Carcinoid tumors of GI tract

ผศ.นพ. วีระยุทธ โถวประเสริฐ

บทนำ

Carcinoid tumor เป็น neuroendocrine tumor ที่พบได้ไม่มาก แต่ จัดว่าเป็น endocrine tumor ที่พบบ่อยที่สุดของ GI tract, คือพบได้ประมาณ 55% ของ GI endocrine tumorทั้งหมด[3,4,6] carcinoid tumor เจริญมาจาก enterochromaffin cells(Kulchitsky cells)ที่อยู่บริเวณ crypts of Lieberkuhn ซึ่งเรายังรู้จักกันในชื่อ argentaffin cells จากการที่มันสามารถย้อมหรือ stain ด้วย silver (potassium chromate) ได้

Carcinoid tumors ถูกกล่าวถึงครั้งแรกในปี 1888โดย Lubarsch ที่พบ multiple small bowel tumors ต่อมาในปี 1890 Ranson ได้รายงานถึงผู้ป่วยที่มีอาการ diarrhea ร่วมกับการมี multiple liver metastasis ในปี 1907 Oberndorfer ได้อธิบายถึงคำว่า Kazinoide ที่ใช้กับ tumor ที่มีลักษณะเป็น carcinoma-like appearance โตช้าและมี malignant potential ต่อมาในปี 1952 Thorson ได้อธิบายถึงกลุ่มอาการ carcinoid syndrome และในปี 1963 William and Sander ได้แบ่งประเภทของ carcinoid tumor ตาม embryonic site of origin ที่ยังใช้กันอยู่จนถึงปัจจุบัน[6,14]

Carciniod tumors สามารถสร้างสารประเภท amine และ peptide ได้หลายชนิด[3,4] เช่น corticotropin, histamine, dopamine, neurotensin, prostaglandin, kinins, gastrin, somatostatin, calcitonin แต่สารตัวที่เด่นที่สุด และเป็นตัวที่ทำให้เกิดอาการต่างๆของ carcinoid syndrome[12] ได้ก็คือ serotonin (5-Hydroxytryptamine ; 5-HT) และ substance P

Carcinoid tumors สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ตาม embryologic site of origin[6,14] และ secretory productคือ foregut carcinoid(respiratory tract, thymus), midgut carcinoid(stomach, duodenum, jejunum, ileum and right colon) hindgut carcinoid (distal colon and rectum) ลักษณะเฉพาะของ foregut carcinoid คือการสร้าง serotonin ในระดับที่ต่ำ แต่อาจจะสร้าง 5-hydroxytryptophan(5-HTP) หรือ hormone adrenocorticotrophin จึงมักไม่ค่อยเกิดอาการ carcinoid syndrome ซึ่งต่างจาก midgut carcinoid ที่สร้างสาร serotonin ในระดับที่สูง จึงอาจพบ malignant carcinoid syndrome ได้ ส่วนในกลุ่ม hindgut carcinoid ก็พบว่าไม่ค่อยเกิด malignant carcinoid syndrome เช่นกัน

พยาธิสภาพ

ลักษณะของ carcinoid tumor of GI tract มักพบเป็นก้อนอยู่ในชั้น submucosa[28] โดยที่ mucosa มักจะเรียบปกติ หรือเป็นก้อนนูนแข็งของ mucosa ลักษณะหน้าตัดจะเป็นก้อน yellow–tan appearance และอาจพบว่ามี fibrosis ของ mesentery หรือของ bowel wall จากการมี desmoplastic reaction ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดอาการ gut obstruction จากการที่มี kinking หรือ matting bowel loop ร่วมกับการมี mesenteric lymph node metastasis, carcinoid tumor ของ GI tract ที่พบได้บ่อยที่สุด[6] คือที่ appendix(46%), รองลงมาคือ ileum(28%), rectum(17%), duodenum(4%), colon(3%), stomach(3%), Meckel's diverticulum(1%) และที่พบน้อยที่สุดคือ esophagus(0.03%)

ความสำคัญของ carcinoid tumor ไม่ได้อยู่ที่การเกิด malignant carcinoid syndrome เพราะใน GI tract carcinoid tumor พบว่ามีการเกิด malignant carcinoid syndrome น้อยกว่า 10%[11,12] และยังพบว่า 70-80% ของ GI tract carcinoid

tumor นั้นไม่มีอาการ แต่ความสำคัญของ carcinoid tumor อยู่ที่ malignant potential ของตัว carcinoid tumor เอง ซึ่ง malignant potential นี้ขึ้นอยู่กับ ตำแหน่ง(location)ของ tumor, ขนาด (size), ความลึกของการกระจาย(depth of invasion) ของ tumor และลักษณะgrowth pattern[6,14] จากรายงานพบว่า carcinoid tumor of appendix มีเพียง 3% เท่านั้นที่ มี metastasis ทั้งที่เป็นตำแหน่งที่พบ carcinoid tumor บ่อยที่สุด แต่กลับพบว่า 35% ของ carcinoid tumor of ileum มี metastasis จากการศึกษาเรายังพบว่า 75% ของ GI tract carcinoid tumor มีขนาดไม่เกิน 1 cm. ซึ่งมีเพียง 2% ของกลุ่มนี้ที่มี metastasis อีก 20% ของ GI tract carcinoid tumor มีขนาด 1-2 cm. ซึ่งพบว่ามีถึง 50% ของกลุ่มที่มี metastasis และอีก 5% ของ GI tract carcinoid tumor มีขนาดมากกว่า 2 cm. ซึ่งพบว่ามี metastasis ถึง 80-90%

ความลึก(depth of invasion) ของ tumor ก็เป็นอีกตัวแปรหนึ่งในการเกิด metastasis เราพบว่า tumor ที่อยู่เฉพาะในชั้น submucosa ไม่พบว่ามีการ metastasis แต่ tumor ที่มีการกระจายลึกถึงชั้น serosa พบว่ามีการ metastasis สูงถึง 69% เช่นเดียวกับลักษณะgrowth patternที่พบว่า ถ้าเป็นกลุ่ม undifferentiated type จะมี malignant potential มากที่สุด

Malignant Carcinoid Syndrome

Malignant carcinoid syndrome คือกลุ่มอาการที่เกิดจากการที่มีสารประเภท amine และ peptide ที่สร้างจาก carcinoid tumor อยู่ในระดับสูง โดยเฉพาะ serotonin และ substance P และ สารอื่นๆเช่น histamine, prostaglandin, dopamine, 5-hydroxytryptophan และอีกหลายๆตัว อาการสำคัญที่พบได้บ่อยคือ[11,12] cutaneous flushing(80%), intestinal colic and diarrhea(76%) hepatomegaly(71%), cardiac lesions, โดยเฉพาะ right heart valvular disease(41-70%), และ asthma(25%) cutaneous flushing ถือว่าเป็น early episode มักเกิดบริเวณหน้า, คอ, อกด้านบน อาจมีอาการร่วมอื่นๆเช่น sweating, itching, facial edema และ hypotension ส่วนอาการ intestinal colic and diarrhea มักเกิดหลังมื้ออาหาร จากการที่มีการเพิ่มของ small bowel secretion และ motility ที่เกิดจาก serotonin ในบางรายจะมาด้วยอาการปวดท้องรุนแรง และเฉียบพลันได้(carcinoid abdominal crisis) ซึ่งสาเหตุมาจากการเกิด intestinal ischemia จาก vasoactive substance ที่สร้างจาก tumor ร่วมกับการการมี perivascular fibrosis ทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณ small bowel ไม่เพียงพอ

อาการทาง cardiac lesion[29] ที่พบได้ใน malignant carcinoid syndrome คือ right side valvular disease ได้แก่ tricuspid insufficiency และ pulmonary stenosis สาเหตุมาจาก irreversible endocardial fibrosis จากระดับ serotonin ที่สูงในกระแสเลือดแต่จากการที่ปอดสามารถ deactivated serotonin ได้ ทำให้ไม่เกิด lesionในหัวใจห้องซ้าย เพราะเลือดได้ผ่านการฟอกที่ปอดมาก่อน ส่วนอาการ asthma ที่เกิดจากการมี bronchoconstriction เกิดจากสาร serotonin, bradykinin หรือ substance P ซึ่งมีข้อควรระวังในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย adrenergic drugs อาจก่อให้เกิด status asthmaticus ได้[16]

อาการต่างๆที่พบใน malignant carcinoid syndrome มักพบในกรณีที่มี advance disease ของ carcinoid tumor เช่นมี metastasis แล้ว[7] จากการที่ serotonin ในกระแสเลือดจะถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) ที่ตับและ

ปอด ซึ่งเป็น inactive form ทำให้คนไข้ส่วนใหญ่ที่มี carcinoid tumor of GI tract มักไม่มีอาการของ malignant carcinoid syndrome ยกเว้นในกรณีที่มีการกระจายของ tumor มาที่ตับ[7] หรือเป็น advance diseaseหรือในกรณีที่เลือดที่มี serotoninไม่ผ่านตับ เช่นใน carcinoid tumor of ovary หรือ retroperitoneal carcinoid เป็นต้น ในการวินิจฉัย malignant carcinoid syndrome เราจะใช้วิธีการทำ provocative test[1,21] ด้วย pentagastrin, calcium หรือ epinephrine แล้ววัดระดับของ 5-HIAA ในปัสสาวะ ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นหลังการกระตุ้นเมื่อเทียบกับสภาวะปกติ

การรักษาอาการ malignant carcinoid syndrome ที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดเพื่อนำ carcinoid tumor ออกมาทั้งหมด แต่ในความเป็นจริงมักไม่สามารถทำได้ เพราะผู้ป่วยที่มีอาการ malignant carcinoid syndrome มักจะมีการกระจายของ tumor แล้ว โดยเฉพาะที่ตับ แต่การผ่าตัดเอา tumor ออกแม้จะไม่ทั้งหมด(palliative resection) ก็สามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้ ถ้าไม่สามารถผ่าตัดเอา tumor ออกได้ในกรณีที่มี liver metastasis การทำ hepatic dearterialization หรือ chemo-embolization ของ hepatic artery ด้วย doxyrubicin, 5-fluorouracil, streptozotpcin หรือ cysplatin[19,29] อาจทำให้อาการดีขึ้น แต่ไม่เพิ่ม survival นอกจากนี้ การใช้ long-acting analogues of somatostatin เช่น octreotide[2,11,13] สามารถช่วยลดอาการ (diarrhea, flushing)ลงได้ ในบางรายงานยังพบว่า นอกจากจะช่วยลดอาการได้อย่างมากแล้วยังสามารถทำให้มี tumor regression ได้ถึง 17% เช่นเดียวกับการใช้ interferon-α[3,11,16] ที่สามารถทำให้มี tumor regression ได้ถึง 15% แต่มีอาการข้างเคียงมาก(eg. fever, fatigue, anorexia, weight loss) ทำให้ไม่ค่อยเป็นที่ยอมรับในการใช้มากนัก

Carcinoid tumor of appendix

Appendix เป็นตำแหน่งที่พบ carcinoid tumor ได้บ่อยที่สุดใน GI tract(46%), เป็น tumor ที่พบบ่อยที่สุดของ appendix (50-77%) และยังเป็น malignant tumor ที่พบบ่อยที่สุดของ appendix อีกด้วย[6,10,23,24]

อาการและการวินิจฉัย

Carcinoid tumor of appendix ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ(70-90%) และมักพบโดยบังเอิญขณะที่ทำการผ่าตัดโรคอื่นๆ โดยพบเป็นก้อนแข็งสีออกเหลือง ซึ่งส่วนใหญ่อยู่บริเวณปลายของ appendix (70%) ส่วนน้อยที่มาด้วยอาการคล้ายไส้ติ่งอักเสบ (10%)[20] พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย(60-80%) โดยขนาดของ tumor ที่พบส่วนใหญ่มีขนาดน้อยกว่า 1 cm.(78-95%) ที่พบรองลงมาคือขนาด 1-2 cm.(17-60%) และพบน้อยที่สุดคือขนาดมากกว่า 2 cm.(2-5%)

การรักษา

เนื่องจากการมี metastasis ของ carcinoid tumor of appendix มีความสัมพันธ์กับขนาดของ tumor โดยพบว่า tumor ที่มีขนาดน้อยกว่า 1 cm. มี metastasis น้อยมาก แต่กลับพบว่า tumor ที่มีขนาดมากกว่า 2 cm. มี metastasis สูงถึง 30-60% ขณะที่ tumor ที่มีขนาด 1-2 cm. มี metastasis ได้ประมาณ 5% การรักษาโดยการผ่าตัดจึงใช้ขนาดของ tumor เป็นหลัก[10,15,20] โดยถ้า tumor ที่มีขนาดน้อยกว่า 1 cm. โดยไม่มีลักษณะของการแพร่กระจายของ tumor การรักษาทำเพียง simple appendectomy ก็เพียงพอ ถ้า tumor ที่มีขนาดมากกว่า 2 cm. หรือ tumor อยู่บริเวณโคนของ appendix แนะนำให้ทำ right hemicolectomy ส่วน tumor ที่มีขนาดระหว่าง 1-2 cm. ยังมีการโต้แย้งกันอยู่บ้างว่าควรทำ right hemicolectomy หรือทำแค่ simple

appendectomy ก็เพียงพอ สำหรับผู้เขียนเองมีเห็นว่าควรทำ simple appendectomy มากกว่าเนื่องจากการที่ carcinoid tumor ของ appendix มีโอกาสเกิด metastasis ต่ำ และจากรายงานการศึกษาพบว่าการมี intramural lymphatic invasion, serosal involvement หรือมี microscopic involvement of mesoappendix ใน tumor ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 cm. นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมี metastasis[27] ผู้เขียนจึงสนับสนุนการทำ simple appendectomy มากกว่า prognosis ของ carcinoid tumor of appendix นั้นค่อนข้างดีมาก พบว่ามี 5-years survival โดยรวมอยู่ที่ประมาณ 90-100% และพบว่ามีการเกิด recurrence หรือ metastasis เฉพาะในกลุ่มที่ tumor มีขนาดมากกว่า 2 cm. เท่านั้น[23,28]

Carcinoid tumor of small bowel

Small bowel เป็นตำแหน่งที่พบ carcinoid tumor ได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจาก appendix[6] โดยพบได้บ่อยที่สุดบริเวณ ileum ประมาณ 28% และที่ duodenum ประมาณ 4% ของ carcinoid tumor ที่พบใน GI tract ทั้งหมด[3,4,26,31]

อาการและการวินิจฉัย

อาการของผู้ป่วยที่พบได้บ่อยคือ อาการปวดท้อง ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการมี partial หรือมี complete gut obstruction จากการที่มี desmoplastic reaction ของ mesentery จากสาร humoral agents ที่สร้างจากตัว tumor ร่วมกับการมี mesenteric infiltration หรือ lymphatic invasion ของ tumor ทำให้มีการหดและดึงรั้งของลำไส้ จนเกิดการอุดตัน หรือมี mesenteric artery occlusion ทำให้เกิด chronic ischemia อีกส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการมี intussusception จากการที่ตัว tumor เองเป็น leading point แต่มีไม่ถึง 5-10% เท่านั้นที่จะมีอาการของ malignant carcinoid syndrome เช่นมีอาการ cutaneous flushing, diarrhea, asthma, right heart failure อาการที่พบบ่อยคือการมี diarrhea ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากการมี secretory diarrhea จากการกระตุ้นของสารที่สร้างจาก tumor แต่มีสาเหตุจาการที่มี partial gut obstruction มากกว่า

การวินิจฉัย carcinoid tumor of small bowel ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้ขณะทำการผ่าตัดรักษาอาการอื่นเช่น การมี gut obstruction หรือพบโดยบังเอิญจากการผ่าตัดโรคอื่นๆ ลักษณะที่พบในขณะที่ทำการผ่าตัดจะเป็นก้อนแข็ง ขอบเขตชัดเจนและมีผิวเรียบอยู่ในชั้น submucosa โดยบริเวณ mucosa จะปกติ เมื่อผ่าก้อนดูจะพบลักษณะเป็นสี yellow-grey หรือสี tan ส่วนการตรวจด้วยการทำ long GI study ในกลุ่มคนไข้ที่มี partial gut obstruction จะพบลักษณะของ multiple filling defect จากที่มีการ kinking, fibrosis ของ small bowel หรือการพบว่ามี mesenteric calcification แต่ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีอาการของ malignant carcinoid syndrome การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยใช้ provocative test[1,21] ด้วย pentagastrin, calcium หรือ epinephrine ดังที่กล่าวมาแล้ว โดยต้องให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอาหารที่มีสาร serotonin สูงเช่น กล้วย, มะเขือเทศ, สับปะรด และถั่ว walnut รวมถึงยาบางประเภทเช่น reserpine, phenothiazine และ glycerol guaiacolate ส่วนการตรวจใหม่ๆที่เริ่มนำมาใช้ คือการใช้ radio isotope[5,21] เช่น indium III pentetreotide หรือ iodine-131 MIBG นำไป tag ติดกับสารกลุ่ม somatostatin analogue ซึ่งตัว tumor จะสามารถจับสารพวกนี้ได้

การรักษา

การรักษา carcinoid tumor of small bowel ขึ้นกับขนาด, ตำแหน่ง และระยะ การแพร่กระจาย

ของ tumor โดยการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดคือการผ่าตัดเอา tumor ออกทั้งหมด ก่อนที่จะทำการผ่าตัดมีข้อควรระวังคือการการดมยาสลบผู้ป่วย ซึ่งอาจจะ กระตุ้นให้เกิด carcinoid crisis ได้ โดยอาการที่สำคัญคือการเกิด hypotension, bronchospasm, flushing, tachycardia และเกิด arrhythmia ได้ การรักษาอาการ carcinoid crisis เราใช้ octreotide 50-100 μg ให้ทางหลอดเลือดดำทันทีตามด้วย 50 μg ต่อชั่วโมง โดยอาจให้ antihistamine หรือ hydrocortisone ร่วมด้วย

เมื่อเราผ่าตัดเข้าไปในช่องท้อง สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือการตรวจช่องท้องโดยละเอียด เพราะใน carcinoid tumor of small bowel พบว่ามี multicentric ได้ถึง 20-30% ส่วนการผ่าตัดรักษานั้น ถ้า tumor อยู่บริเวณ jejunoileum และขนาดของ tumor มีขนาดน้อยกว่า 1 cm. โดยที่ไม่มีลักษณะของการกระจายไปยัง lymph node ใกล้เคียง การทำเพียง segmental intestinal resection ก็เพียงพอ หรือทำแค่ local excision ถ้า tumor อยู่ที่ duodenum แต่ถ้า tumor มีขนาดมากกว่า 1 cm. หรือมีการกระจายของ tumor ไปที่ lymph node ควรทำ wide excision ร่วมกับการตัด mesentery ที่มีการกระจายของ tumor ไปที่ lymph node ออกด้วย[7] ถ้า tumor อยู่บริเวณ distal ileum การทำ right hemicolectomy น่าจะมีความเหมาะสมกว่า และถ้า tumor อยู่ที่ duodenum แนะนำให้ทำ pancreaticoduodenectomy

ในกรณีที่มีการแพร่กระจายของ tumor ไปยังอวัยวะอื่นเช่นตับ เรายังคงแนะนำให้ตัดเอา tumor ในส่วนที่มีการกระจายไปออกด้วย เพราะผลการรักษาดี และสามารถช่วยลดอาการของ malignant carcinoid syndrome ได้ดีพอควร เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการของ malignant carcinoid syndrome ร่วมอยู่ด้วย ส่วนในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของ tumor ไปมากจนไม่สามารถตัดออกได้ทั้งหมด การทำ hepatic dearterialization หรือ chemo-embolization ของ hepatic artery[29] ร่วมกับการให้ long-acting analogues of somatostatin เช่น octreotide สามารถช่วยลดอาการของ malignant carcinoid syndrome ลงได้ 5-years survival ของ tumor ที่มีขนาดน้อยกว่า 1 cm. ที่สามารถตัดออกได้หมดนั้นสูงถึง 100% และ 65% สำหรับ tumor ที่มี regional invasion ส่วน tumor ที่มีการกระจายไปที่อวัยวะอื่น มี 5-years survival ประมาณ 25-35%

Carcinoid tumor of rectum

Carcinoid tumor of rectum พบได้บ่อยเป็นอันดับ 3 โดยพบได้ประมาณ 17% ของ carcinoid tumor of GI tract ทั้งหมด[6] โดยลักษณะเป็น submucosal nodule เช่นเดียวกับที่ตำแหน่งอื่นๆ และมีโอกาสที่จะพบ synchronous หรือ metachronous lesion ได้มาก[9,18,26]

อาการและการวินิจฉัย

Carcinoid tumor of rectum ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แต่ในกรณีที่ tumor มีขนาดใหญ่อาจมีแผลและมีเลือดออกได้ รวมถึงอาจก่อให้เกิดอาการเจ็บบริเวณก้อน tumor ได้ด้วย การตรวจด้วย proctosigmoidoscope จะเห็นก้อนนูนของ mucosa ซึ่งอาจเห็นแผล หรือมีเลือดออกบริเวณก้อนได้[18]

การรักษา

จากการศึกษาพบว่า การเกิด malignant ของ carcinoid tumor of rectum นั้นขึ้นกับขนาดของ tumor เช่นกัน โดยพบว่า ถ้า tumor มีขนาดน้อยกว่า 2 cm. จะมีโอกาสเกิดเป็น malignant เพียง 4% แต่ถ้าtumor มีขนาดมากกว่า 2 cm. พบว่า

มีโอกาสเกิด liver metastasis 60% และมีโอกาสเกิด local lymph node involvement สูงถึง 90%[18]

การผ่าตัดรักษา tumor มีขนาดเล็กสามารถใช้วิธี transanal excision ได้แต่ถ้า tumor มีการกระจายลึกถึงชั้น muscularis propria ควรทำ low-anterior resection หรือ AP resection ตามตำแหน่งที่ tumor อยู่ เช่นเดียวกับกลุ่มที่มีการกระจายของ tumor ไปที่ lymph node แล้ว[30] 5-years survival ของ tumor ที่ไม่มี metastasis สูงถึง 92% และ 44% สำหรับกลุ่มที่มีการกระจายของ tumor ไปที่ lymph node ส่วน tumor ที่มีการกระจายไปที่อวัยวะอื่นๆ มี 5-years survival น้อยกว่า 10%[18,25]

Carcinoid tumor of colon

Carcinoid tumor of colon พบได้ประมาณ 3% ของ carcinoid tumor of GI tract[6] พบได้บ่อยที่ตำแหน่ง cecum, transverse colon และ sigmoid colon ตามลำดับ โดยพบในทั้งเพศชายและหญิงในสัดส่วนเท่าๆกัน แต่มีโอกาสที่จะพบ synchronous หรือ metachronous lesion ได้มากเช่นเดียวกับ carcinoid tumor of rectum[9,26]

อาการและการวินิจฉัย

Carcinoid tumor of colon ที่มีขนาดเล็กมักไม่มีอาการ และจากลักษณะที่ตัว tumor เป็น submucosal lesion เป็นก้อนแข็ง มีผิวเรียบ โดยบริเวณ mucosa จะปกติ เมื่อผ่าก้อนดูจะพบลักษณะเป็นสี yellow-grey หรือสี tan ส่วนใหญ่จึงมักตรวจไม่พบจากการทำ barium enema ทำให้ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ส่วนใหญ่ เป็นกลุ่มที่เริ่มมีอาการ ซึ่งหมายถึงตัว tumor นั้นมีขนาดใหญ่ หรือมีการแพร่กระจายออกไปแล้ว อาการที่พบได้บ่อยคือ anorexia, weight loss, abdominal discomfort และบางที่อาจคลำได้ก้อนที่ท้อง การตรวจด้วย barium enema อาจพบลักษณะเป็น polypoid mass หรือ circumferential mass หรืออาจมีการมี distortion ของตัวลำไส้จากการที่เกิด desmoplastic reaction ของ mesentery ของตัว colon เอง ส่วนอาการ malignant carcinoid syndrome นั้นพบได้ไม่ถึง 5% และถ้าพบมักหมายถึงการมี liver metastasis แล้ว

การรักษา

จากการศึกษาพบว่า carcinoid tumor of colon ที่มีขนาดเล็กกว่า 2 cm. มีโอกาสเกิด metastasis น้อยมาก แต่ใน tumor ที่มีขนาดใหญ่กว่า 2 cm. และมีอาการ มีโอกาสเกิด metastasis ในขณะที่ตรวจพบสูงถึง 80% พบว่ามี local spreading 45% และพบว่ามี distant metastasis สูงถึง 38% ส่วนใหญ่เป็น liver metastasis การรักษายังคงอาศัยการผ่าตัดเอา tumor ออกโดยถ้า tumor มีขนาดเล็กกว่า 2 cm. ที่ยังไม่มีการกระจายไปยังชั้น muscularis propria การทำ segmental resection ก็เพียงพอ แต่ถ้า tumor มีขนาดใหญ่กว่า 2 cm. หรือมีการกระจายไปยัง lymph node แล้ว จะผ่าตัดเหมือนกับการรักษา adenocarcinoma of colon คือผ่าตัดตามตำแหน่งของ blood and lymphatic vessel และถ้ามี liver metastasis ที่สามารถตัดออกได้ ก็แนะนำให้ตัดออกเช่นทำ wedge resection แต่ถ้ามี liver metastasis ที่ไม่สามารถตัดออกได้แนะนำให้ทำ palliative resection ที่ primary lesion ร่วมกับ การทำ hepatic dearterialization หรือ chemo-embolization ของ hepatic artery[19,29] ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการ malignant carcinoid syndrome การให้ long-acting analogues of somatostatin เช่น octreotide[2,11,13] สามารถช่วยลดอาการลงได้ prognosis ของ carcinoid tumor of colon จะแย่กว่าของ rectum และ appendix โดย 5-years survival ในกลุ่มที่ไม่มี metastasis ประมาณ

57% และในกลุ่มที่มี metastasis แล้วประมาณ 21-38%

Carcinoid tumor of stomach

Carcinoid tumor of stomach พบได้ประมาณ 3% ของ carcinoid tumor of GI tract[6] แต่เป็น tumor ที่พบได้เพียง 0.3% ของ tumor ของ stomach ทั้งหมด โดยรวมจึงพบได้น้อยมาก และมักเป็นการพบโดยบังเอิญจากการสืบค้นโรคอื่น[17]

อาการและการวินิจฉัย

เนื่องจากการที่ตัว carcinoid tumor of stomach เป็นกลุ่ม foregut carcinoid จึงมักไม่พบอาการของ malignant carcinoid syndrome อาการมักจะพบได้ 3 แบบคือ[8,17]

1. กลุ่มที่พบร่วมกับ chronic atrophic gastritis, achlorhydria, pernicious anemia และ hypergastrinemia จากการศึกษาพบว่าสาเหตุที่ทำให้เกิด carcinoid tumor เกิดจากการมี chronic atrophic gastritis และมีการถูกทำลายของ parietal cell ทำให้มีการลดลงของกรด กระตุ้นให้เกิด hypergastrinemia และเกิด enterochromaffin cell hyperplasia ทำให้เกิด carcinoid tumor ในที่สุด กลุ่มนี้พบบ่อยที่สุด

2. กลุ่มที่พบร่วมกับ Zollinger-Ellison syndrome เกิดมี hypergastrinemia ร่วมกับ hyperplastic gastropathy และส่วนใหญ่พบร่วมกับ multiple endocrine neoplasia (MEN-1) กลุ่มนี้พบได้น้อยมาก

3. กลุ่มที่เป็น sporadic case โดยที่ไม่มี hypergastrinemia พบได้น้อยมากเช่นกัน

การวินิจฉัยมักพบโดยการทำ endoscope ในผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยอาการทางช่องท้อง ที่ไม่มีลักษณะเฉพาะของ carcinoid tumor พบเป็น small multiple polyps ที่บริเวณ body และ fundus โดยมักพบร่วมกับ atrophic gastritis ส่วนการวัดระดับของ serum gastrin ก่อนและหลังการทำ pentagastrin stimulation จะช่วยแยก hypergastrinemia ของ chronic atrophic gastritis ออกจาก gastrinoma ได้

การรักษา

การรักษา carcinoid tumor of stomach ยังคงไม่มีการสรุปอย่างชัดเจน โดยในกลุ่มแรกแนะนำให้ทำ local excision ร่วมกับการทำ antrectomy ในกรณีที่เป็น solitary lesion ส่วนที่เป็น multiple lesion ร่วมกับการมี atrophic gastritis และ hypergastrinemia แนะนำให้ทำ antrectomy ร่วมกับการทำ endoscope อย่างสม่ำเสมอ พบว่ามี complete tumor regression ได้[8] ส่วนกลุ่ม diffuse multiple tumor บางคนแนะนำให้ทำ total gastrectomy แต่ผลการรักษาก็ยังไม่ชัดเจน สำหรับ tumor ที่มี metastasis ไปแล้ว การให้ doxyrubicin, 5-fluorouracil, streptozotpcin หรือ cysplatin[19,29] ร่วมกับการให้ long-acting analogues of somatostatin เช่น octreotide สามารถช่วยลดอาการและมี tumor regression ได้[2,11,13]

สรุป

Carcinoid tumor of GI tract พบได้ไม่บ่อยเท่ากับ malignant tumor ชนิดอื่นๆ แต่จากการที่ malignant potential ขึ้นกับหลายปัจจัย ทั้งขึ้นอยู่กับ ตำแหน่ง(location)ของ tumor, ขนาด(size), ความลึกของการกระจาย(depth of invasion)ของ tumor และลักษณะgrowth pattern ร่วมกับผลการรักษาที่ค่อนข้างดีมาก ถ้าได้รับการรักษาตั้งแต่แรกถึงแม้ว่าจะพบก้อนชัดเจน ทำให้เราต้องรู้จัก tumor ชนิดนี้อย่างดี เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องและเพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

Reference

1. Agranovich AL, Anderson GH, et al: Carcinoid tumor of the gastrointestinal tract: Prognostic factors and disease outcome. J Surg Oncol 1991;47(1):45-52

2. Anthony L, Johnson D, et al: Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasm. *Acta Oncol* 1993;32:217-23

3. B Mark Evers: Small bowel: Sabiston Textbook of Surgery 16th ed. 2001; p900-4.

4. B Mark Evers, Courtney M, Townsend Jr, James C Thomson: Small intestine: Swartz Principle of Surgery 7th ed. 1999;p1244-7.

5. Benevento A, Dominioni L, Carcano G, Dionigi R: Intraoperative localization of gut endocrine tumors with radiolabeled somatostatin analogs and gamma detecting probe. *Semin Surg Oncol* 1998; 15:239-244.

6. Cheek RC, Wilson H: Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 1970; p 4-31.

7. Gerstle JT, Kauffman GL Jr, Koltun WA: The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoid and second primary malignancies. *J Am Coll Surg* 1995;180:427-432.

8. Hirchow B, Griffith J, Pelligrin D, et al: Rapid regression of enterochromaffin like cell gastric carcinoid in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992;102:1409-1418

9. Ira J Kodney, Robert D Fly, James W Fleshman, Elisa H Birubaum, Thomas E Read: Colon rectum and anus: Swartz Principle of Surgery 7th ed. 1999; p1373-4.

10. Kevin P Lally, Charlse S Cox Jr, Richard J Andrassy: Appendix: Sabiston Textbook of Surgery 16th ed. 2001; p918.

11. Kvols LK: Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrino Metab Clin North Am* 1989; 18:557-568.

12. Kvols LK, Reubi JC: Metastatic carcinoid tumors and malignant carcinoid syndrome. *Acta Oncol* 1993; 32:197-201

13. Kvols LK, Reubi JC, Horisberger U, et al: The presence of somatostatin receptors in malignant neuroendocrine tumor tissue predics responsiveness to octreotide. *Yale J Bio Med* 1992; 65:505-518.

14. Kulke MH, Meyer RJ: Carcinoid tumors. *N Eng J Med* 1999;340:858-868.

15. Memon MA, Nelson H: Gatsrointestinal carcinoid tumors:Current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1101-1118.

16. Moertel CG: Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1983;1(11):727-740

17. Mulvihil SJ. Neoplasm of the stomach. In Bell RH, Rikkers LF, Mulholland MW. Digestive tract surgery: A text and atlas 1st ed.1996;p 255-7

18. Naunheim KS, Zeitels J, et al: Rectal carcinoid tumors: Treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94:670-676

19. Oberg K: Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998;10:58-65.

20. Parkes SE, Muir KR, el Sheyyab M, et al: Carcinoid tumor of appendix in children 1957-

1986: Incidence, treatment, and outcome. *Br J Surg* 1993;80:502-3.

21. Pelley RJ, Bukowski RM: Recent advances in diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract. *Curr. Opin Oncol* 1997;9:68-74

22. Porter AT, Ostrowski MJ: Successful treatment of malignant carcinoid tumor with intra-veneous cis-platinum. *Eur J Surg Oncol* 1998;14:703-9

23. Roggo A, Wood W, Ottinger L: Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993;217:385-90

24. Rosemary A Kozar, Joel J Roslyn: Appendix: Swartz Principle of Surgery 7th ed. 1999; p1392

25. Sauven P, Ridge JA, et al: Anorectal carcinoid tumors: Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990;211:67-71

26. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M: Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183-8.

27. Syracuse DC, Perzin KH, et al: Carcinoid tumors of the appendix: Mesoappendiceal extension and nodal metastases. *New Eng J M* 1983;146:700-73

28. Thompson GB, van Heerden JA, et al: Carcinoid tumors of gastrointestinal tract: Presentation, management, and prognosis. *Surgery* 1985; 98:1054-1063

29. Thorson A, Biorch G, Bjorkman G, Waldenstrom J: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, vascular disease of the right side of the heart(pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho-constriction, and an unusual type of cyanosis: A clinical pathological syndrome. *Am Heart J* 1954; 47:795-814.

30. Tomoda H, Furusawa M, et al: A rectal carcinoid tumor of less than 1 cm in diameter with lymph node metastasis: A case report and review of literature. *Jpn J Aurg* 1990;20:486-71

31. Zollinger RM Jr: Primary neoplasm of the small intestine. *Am J Surg* 1986;151:654-6.