανται συνήθως στους τοπικούς λεμφαδένες (85% έχουν μεταστάσεις στους τοπικούς λεμφαδένες). Οι ασθενείς με SZE (ειδικά αυτοί με MEN I) και κακόηθη αναιμία είναι πιο πιθανόν να αναπτύξουν γαστρικά καρκινοειδή συγκριτικά με άλλους ασθενείς, με μόνο μία από τις δύο παθήσεις (SZE ή κακόηθη αναιμία).

Οι διαφορές του σποραδικού SZE με το SZE επί εδάφους MEN I έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη θεραπεία και την πρόγνωση, ίσως δε να υποκρύπτεται και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των όγκων

Τα γαστρινώματα μεθίστανται στο ήπαρ, στους λεμφαδένες, στα οστά και σε άλλες πιο σπάνιες θέσεις. Γενικά, οι μεταστάσεις στο ήπαρ είναι αποτέλεσμα της σποραδικής μορφής της νόσου, κυρίως δε από μεγάλους (>3 cm) σποραδικούς παγκρεατικούς όγκους, ενώ οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες δεν φαίνεται να εξαρτώνται από το μέγεθος ή τη θέση του αρχικού όγκου (τα δωδεκαδακτυλικά και τα παγκρεατικά γαστρινώματα φαίνεται να είναι εξίσου κακόηθη, περίπου δε 50% των μεταστάσεων ανευρίσκεται στους λεμφαδένες). Δεν είναι σίγουρο εάν όλοι αυτοί οι λεμφαδένες που περιέχουν στοιχεία γαστρινώματος είναι αληθινές μεταστάσεις, μιας και περιστασιακά ο λεμφαδενικός καθαρισμός οδηγεί σε μακρό διάστημα ελεύθερο νόσου και θεραπείας. Δεν είναι επίσης ακόμη βέβαιο, αν δεν έχει

ανευρεθεί η πρωτοπαθής εστία, αν μια εξωπαγκρεατική εντόπιση γαστρινώματος σε ένα λεμφαδένα είναι η πρωτοπαθής εστία ή εάν ο λεμφαδένας είναι μια μετάσταση μιας πολύ μικρής και αδιάγνωστης εστίας γαστρινώματος στο πάγκρεας ή το δωδεκαδάκτυλο.

Η επιβίωση ασθενών με ΣΖΕ χωρίς ηπατικές μεταστάσεις στη σποραδική μορφή σε σχέση με αυτήν των ασθενών με MEN I είναι 95% έναντι 96% στα 5 χρόνια. Λόγω όμως του ότι η σποραδική μορφή της νόσου έχει συχνότερα ηπατικές μεταστάσεις, θεωρείται πιο σοβαρή από αυτήν του ΣΖΕ σε MEN I, αφού η ύπαρξη μεταστάσεων είναι ο κύριος κακός προγνωστικός παράγων (η 10ετής επιβίωση είναι 30% σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις έναντι 90% σε ασθενείς χωρίς αυτές). Φαίνεται ότι η ύπαρξη θετικών λεμφαδένων δεν επηρεάζει την επιβίωση και ίσως να υπάρχει από την αρχή ένας βιολογικός διαχωρισμός μεταξύ καλοήθους και κακοήθους συνδρόμου.

Τα όλο και καλύτερα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης στη θεραπεία του ΣΖΕ ανέδειξαν τη σημασία των κάτωθι συνθηκών:

Σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ το γαστρίνωμα ανευρίσκεται στο δωδεκαδάκτυλο ή το πάγκρεας, είναι δε συνήθως μονήρες, αλλά ενίοτε οι δύο τύποι μπορεί και να συνυπάρχουν. Τελευταία τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα ανευρίσκεται να είναι συχνότερα από τα παγκρεατικά. Σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN I τα γαστρινώματα ανευρίσκονται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο παρ' όλο που πολλαπλά ΕΝΠς ανευρίσκονται στο πάγκρεας. Τα δωδεκαδακτυλικά αυτά γαστρινώματα είναι διαχύτως κατανεμημένα στις 3 πρώτες μοίρες του και φυσικά είναι πολλαπλά.

Η συχνότητα των λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικά είτε παγκρεατικά γαστρινώματα είναι μεγαλύτερη από 40%. Η συχνότητα των ηπατικών μεταστάσεων είναι μεγαλύτερη από 60% στους ασθενείς με παγκρεατικό γαστρίνωμα, και λιγότερο από 10% στους ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό γαστρίνωμα.

Οι ηπατικές μεταστάσεις είναι ίσως ο πιο σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγων στους ασθενείς με γαστρίνωμα. Επομένως, το μείζον πλεονέκτημα μιας επιτυχούς χειρουργικής επέμβασης είναι να γίνει πριν μπορέσουν να αναπτυχθούν οι ηπατικές μεταστάσεις, κάτι απόλυτα λογικό, που όμως μέχρι τώρα παραβλέπεται ή δεν έχει αξιολογηθεί σωστά.

Η θεραπευτική στρατηγική για το γαστρίνωμα σε ασθενείς με ΣΖΕ πρέπει να αποφασιστεί εξετάζοντας τα συμπεράσματα αυτά, ενώ ο εντοπισμός του γαστρινώματος είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της χειρουργικής θεραπείας.

Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο Zollinger- Ellison έχει δύο βασικούς στόχους: την αντιμετώπιση των επιπλοκών της υπεροξύτητας (πεπτικά έλκη, διάρροιες), και την εξαίρεση της νεοπλασίας

Στα πρώτα χρόνια ανακάλυψης του συνδρόμου ΖΕ η κύρια αιτία θανάτου ήταν το πεπτικό έλκος και οι επιπλοκές του. Γι' αυτό το λόγο η θεραπεία εκλογής ήταν η ολική γαστρεκτομή, μια και με αυτήν αφαιρείτο το όργανο στόχος της υπερπαραγόμενης ορμόνης. Σήμερα κάτι τέτοιο δεν είναι απαραίτητο αφού η υπεροξύτητα του στομάχου αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά.

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs, π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη κ.λπ.) αποτελούν σήμερα τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της ελκωτικής νόσου του συνδρόμου και είναι τα πρώτα φάρμακα που χορηγούνται άμεσα με τη διάγνωση του συνδρόμου, αν και οι H₂ ανταγωνιστές είναι επίσης αποτελεσματικοί. Οι δόσεις των PPIs που χορηγούνται είναι τρεις με τέσσερις φορές μεγαλύτερες από αυτές που δίνονται για το απλό πεπτικό έλκος, η δε διάρκεια θεραπείας παρατείνεται μέχρι τη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης. Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά, περιορίζουν δε τη γαστρική όξινη παραγωγή σε λιγότερο από 5 mEq/hr. Η δοσολογία πρέπει να ρυθμιστεί για να διατηρηθεί η βασική όξινη παραγωγή σε λιγότερο από 10 mEq/hr (<5 mEq/hr στους ασθενείς με προηγούμενη βαγοτομή). Εάν η βασική όξινη παραγωγή πριν από την επόμενη σχεδιασμένη δόση είναι μηδέν, η δόση μπορεί να μειωθεί προσεκτικά όπως μπορεί εναλλακτικά να μειωθεί η δόση σιγά-σιγά μετά τον έλεγχο των συμπτωμάτων του ασθενούς. Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με MEN I, σε αυτούς με προηγούμενη γαστρική επέμβαση (ειδικά μερική γαστρεκτομή), και σε ασθενείς με σοβαρή ΓΟΠ. Η παρακολούθηση γίνεται με περιοδικές ενδοσκοπήσεις. Ακόμη και ασθενείς με ΣΖΕ που έχουν υποβληθεί σε επιτυχή εκτομή του γαστρινώματος θα συνεχίσουν συνήθως να απαιτούν το μακροπρόθεσμο έλεγχο της γαστρικής όξινης έκκρισης με αντιεκκριτικά φάρμακα. Αυτό είναι αποτέλεσμα της μεγάλης μάζας των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου λόγω της συνεχούς προηγηθείσης υπεργαστριναιμίας. Σε έγκυες γυναίκες πρέπει να δίδεται η ελάχιστη δυνατή δόση H₂ αναστολέων. Η χορήγηση των PPIs είναι πολύ ασφαλής, παρ' όλες τις υποψίες της δεκαετίας του '80 ότι θα μπορούσαν μέσω του μηχανισμού αχλωρυδρία-υπεργαστριναιμία-υπερπλασία των EC κυττάρων να οδηγήσουν σε ανάπτυξη καρκινοειδών όγκων στο στόμαχο. Η μακρά χορήγησή τους ίσως προκαλεί έλλειψη βιταμίνης αλλά όχι και φυλλικού οξέος και έτσι τα επίπεδα της πρέπει να ελέγχονται περιοδικά.

Μετά τον έλεγχο του συνδρόμου με φαρμακευτική αγωγή ακολουθούν οι εξετάσεις εντοπισμού του πρωτοπαθούς όγκου. Οι θεραπευτικοί όμως χειρισμοί που θα ακολουθήσουν είναι λίγο διαφορετικοί στο σποραδικό ΣΖΕ από το ΣΖΕ σε ασθενείς με MEN I, μια και είναι δύσκολο να επιτευχθεί μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς με τη δεύτερη νοσολογική οντότητα.

Η οριστική θεραπεία του γαστρινώματος επιτυγχάνεται με την πλήρη αφαίρεση της βλάβης. Σε ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις καλό θα είναι να αναζητηθεί αν ο ασθενής έχει σποραδικό ΣΖΕ ή αν αυτό είναι στα πλαίσια του MEN I, αφού ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας του ΣΖΕ σε MEN I είναι αμφισβητούμενος.

Χειρουργική θεραπεία

Οι μη αμφισβητούμενες ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση και εκτομή του γαστρινώματος και όλης της εξαιρέσιμης νόσου είναι οι κάτωθι:

1. Όταν κατ' αρχάς ο απεικονιστικός έλεγχος (AT ή SRS) δεν αναδείξει κάποια απομακρυσμένη μετάσταση.
2. Όταν υπάρχουν ηπατικές μεταστάσεις επιχειρείται επιθετική εκτομή (R0 ή τουλάχιστον R1), διότι τέτοια στρατηγική συνδέεται με πιο υψηλή επιβίωση.
3. Όταν υπάρχουν μόνο μία ή δύο μεταστάσεις εγκεφάλου, συστήνεται θεραπεία με Gamma knife.

4. Για τα πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα σε ασθενή με MEN I, η ολική δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος (Pancreas Preserving Total Duodenectomy, PPTD) πρέπει να είναι μια από τις επιλογές μας.

Χειρουργική θεραπεία για σποραδικό γαστρίνωμα

Δεν υπάρχει καμία διαφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης όταν δεν υπάρχει καμία απομεμακρυσμένη μετάσταση στους ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα. Έτσι στο 80% από αυτούς με σποραδικό γαστρίνωμα, η χειρουργική εξαίρεση ενός δωδεκαδακτυλικού ή παγκρεατικού γαστρινώματος με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό των περιοχικών λεμφαδένων είναι ικανοποιητική θεραπεία. Στο άλλο 20% των ασθενών αυτών, είτε υπάρχουν πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είτε ένας συνδυασμός δωδεκαδακτυλικού και παγκρεατικού γαστρινώματος οπότε τα πράγματα περιπλέκονται.

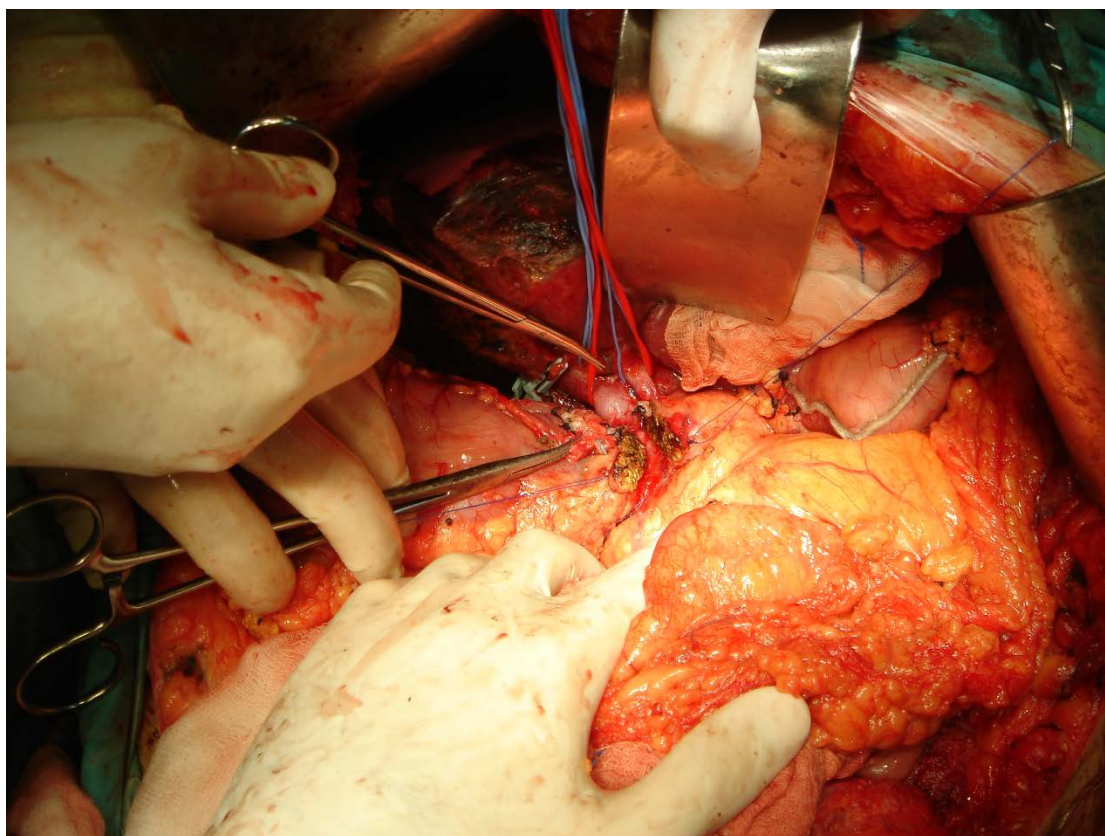
Η χειρουργική διερεύνηση πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και επιδεξιότητα μια και εκτομή 1-2 όγκων δεν είναι πολλές φορές αρκετή για το χαρακτηρισμό μιας επέμβασης ως θεραπευτικής.

Έτσι είναι απαραίτητο από τον προεγχειρητικό έλεγχο να γνωρίζει ο χειρουργός που είναι τα γαστρινώματα, για να υπάρχουν οι μεγαλύτερες δυνατότητες θεραπείας και όταν το SASI test είναι διαθέσιμο είναι ιδιαίτερα υποβοηθητικό.

1. Στην περίπτωση που το SASI test εντοπίζει τα γαστρινώματα στην κεφαλή του παγκρέατος ή στο δωδεκαδάκτυλο
 - a. Σε αυτή την περίπτωση διενεργείται ο διεγχειρητικός έλεγχος του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος, όπως έχει ήδη αναφερθεί πιο πάνω και για ασθενείς με παγκρεατική μόνο εντόπιση στην κεφαλή διενεργείται εκπυρήνιση για μικρούς όγκους ή κλασική Whipple ή pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) για μεγαλύτερους όγκους (συνήθως >2 cm) πάντα με τη συναίνεση του ασθενούς. Το ίδιο γίνεται φυσικά και σε περίπτωση που υπάρχει σύγχρονη νόσος στο δωδεκαδάκτυλο και στο πάγκρεας (σπάνια). Ο λεμφαδενικός καθαρισμός που συνοδεύει και τις δύο προαναφερόμενες επεμβάσεις πρέπει να είναι αναλόγου επιπέδου, όπως στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (D2), πρέπει δε να συμπεριλαμβάνει και αδένες από την παραορτική περιοχή. Αυτό το σενάριο είναι το πιο απλό, μιας και η ανεύρεση του όγκου στο δωδεκαδάκτυλο είναι ακόμη πιο δύσκολη.
2. Όταν δεν ανευρίσκεται κανένας όγκος στην κεφαλή του παγκρέατος, ολόκληρο το δωδεκαδάκτυλο πρέπει να εξεταστεί με διεγχειρητική ενδοσκόπηση και διαφανοσκόπηση και δευτερευόντως με ψηλάφηση του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου μέσω δωδεκαδακτυλοτομής. Εδώ λοιπόν ο ρόλος της ενδοσκοπικής διαφανοσκόπησης είναι πολύ υποβοηθητικός. Έτσι μερικά γαστρινώματα τα βλέπουμε με το ενδοσκόπιο, ενώ άλλα τα ψηλαφούμε με την υπόδειξη της ενδοσκοπικής διαφανοσκόπησης. Επειδή πολλές φορές αυτά είναι πολλαπλά, είναι ανάγκη σχεδόν πάντα να γίνει δωδεκαδακτυλοτομή για να ανιχνευθούν οι όγκοι που ανευρίσκονται κυρίως στην πρώτη μοίρα (70%), στη δεύτερη (20%) και στην τρίτη μοίρα (10%), του δωδεκαδακτύλου. Η διαφανοσκόπηση μας κατευθύνει να μην πραγματοποιήσουμε τη δωδεκαδακτυλοτομή μας πάνω στον όγκο και στο να αποφύγουμε να τραυματίσουμε

τη θηλή του Vater. Οι όγκοι πρέπει να εκτέμνονται με όλο το τοίχωμα με ελλειπτική τομή, αν είναι δυνατόν. Αν ανευρεθούν παραδωδεκαδακτυλικοί λεμφαδένες σε γαστρίνωμα, ο όγκος είναι σχεδόν πάντα στο δωδεκαδάκτυλο. Πρακτικά λοιπόν οι πιθανοί δωδεκαδακτυλικοί όγκοι εκπυρηνίζονται και τα δείγματα στέλνονται στον παθολογοανατόμο για διαγνωστική επιβεβαίωση, η δε θεραπεία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με IOS test (αν είναι διαθέσιμο). Η εκτομή των γαστρινωμάτων, αν μπορεί να γίνει, συνοδεύεται από προσεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό όλων των λεμφαδένων του τριγώνου του γαστρινώματος για εκτομή πιθανόν μεταστάσεων ή και πρωτοπαθών εστιών εντός των λεμφαδένων. Αν είναι δύσκολο να αφαιρεθούν όλα τα γαστρινώματα λόγω της πολλαπλότητας των όγκων, ειδικά όταν υπάρχουν και λεμφαδένες, τότε η λύση είναι η Whipple ή η PPPD, παρ' όλο που είναι μεγάλη επέμβαση για τη νόσο (προαπαιτείται συναίνεση του ασθενούς) (εικόνα 6). Με τη μεθοδολογία αυτή είναι πολύ πιθανόν να έχουμε ίαση σε πάνω από το 95% των ασθενών.

3. Όταν το SASI test εντοπίζει τα γαστρινώματα στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος: Στην περίπτωση τεκμηριωμένου γαστρινώματος στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, η εκπυρήνιση είναι η πρότερη επέμβαση για τα μικρά (<2 cm) γαστρινώματα κατά πολλούς. Όμως είναι γνωστό ότι γαστρινώματα αριστερά του σπληνοπυλαίου άξονα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεων στο ήπαρ και έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά, η δε περιφερική παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό δικαιολογείται απόλυτα κατά πολλούς, ειδικά σε μεγαλύτερους από 2 cm όγκους. Η επέμβαση εκτελείται μετά από την επιβεβαίωση του όγκου με ψηλάφηση ή με IOUS. Η χρήση του test IOS συνιστάται μετά το πέρας της επέμβασης και πριν κλειστεί η περιτοναϊκή κοιλότητα.
4. Εάν ο όγκος ανευρεθεί στο ήπαρ, η ηπατεκτομή (διαφόρου μεγέθους) είναι η πρότερη επέμβαση με 5ετή επιβίωση 85%, αλλά με ίαση λιγότερο από 30%. Δυστυχώς, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς που μετά το χειρουργείο ήταν ελεύθεροι νόσου, στα 5 έτη παρουσιάζουν συμπτωματική ή εργαστηριακή (γαστρίνη νηστείας, δοκιμασία σεκρετίνης και απεικονιστικές μελέτες κυρίως SRS) υποτροπή.
5. Εάν το γαστρίνωμα δεν ανευρεθεί, τότε καλό θα είναι να γίνει μια υπερεκλεκτική βαγοτομή ως μέθοδος περιορισμού της γαστρικής οξύτητας, η οποία είναι και μέθοδος εκλογής σε γυναίκες που αναμένουν να γίνουν μητέρες. Σε ασθενείς που η πρώτη επέμβαση εντοπισμού του γαστρινώματος δεν απέδωσε, ο ρόλος της δεύτερης επέμβασης δεν είναι ξεκαθαρισμένος αλλά όπως προαναφέραμε για να δικαιολογηθεί μια τέτοια επανεπέμβαση πρέπει με κάποιο τρόπο να εντοπισθεί το γαστρίνωμα προεγχειρητικά



Εικόνα 6: Επέμβαση Whipple σε ασθενή με σποραδικό γαστρίνωμα.

Χειρουργική θεραπεία γαστρινώματος σε ασθενείς με ΣΖΕ και ΜΕΝ I

Ακόμα δεν έχει επιτευχθεί καμία συναίνεση για τη θεραπεία του ΣΖΕ, όταν αυτό είναι στα πλαίσια του ΜΕΝ I, που όπως έχει ήδη αναφερθεί συνοδεύεται από πολλαπλά παγκρεατικά και δωδεκαδακτυλικά ΕΝΠς διαφόρων τύπων, αλλά κυρίως γαστρινώματα και ινσουλινώματα.

Μια μελέτη πρότεινε ότι επειδή κανένας ασθενής δεν ιάται τελικά από τη νόσο και μιας και λίγοι όγκοι είναι κακοήθεις, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αποφεύγεται. Άλλοι προτείνουν ότι σε ασθενείς με όγκους <2 cm που είναι ο κανόνας, δεν συνιστάται η χειρουργική επέμβαση, ενώ συνιστάται για όγκους >2 cm.

Μερικές μικρές χειρουργικές μελέτες με μικρή επίσης παρακολούθηση έρχονται σε αντίθεση με αυτήν την πολιτική (δηλαδή μεγαλώνει ο όγκος και τότε χειρουργούμε) και υποστηρίζουν ότι ασθενείς με μικρά γαστρινώματα πρέπει να χειρουργούνται. Εδώ πρέπει να διανοίγεται το δωδεκαδάκτυλο για την ανεύρεση των όγκων και να διενεργείται πάντα λεμφαδενικός καθαρισμός των λεμφαδένων του τριγώνου του γαστρινώματος. Αλλά και η προσέγγιση αυτή δεν εξασφαλίζει μακρά θεραπεία. Από ότι φαίνεται, επειδή και η φυσική πορεία της νόσου είναι μακρά, το δίλημμα για την ομάδα των ασθενών αυτών (ΖΕΣ/ΜΕΝ I) θα συνεχισθεί για χρόνια.

Ο ρόλος μιας μεγαλύτερης επέμβασης από την εκπυρήνιση, όπως της Whipple, σε ασθενείς με ΣΖΕ/ ΜΕΝ I είναι ακόμη συζητήσιμος για πολλούς και πρακτικά ενδείκνυται (μια και οι μικροί όγκοι έχουν καλή πρόγνωση) μόνο σε μεγάλους, τοπικά εκτεταμένους όγκους.

Σε μια μελέτη με 151 ασθενείς που χειρουργήθηκαν με διάφορες επεμβάσεις με ΣΖΕ (123) και ΣΖΕ/MEN I (28) οι Norton και συν. έδειξαν ότι τα γαστρινώματα ανευρέθηκαν στο δωδεκαδάκτυλο στο 49% των ασθενών, στο πάγκρεας στο 24%, στους λεμφαδένες στο 11% και σε άλλες θέσεις στο 9% (16% είχαν άγνωστη πρωτοπαθή εστία). Η 10ετής επιβίωση ήταν 94%, και το 34% των ασθενών με το σποραδικό γαστρινόμα ήταν ελεύθερο νόσου στα 10 έτη, ενώ κανένας από τους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN I δεν ήταν ελεύθερος νόσου στο ίδιο διάστημα. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι όλοι οι ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ πρέπει να χειρουργούνται, ενώ για τους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN I, ο ρόλος της χειρουργικής δεν είναι ξεκάθαρος.

Άλλοι όμως υποστηρίζουν μια πιο επιθετική πολιτική, το σκεπτικό της οποίας είναι το ακόλουθο. Σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN I υπάρχουν πολλά μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά ΕΝΠς, μερικά από τα οποία μπορεί να ανιχνευθούν στην ΑΤ, MRI ή το SRS. Μέχρι πρόσφατα οι όγκοι αυτοί στο πάγκρεας διαγιγνώσκονταν λανθασμένα ως γαστρινώματα. Πρόσφατες όμως μελέτες έδειξαν ότι τα ΕΝΠς αυτά δεν είναι γαστρινώματα. Στους ασθενείς αυτούς τα γαστρινώματα ανευρίσκονται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και είναι συχνά πολλαπλά. Μετά από την αναγνώριση ότι τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι η αιτία του ΣΖΕ/MEN I, η συχνότητα των παγκρεατικών γαστρινωμάτων σε MEN I στη διεθνή βιβλιογραφία ανέρχεται σε λιγότερο από 10%. Υπάρχει διχογνωμία αν πρέπει τα μικρά αυτά δωδεκαδακτυλικά και παγκρεατικά γαστρινώματα να χειρουργούνται ή να παρακολουθούνται μέχρι να γίνουν 2 ή 3 cm. Έτσι ειδικότερα μελέτες πριν το 1987 αναφέρουν ότι επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις (86%) και το 30% αυτών έχουν πάνω από 20 δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, δεν θεραπεύονται με εκκυρήνιση αυτών στο δωδεκαδάκτυλο, μια και κατ' αυτόν τον τρόπο δεν παρατείνεται η επιβίωσή τους. Όμως αν ακολουθηθεί μια πιο επιθετική πολιτική με την εκτέλεση επέμβασης Whipple σε αυτούς τους ασθενείς με μικρά ή μεγαλύτερα γαστρινώματα, ίσως η συχνότητα ηπατικών μεταστάσεων (23%) και η θνητότητα ελαττωθούν (5%). Έτσι προτείνεται κατ' αρχάς ότι όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ/ MEN I και υπερπαραθυρεοειδισμό πρέπει πρώτα από όλα να υποβληθούν σε παραθυροειδεκτομή, και εν συνεχεία όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προεγχειρητικό έλεγχο εντοπισμού του γαστρινώματος. Σε απουσία εκτεταμένης μεταστατικής νόσου (πέραν του ήπατος), να υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροτομία για εκτομή του όγκου, όπως και στο σποραδικό ΣΖΕ με την ελπίδα της καθυστέρησης της νόσου. Έτσι και οι μικροί αυτοί όγκοι μπορεί με την Whipple να εξαιρεθούν και η εκτομή τους να προσφέρει μακρά επιβίωση και να μειώσει την πιθανότητα να αναπτύξουν ηπατικές μεταστάσεις.

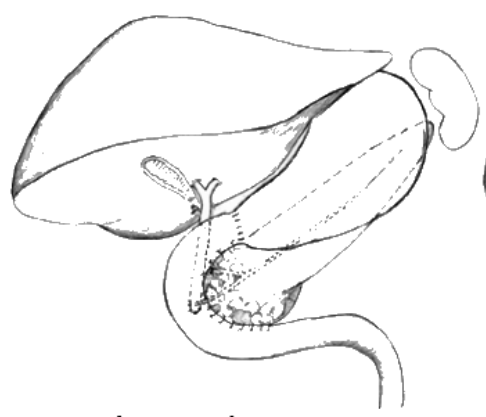
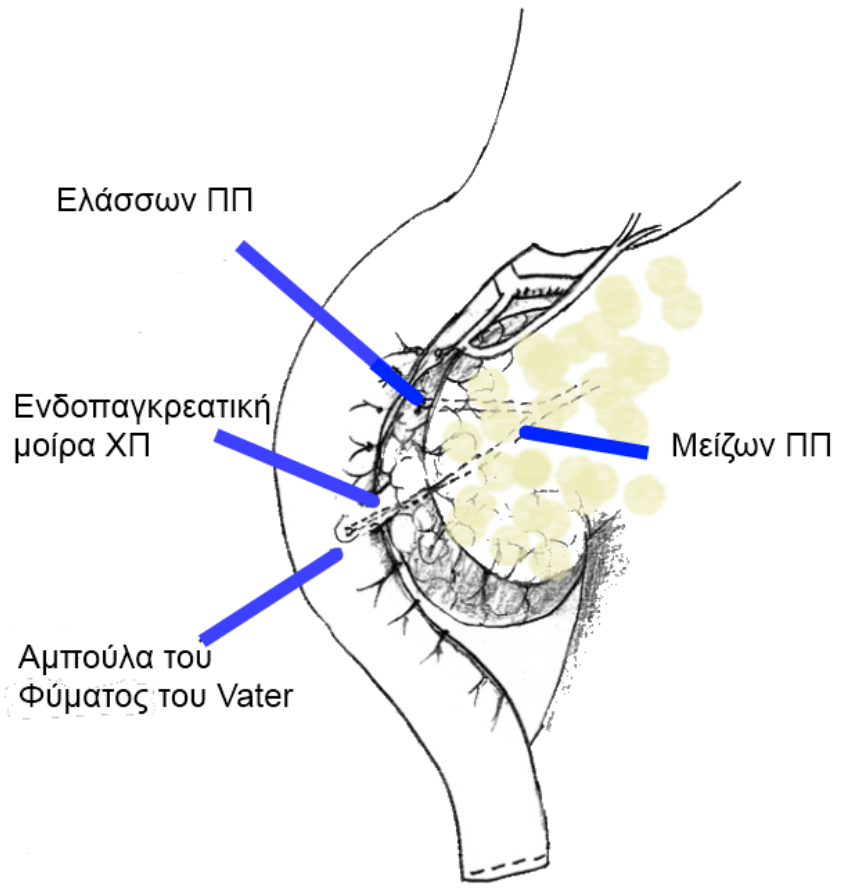
Ο ρόλος λοιπόν της Whipple και της ολικής δωδεκαδακτυλεκτομής (εικόνα 7) στη θεραπεία της νόσου δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς, όμως είναι μια επιλογή που μπορεί πάντα να εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις με προχωρημένη τοπικά νόσο. Για το συνυπάρχον πιθανό ινσουλίνωμα στους ασθενείς αυτούς έχει ήδη αναφερθεί ότι το ευχάριστο είναι, ότι η πιθανότητα θεραπείας με τη χειρουργική επέμβαση είναι μεγάλη.

Συμπερασματικά λοιπόν στους ασθενείς αυτούς (ΣΖΕ/MEN I) υπάρχουν δύο θέματα. Το πρώτο είναι πώς θα θεραπευθούν τα δωδεκαδακτυλικά και το άλλο πώς θα θεραπευθούν τα παγκρεατικά γαστρινώματα.

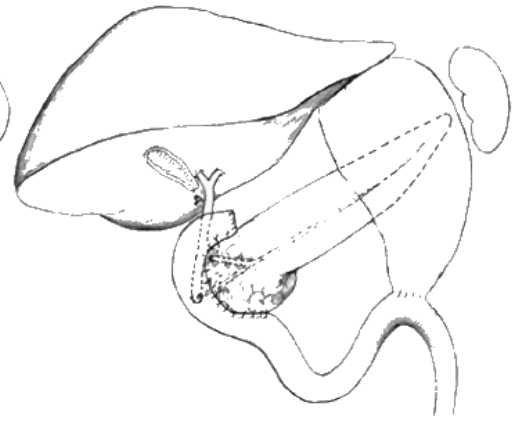
Γενικά τα 2/3 των ασθενών με ΣΖΕ/MEN I μπορούν να ιαθούν με την επιθετική χειρουργική θεραπεία. Αυτή η θεραπεία περιλαμβάνει:

1. την εκπυρήνιση για μικρά μονήρη γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής, που μπορούν ασφαλώς να εκπυρηνισθούν με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό
2. τη μερική εκτομή του δωδεκαδακτύλου για ασθενείς με λίγα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, που ανευρίσκονται στο άνω ή κάτω τμήμα της δωδεκαδακτυλικής αγκύλης με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό
3. την ολική δωδεκαδακτυλεκτομή (Pancreas Preserving Total Duodenectomy, PPTD) με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό για γαστρινώματα που καταλαμβάνουν όλο το δωδεκαδάκτυλο (εικόνα 7)
4. την επέμβαση Whipple για πολλαπλά και μεγάλα γαστρινώματα της κεφαλής του παγκρέατος με λεμφαδενική διασπορά, και
5. την περιφερική παγκρεατεκτομή και ακόμη και την υφολική παγκρεατεκτομή με συνοδό εκπυρήνιση όγκων της κεφαλής του παγκρέατος.

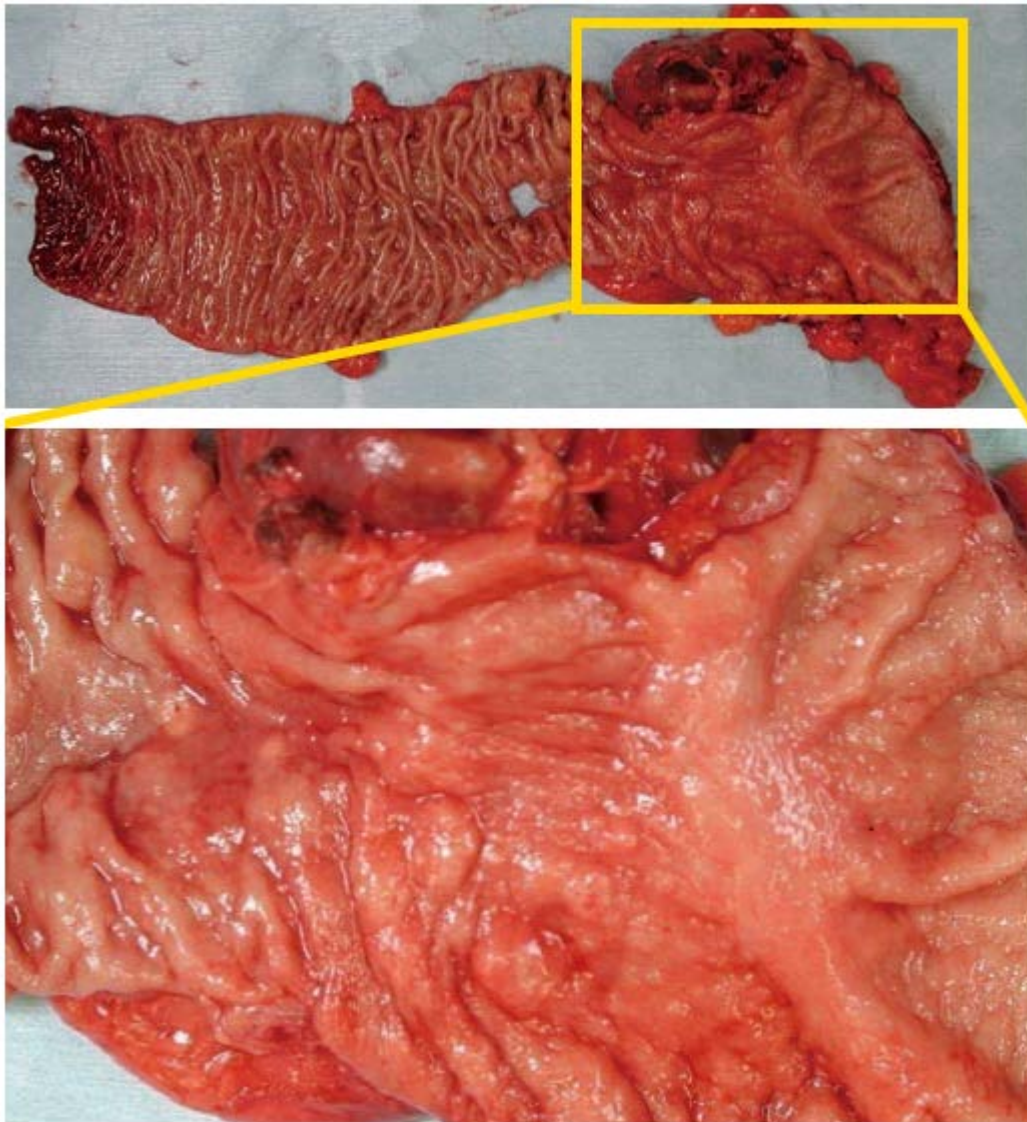
Η επιθετική αυτή πολιτική ιδιαίτερα σε μικρούς όγκους σκοπό έχει την πρόληψη των ηπατικών μεταστάσεων που είναι ο πιο κακός προγνωστικός παράγων στη φυσική πορεία των ασθενών αυτών, μιας και τελικά οι μεταστάσεις του ήπατος μπορεί να αναπτυχθούν ανεξαρτήτως μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου.



Αποκατάσταση κατά Billroth I

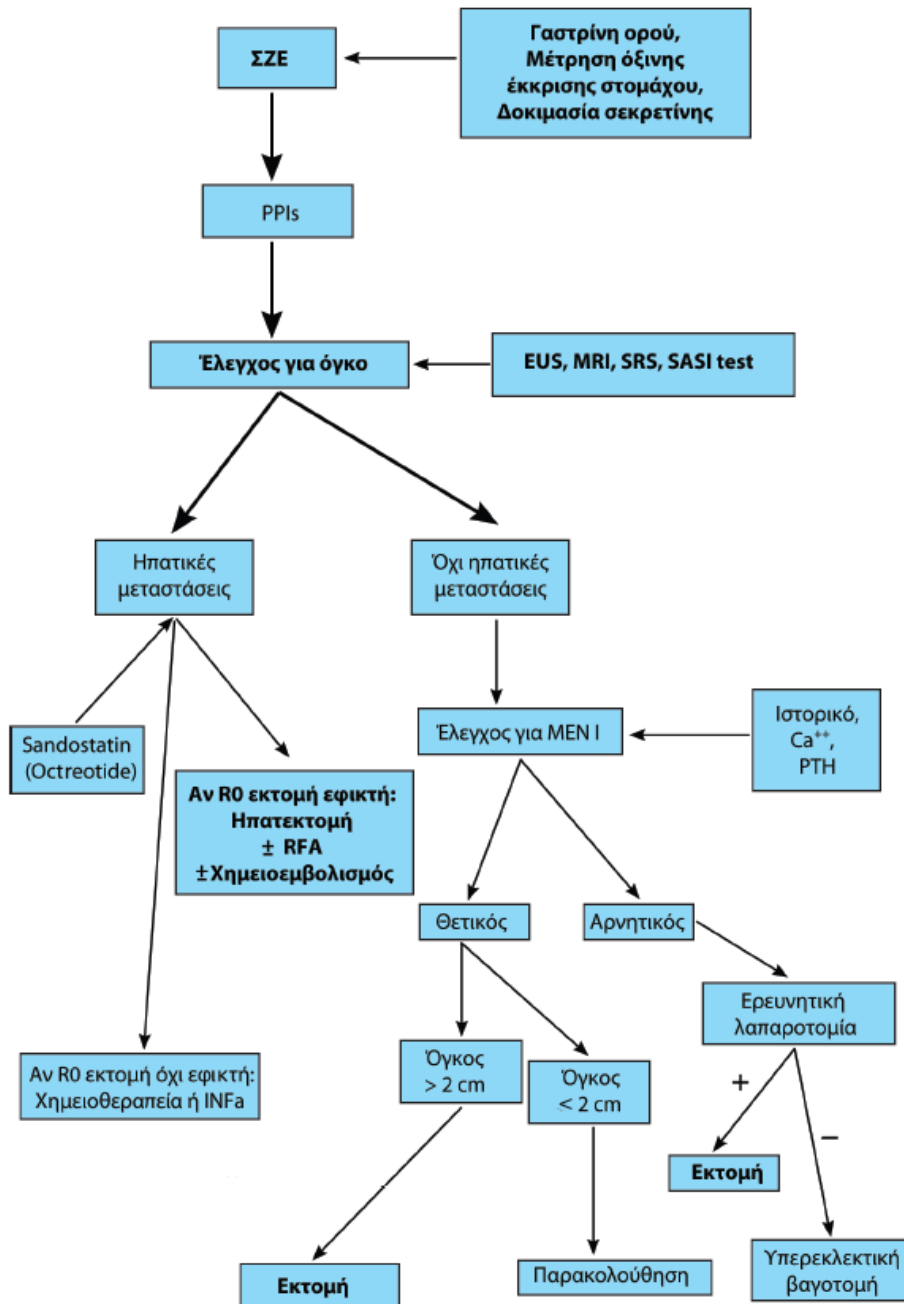


Billroth II



Εικόνα 7: (Α) Σχέδιο ολικής δωδεκαδακτυλεκτομής με διατήρηση του παγκρέατος (pancreas preserving total duodenectomy-PPTD) και (Β) το παρασκεύασμα αυτής.

Φαίνεται ότι ίσως στο μέλλον θα υπάρχει ένα γενετικό test που θα μπορεί να διαγνώσει πρώιμα την επιθετική συμπεριφορά των γαστρινωμάτων σε MEN I και έτσι να γνωρίζουμε από πριν την επιθετική συμπεριφορά κάποιου όγκου. Μέχρι τότε όμως τα πολλαπλά pNETs του παγκρέατος σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN I ίσως πρέπει να χειρουργούνται πιο συχνά με κάποιου είδους παγκρεατεκτομή, ειδικά για την πρόληψη των ηπατικών μεταστάσεων, με τελικό σκοπό την ίαση. Η ολική παγκρεατεκτομή φαίνεται ότι είναι πολύ επιθετική λύση και σπάνια ενδείκνυται. Φυσικά μετά από κάθε τέτοια εκτομή παγκρεατικών ή δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων απαιτείται παρακολούθηση ανά 6 μήνες με MRI. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται μετά την εκτομή και διεγχειρητικά το IOS, το οποίο επιβεβαιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της επέμβασης, αν φυσικά είναι διαθέσιμο. Η σχετική πολυπλοκότητα της διάγνωσης και της θεραπείας του γαστρινώματος σε ΣΖΕ βοηθιείται από τον απλό αλγόριθμο της εικόνας 8



Εικόνα 8: Αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με γαστρίνωμα.

Ο ρόλος της εγχείρησης Whipple στη θεραπεία του γαστρινώματος

Οι περισσότεροι δεν συνιστούν την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple) για τη χειρουργική θεραπεία του γαστρινώματος. Όμως αρκετές μικρές σειρές αναφέρουν την αποτελεσματικότητα της επέμβασης σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς MEN I.

Έτσι, λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας της επέμβασης στη χειρουργική εξαίρεση του τριγώνου του γαστρινώματος, η επέμβαση Whipple και οι παραλλαγές της καθαρά ενδείκνυνται σε επιλεγμένους ασθενείς με γαστρίνωμα με ή χωρίς MEN I, όπως σε ασθενείς με:

1. μεγάλο παγκρεατικό ή δωδεκαδακτυλικό όγκο πολλαπλούς περιοχικούς λεμφαδένες, και
2. αν ο ασθενής δεν θεραπευθεί με εκπυρήνιση, όπως διαπιστούται με το IOS test.

Αυτή τη στιγμή, η συχνότερη χρήση της Whipple δεν μπορεί να συστηθεί από μη εξειδικευμένα κέντρα μέχρις ότου διευκρινισθούν με πρόσθετες μελέτες κρίσιμα ζητήματα. Ένα από αυτά είναι η απόδειξη ότι η επέμβαση Whipple παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς MEN I. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί αδύνατο, γιατί σήμερα ήδη η 10 ετής επιβίωση για ασθενείς με ΣΖΕ με σποραδικό γαστρίνωμα και με MEN I είναι 95 και 86%, αντίστοιχα, αλλά και γιατί σε ασθενείς με ΣΖΕ και MEN I, ενώ και άλλοι εξωπαγκρεατικοί παράγοντες καθορίζουν πολλές φορές την επιβίωση όπως τα NEN του θύμου, τα γαστρικά καρκινοειδή ή άλλοι όγκοι.

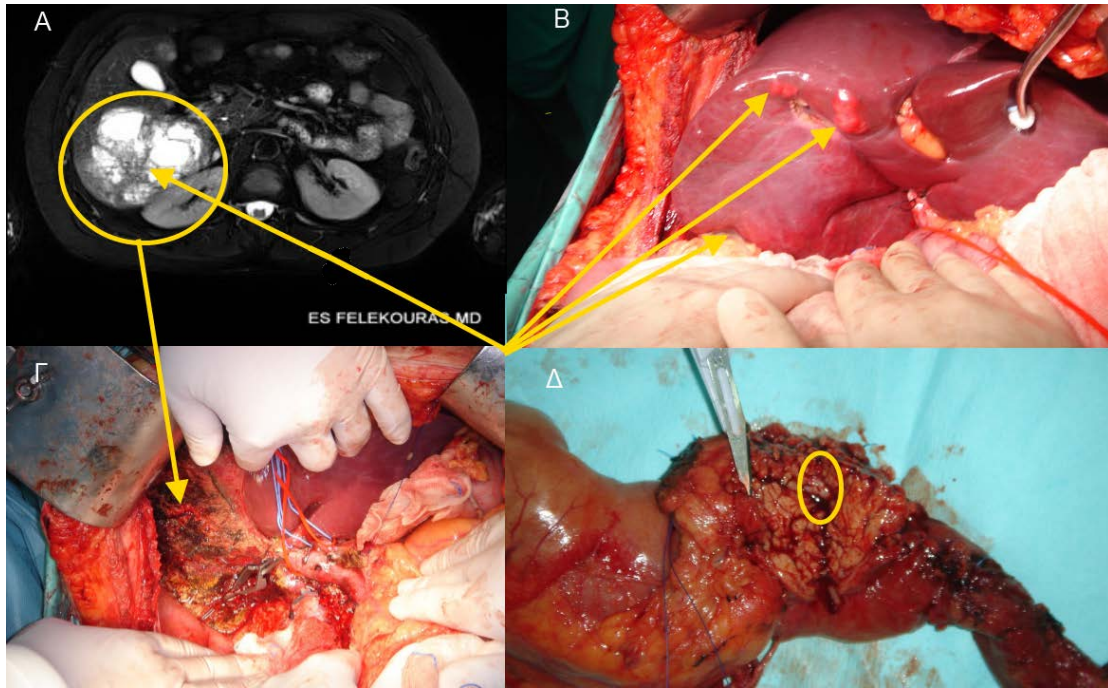
Συμπερασματικά, ασθενείς με γαστρίνωμα και MEN I σπάνια, αν ποτέ, θεραπεύονται από το ΣΖΕ, με τις τρέχουσες συντηρητικές χειρουργικές μεθόδους (non- Whipple). Η κακοήθης δυνατότητα ενός γαστρινώματος καθορίζεται καλύτερα από το μεγάλο του μέγεθος (>2 cm). Εάν αυτό συμβαίνει, η επέμβαση Whipple είναι η μέθοδος εκλογής.

Ίαση επιτυγχάνεται σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (50%) με σποραδικό γαστρίνωμα. Η δωδεκαδακτυλοτομή έχει βελτιώσει τόσο το ποσοστό ανίχνευσης των όγκων όσο και αυτό της θεραπείας. Η Whipple οδηγεί σε υψηλότερη πιθανότητα θεραπείας και στο σποραδικό γαστρίνωμα και το γαστρίνωμα με ΣΖΕ, καθώς αφαιρεί ολόκληρο το τρίγωνο του γαστρινώματος. Εντούτοις, η άριστη μακρά επιβίωση αυτών των ασθενών με τις μικρότερες επεμβάσεις και η σημαντική απώτερη νοσηρότητα της Whipple καθιστούν τον τρέχοντα ρόλο της στη θεραπεία των ασθενών αυτών αρκετά επιλεκτικό, μέχρις ότου διευκρινίσουν αυτά τα ζητήματα.

Χειρουργική θεραπεία μεταστατικού γαστρινώματος στο ήπαρ

Χειρουργική θεραπεία μεταστατικού γαστρινώματος στο ήπαρ πρέπει να είναι η ίδια με την θεραπεία των μεταστάσεων από κάθε NET μια και τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά.

Πληροφορίες μπορείτε να βρείτε στην θεραπεία της [MNH από τα pNETs](#)



Εικόνα 9: Whipple και εκτομή μεταστάσεων ήπατος [άτυπη δεξιά ηπατεκτομή (κυρίως τμήματα 5, 6, 7 και άλλες εστίες αρ. λοβού) σε ασθενή με σποραδικό γαστρίνωμα

Προγνωστικοί παράγοντες στο ΣΖΕ

Τα γαστρινώματα είναι συνήθως αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι, μερικοί δε ασθενείς μπορούν να ζήσουν για χρόνια με μεταστατική νόσο. Ασθενείς με ανεγχείρητη μεταστατική νόσο στο ήπαρ έχουν 5ετή επιβίωση 20- 40% και 10ετή 0-30%.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας επιβίωσης στο ΣΖΕ είναι η παρουσία ή η απουσία μετάστασης στο ήπαρ τη στιγμή της διάγνωσης.

Η διάγνωση του συνδρόμου MEN I δίνει στο ΣΖΕ μικρότερη πιθανότητα θεραπείας, ενώ το φύλο και η ηλικία κατά τη διάγνωση δεν φαίνεται να έχουν επίδραση στην επιβίωση.

Στους ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ η ανάπτυξη συνδρόμου Cushing που προκαλείται από την έκτοπη απελευθέρωση ACTH από το γαστρίνωμα συνδέεται γενικά με μια επιθετικότερη νόσο. Σύνδρομο Cushing μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε περίπου 20% των ασθενών με MEN I, προκαλείται δε συνήθως από υπερπαραγωγή της ACTH από ένα αδένωμα της υποφύσεως και δεν έχει επιθετικότερη συμπεριφορά.

Μετά από τη χειρουργική εξαίρεση ενός γαστρινώματος, μια άμεση μετεγχειρητική τιμή γαστρίνης σε φυσιολογικό επίπεδο ή μια αρνητική δοκιμασία σεκρετίνης έχουν υψηλή θετική προγνωστική αξία για την τελική θεραπεία. Η ανεύρεση υψηλών τιμών χρωμογρανίνης Α μετεγχειρητικά έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία.