

Καρκινοειδές και καρδιακή νόσος: έξελίξεις και διλήμματα στὴ χειρουργικὴ ἀντιμετώπιση

Χρῆστος Ι. Καπέλιος

Εἰδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικὸ Τμῆμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ»

Μαρία Σ. Μπόνου

Διευθύντρια ΕΣΥ, Καρδιολογικὸ Τμῆμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ»

Γρηγόρης Α. Καλτσᾶς

Καθηγητὴς Παθολογίας Ἰατρικῆς Σχολῆς Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν, Κλινικὴ Παθολογικῆς Φυσιολογίας, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ»

Πολυξένη Δ. Μαντζουράτου

Εἰδικευόμενη Καρδιολογίας, Καρδιολογικὸ Τμῆμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ»

Κωνσταντῖνος Γ. Περγέας

Διευθυντὴς Καρδιοχειρουργικοῦ Τμήματος, Ὡνάσειο Καρδιοχειρουργικὸ Κέντρο

Γεώργιος Π. Ἀναστασιάδης

Ἐπιμελητὴς Α', Καρδιολογικὸ Τμῆμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ»

Ἰωάννης Δ. Μπαρμπετσέας

Συντονιστὴς Διευθυντὴς Καρδιολογικοῦ Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Λαϊκὸ», Ἐπισκέπτης Καθηγητὴς Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Εἰσαγωγή

Οἱ καρκινοειδεῖς ὄγκοι εἶναι βραδέως ἀναπτυσσόμενες νευροενδοκρινικὲς κακοήθειες, ποὺ πιδὸ συχνὰ προσβάλλουν τὸ λεπτὸ ἔντερο (ἰδιαίτερα τὸν εἰλὸ καὶ τὴ σκοληκοειδῆ ἀπόφυση), καθὼς καὶ τοὺς πνεύμονες, τὸν ὀρθό, τοὺς βρόγχους καὶ τὸ στόμαχο κατὰ σειρὰ συχνότητος.¹ Παρ' ὅτι θεωροῦνται σπάνιοι ὄγκοι, ἡ ἐπίπτωσή τους παρουσιάζει συνεχῆ αὔξη κατὰ τὶς τελευταῖες δεκαετίες,² κυρίως λόγω τῆς ἀνάπτυξης εὐαίσθητων τεχνικῶν, ποὺ μποροῦν νὰ ἀνιχνεύουν τὶς οὐσίες ποὺ ἐκκρίνονται ἀπὸ τοὺς ὄγκους, καθὼς καὶ ἀπὸ τὴν ταυτόχρονη ἐξέλιξη τῶν ἀνοσοϊστοχημικῶν καὶ ἀπεικονιστικῶν μεθόδων, ποὺ χρησιμοποιοῦνται γιὰ τὸν ἐντοπισμὸ τῶν ὄγκων.^{3,4} Τὰ κύτταρα τοῦ καρκινοειδοῦς ὄγκου περιέχουν νευροεκκριτικὰ κοκ-

κία, ποὺ ἀπελευθερώνουν ἀγγειοδραστικὲς οὐσίες, ὅπως ἡ σεροτονίνη, ἡ οὐσία Ρ, ἡ ἱσταμίνη, οἱ προσταγλανδίνες, ἡ βραδυκινίνη, ἡ καλλιкреΐνη, ἡ γαστρίνη, ἡ κορτικοτροπίνη, καὶ ἡ ἐνολάση.⁵ Ὅταν οἱ οὐσίες αὐτὲς ἀπελευθερώνονται ἀπὸ τοὺς καρκινοειδεῖς ὄγκους τοῦ γαστρεντερικοῦ σωλήνα, φτάνουν μέσῳ τῆς πυλαίας κυκλοφορίας στὸ ἥπαρ καὶ μεταβολίζονται ταχέως. Ὡστόσο, ὅταν ὑπάρχουν ἡπατικὲς μεταστάσεις ἢ οἱ καρκινοειδεῖς ὄγκοι ἔχουν πρωτοπαθῆ ἐστία ἐκτὸς τοῦ γαστρεντερικοῦ σωλήνα, ὅπως στὶς ὠοθήκες, οἱ οὐσίες αὐτὲς παρακάμπτουν τὸν ἡπατικὸ μεταβολισμὸ καὶ εἰσέρχονται στὴ συστηματικὴ κυκλοφορία, προκαλώντας ἓνα εὐρὸ φάσμα συμπτωμάτων καὶ σημείων, ποὺ χαρακτηρίζουν τὸ καρκινοειδές σύνδρομο (ΚΣ).⁶ Τὸ καρκινοειδές σύνδρομο ἐμφανίζεται σὲ περίπου 10-20% τῶν περιπτώσεων

καρκινοειδών ὄγκων καὶ εἶναι συχνότερο στοὺς ὄγκους τοῦ εἰλεοῦ.

Ἡ καρδιακὴ νόσος ποὺ ἀναπτύσσεται λόγω καρκινοειδοῦς ὄγκου (KNK) ἢ σύνδρομο Hedinger εἶναι μιὰ ξεχωριστὴ κλινικὴ ὄντοτητα ποὺ ἀναπτύσσεται σὲ περίπου 20-25% τῶν ἀσθενῶν μὲ ΚΣ. Χαρακτηρίζεται ἀπὸ ἰνώδεις ἐναποθέσεις - ὑπὸ τὴ μορφή χαρακτηριστικῶν γαλακτοχρωῶν πλακῶν - στὴν ἐνδοκαρδιακὴ ἐπιφάνεια, κυρίως τῶν γλωχίνων τῶν καρδιακῶν βαλβίδων καὶ τῆς ὑποβαλβιδικῆς συσκευῆς.⁷ Ἡ KNK ἀποτελεῖ τὴν πρώτη ἐκδήλωση τοῦ ΚΣ σὲ περίπου 20% τῶν ἀσθενῶν καὶ προσβάλλει κατὰ κύριο λόγο τὶς δεξιῆς καρδιακῆς βαλβίδες, προκαλώντας, σὲ σειρά συχνότητας, ἀνεπάρκεια τῆς τριγλώχινας βαλβίδος, ἀνεπάρκεια τῆς πνευμονικῆς βαλβίδος καὶ στένωση τῆς πνευμονικῆς βαλβίδος, ἐνῶ σταδιακὰ ὁδηγεῖ σὲ δεξιὰ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια (ΔΚΑ).⁸ Οἱ ἀριστερῆς καρδιακῆς κοιλότητες συνήθως δὲν προσβάλλονται, καθόσον οἱ οὐσίες ποὺ εὐθύνονται γιὰ τὴν παθογένεση τοῦ συνδρόμου ἀποδομῶνται στὴν πνευμονικὴ κυκλοφορία. Παρ' ὅλα αὐτά, ἀριστερῆς καρδιακῆς βλάβες μποροῦν ἐπίσης νὰ ἀναπτυχθοῦν σὲ περιπτώσεις ποὺ 1) ὑπάρχει διαφυγὴ αἵματος ἀπὸ τὶς δεξιῆς πρὸς τὶς ἀριστερῆς καρδιακῆς κοιλότητες, ὅπως στὸ ἀνοικτὸ ὠοειδὲς τρῆμα ἢ τὶς μεσοκοιλιακῆς ἐπικοινωνίες, 2) οἱ ὄγκοι ἐντοπίζονται ἐντὸς τῶν βρόγχων ἢ 3) κυκλοφοροῦν ὑψηλὰ ἐπίπεδα 5-ὑδροξυϊνδολοξικοῦ ὀξέος (5-HIAA).⁸

Ἡ ἐμφάνιση τῆς KNK σχετίζεται μὲ δυσμενῆ πρόγνωση. Ἡ μέση τριετὴς καὶ ἡ διάμεση ἐπιβίωση τῶν ἀσθενῶν μὲ KNK εἶναι 31% καὶ 1,6 ἔτη ἔναντι 68% καὶ 4,6 ἔτη γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ ΚΣ ποὺ δὲν ἐμφανίζονται KNK.⁸ Ἡ ΔΚΑ ἀποτελεῖ τὴ συνήθεστη αἰτία θανάτου καὶ εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ περίπου 50% τῶν θανάτων μεταξὺ ἀσθενῶν μὲ KNK ποὺ δὲν λαμβάνουν θεραπεία.⁹ Χαρακτηριστικὸ εἶναι τὸ γεγονός, ὅτι οἱ ἀσθενεῖς ποὺ ἐμφανίζονται συμπτώματα προχωρημένης καρδιακῆς ἀνεπάρκειας (στάδια NYHA III καὶ IV) ἔχουν διάμεση ἐπιβίωση 11 μηνῶν καὶ οἱ περισσότεροι καταλήγουν ἐντὸς τοῦ ἔτους, λόγω προόδου τῆς καρδιακῆς νόσου.¹⁰ Σὲ προοπτικὴ μελέτη, ἀνεξάρτητοι προγνωστικοὶ παράγοντες τῆς δυσμενοῦς αὐτῆς πρόγνωσης ἦταν ἡ παρουσία ἐπιπέδων 5-HIAA >300 mmol/ἡμέρα, καθὼς καὶ ἡ ἐμφάνιση

≥3 ἐπεισοδίων ἐρυθρότητας (flushing)/ἡμέρα.¹¹

Ἡ ἀνασκόπηση αὐτὴ ἐξετάζει τὴν ὑπάρχουσα βιβλιογραφία στὸ θέμα τῆς θεραπευτικῆς ἀντιμετώπισης ἀσθενῶν μὲ KNK, δίνοντας ἰδιαίτερη ἔμφαση στὴν βραχυχρόνια καὶ μακροχρόνια ἐπιβίωση μετὰ ἀπὸ καρδιοχειρουργικὴ ἐπέμβαση, ἐνῶ συζητᾷ καὶ τὴν ἐπιλογή τοῦ καταλληλότερου προφίλ ἀσθενῶν ἀλλὰ καὶ χρόνου παρέμβασης, ποὺ εἶναι πιθανότερο νὰ βελτιστοποιήσει τὸ λόγο ὀφέλους/κινδύνου.

Θεραπεία καρδιακῆς νόσου ἐκ καρκινοειδοῦς

Τὰ συμπτώματα τῶν ἀσθενῶν μὲ KNK δὲν εἶναι εἰδικὰ καὶ συχνὰ προσομοιάζουν μὲ τὰ συμπτώματα ποὺ ὀφείλονται στὴν πρόοδο τοῦ ΚΣ ἀφ' ἑαυτοῦ. Ἐπιπρόσθετα, λόγω τοῦ ὅτι ἡ ἀντιμετώπιση τῆς KNK ἐνέχει πολλαπλῆς δυσκολίες, μιὰ πολὺπλευρῆ προσέγγιση - μὲ τὴ στενὴ συνεργασία παθολόγων, ἐνδοκρινολόγων, καρδιολόγων, γενικῶν χειρουργῶν, καρδιοχειρουργῶν καὶ ἀναισθησιολόγων - εἶναι ἡ πλέον ἐνδεδειγμένη.

Α. Φαρμακευτικὴ καὶ λοιπὴ ἐπεμβατικὴ θεραπεία

Ἡ χρῆση τῶν μακρῆς δράσης ἀναλόγων τῆς σωματοστατίνης (ὀκτρεοτρίδη ἢ λανρεοτρίδη) σκοπεύει στὴν ἐλάττωση τῆς ἔκκρισης ἀγγειοδραστικῶν πεπτιδίων ἀπὸ τοὺς καρκινοειδεῖς ὄγκους, ὀδηγώντας μὲ τὸν τρόπο αὐτὸ στὴν συμπτωματικὴ ἀνακούφιση καὶ τὴν ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων οὔρων τοῦ 5-HIAA. Ἐπιπλέον, αὐτὲς οἱ φαρμακευτικῆς οὐσίες ὀδηγοῦν σὲ ἐλάττωση τοῦ μεγέθους τοῦ ὄγκου ἕως καὶ στὸ 50% τῶν ἀσθενῶν.¹²⁻¹⁴ Συνιστᾶται ἐπιθετικὴ θεραπεία μὲ στόχο τὴν ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων ἀποβαλλόμενου 5-HIAA οὔρων <300 mmol/24ωρο, καθ' ὅτι νεότερες μελέτες ἔχουν δεῖξει, ὅτι ἡ μακροχρόνια χρῆση τῶν ἀναλόγων τῆς σωματοστατίνης ἐλαττώνει τὴν ἐπίπτωση τῆς KNK ἀπὸ τὸ 50% στὸ 20-25%.¹⁵ Γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς ποὺ ἐξακολουθοῦν νὰ ἐμφανίζονται συμπτώματα, παρὰ τὴ χορήγηση τῆς ἀνωτέρω κατηγορίας φαρμάκων, ὑπάρχουν ἐναλλακτικῆς ἐπιλογῆς. Ἡ πασιρεοτρίδη καὶ ἡ τελοτριστατίνη εἶναι δυὸ νεότερες φαρμακευτικῆς οὐσίες, ποὺ ἔχουν ἀποφέρει ἐνθαρρυντικὰ ἀποτελέσματα σὲ ἀσθενεῖς μὲ συμπτώματα ΚΣ ἀνθεκτικὰ στὰ ἀνάλογα σωματοστατίνης σὲ μικρῆς κλινικῆς μελέτης φάσης II καὶ III.¹⁶⁻¹⁸ Ἄλλες ἐπεμβατικῆς μέθοδοι, ὅπως ὁ ἐμβολισμὸς ἡπατικῆς ἀρτηρίας καὶ τὰ πα-

ρηγορητικά χειρουργεία ελάττωσης του φορτίου της νόσου είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς με έκτεταμένη ήπατική μεταστατική νόσο.^{11,19} Ωστόσο, σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΝΚ, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για αυτές τις παρεμβάσεις, λόγω του υψηλού κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας, χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να αποτελέσουν μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση.²⁰ Σε ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για άνοιχτη καρδιοχειρουργική επέμβαση, η χρήση βαλβιδοπλαστικής με έκπτυσσόμενο ασκό έχει προταθεί ως εναλλακτική, καθ' όσον πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν κλινικό και αιμοδυναμικό όφελος.^{21,22} Έντούτοις, λόγω του γεγονότος ότι στην πλειοψηφία των ασθενών με ΚΝΚ οι στενωτικές βλάβες συνοδεύονται και από σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια των δεξιών καρδιακών βαλβίδων, ο αριθμός των ασθενών που είναι υποψήφιοι για μια τέτοια θεραπεία περιορίζεται σημαντικά.

Παρ' ότι έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών επιλογών για την ΚΝΚ, τα διαθέσιμα μέσα επί του παρόντος περιορίζονται στη συμπτωματική αντιμετώπιση και βασίζονται στη γενικές αρχές θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή στη βελτιστοποίηση της σχέσης προφορτίου, μεταφορτίου και μυοκαρδιακής συσταλτικότητας. Ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών και άλατος και η προσεκτική χορήγηση των διουρητικών βελτιστοποιούν το προφόρτιο της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ), ενώ η χρήση των β-άναστολέων, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και της διγοξίνης εναπόκειται στην απόφαση του θεράποντος, έφόσον μόνο μικρές μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση τους στη ΔΚΑ.^{23,24} Οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης απέτυχαν να αυξήσουν την επιβίωση σε ασθενείς με ΔΚΑ και πνευμονική υπέρταση, σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, καθιστώντας με τον τρόπο αυτό αμφίβολης αξίας τη χρήση τους στη ΔΚΑ που επιπλέκει την ΚΝΚ.²⁵ Άπεναντίας, σε μια πρόσφατη μικρή μελέτη,¹⁹ η χορήγηση του διπλού ανταγωνιστή υποδοχέων ένδοθηλίνης, βοσεντάνη, για διάστημα έξι μηνών σε ασθενείς με ΚΝΚ και συμπτώματα προχωρημένης ΚΑ (στάδιο NYHA III ή IV) είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του σταδίου NYHA και της συστολικής πίεσης της ΔΚ. Η θεραπευτική αξία του συγκεκριμένου φαρμάκου χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

B. Καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση

Η καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται σε ασθενείς που εκδηλώνουν προοδευτική κόπωση, σημαντικά επηρεασμένη ικανότητα προς άσκηση και επιδεινούμενα συμπτώματα ΔΚΑ.²⁶ Επιπλέον, η καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να προταθεί σε περιπτώσεις ασθενών με ΚΝΚ, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση στο ήπαρ, ακόμα και εν τη απουσία σοβαρών συμπτωμάτων, καθ' ότι έχει φανεί να βελτιώνει την επιβίωση.^{20,27} Ωστόσο, οι συγκεκριμένες συστάσεις δεν υποστηρίζονται από επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες, με αποτέλεσμα να υπάρχουν αποκλίνουσες πρακτικές στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.²⁸⁻³⁰ Με την πάροδο των χρόνων, σημαντικός όγκος σχετικής βιβλιογραφίας, που έχει συσσωρευτεί, απαντάει στα κρίσιμα ζητήματα: 1) της σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ καρδιοχειρουργικής επέμβασης και συντηρητικής θεραπείας, 2) της εξέλιξης των αποτελεσμάτων της καρδιοχειρουργικής επέμβασης με το χρόνο και 3) της επίδρασης του χειρουργείου στην αναδιαμόρφωση της ΔΚ και στη ΔΚΑ.

1) Σύγκριση επιβίωσης μεταξύ καρδιοχειρουργικής επέμβασης και φαρμακευτικής αγωγής

Παρ' ότι η καρδιοχειρουργική επέμβαση για την ΚΝΚ συνοδεύεται από σημαντικό περιεγχειρητικό κίνδυνο, εν μέρει, λόγω της εμφάνισης όξείας ΔΚΑ, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ΚΝΚ, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Το 1995, οι Connolly και συν. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα ενός μεγάλου, για την εποχή, πληθυσμού ασθενών με ΚΝΚ και συμπτώματα προχωρημένης ΚΑ, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (n=26) και συνέκριναν τα αποτελέσματά τους με μια ομάδα ελέγχου 40 ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά.³¹ Και οι 26 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση της τριγλώχινας (20 με μεταλλική βαλβίδα και 6 με βιοπροσθετική), ενώ παρέμβαση στην πνευμονική βαλβίδα έγινε σε 24 (βαλβιδοτομή σε 20, αντικατάσταση με ομοιόμοσχευμα σε τρεις και με βιοπροσθετική βαλβίδα σε έναν). Όκτω ασθενείς, επίσης, υποβλήθηκαν σε κάποια άλλη καρδιοχειρουργική επέμβαση

στον ίδιο χρόνο (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση άριστερης καρδιακής βαλβίδας, σύγκλιση άνοικτου ώοειδούς τρήματος). Η πρόωμη και ύψιμη μετεγχειρητική θνητότητα ήταν 35% έκαστη. Σημαντική βελτίωση του σταδίου κατά NYHA διαπιστώθηκε και στους όκτώ άσθενείς, που ήταν εν ζώη, μετά από μιá μέση παρακολούθηση 28 μηνών. Οί συγγραφείς ανέφεραν μιá τάση για έλαττωμένη θνητότητα μεταξύ των άσθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ο κίνδυνος θανάτου έφθινε μετά τους πρώτους 6 μήνες μετεγχειρητικά. Τέλος, τá χαμηλά επίπεδα 5-ΗΙΑΑ ούρων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μακροχρόνια επιβίωση, εν αντιθέσει με την παρουσία χαμηλών δυναμικών στο προεγχειρητικό ήλεκτροκαρδιογράφημα, που άποτελούσε παράγοντα κινδύνου για διεγχειρητικό θάνατο.

Μεταγενέστερη ανάλυση 200 άσθενών με ΚΝΚ, από την ίδια έρευνητική ομάδα, κατέδειξε ότι ή επιβίωση αύξηθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της 20ετούς περιόδου 1981-2000 (μέσος όρος: από 1,5 χρόνια την περίοδο 1981-1989 σε 4,4 χρόνια την περίοδο 1995-2000, $P=0,009$) ενώ ή καρδιοχειρουργική επέμβαση άναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μειωμένη δεκαετή θνητότητα ($\Sigma K: 0,48; 95\% \text{ O A } 0,31-0,73, P<0,001$).³² Ωστόσο, ή συσχέτιση μεταξύ της χρονικής περιόδου διάγνωσης και της έκβασης δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική, υποδεικνύοντας πιθανά ότι ή βελτίωση της επιβίωσης με τó χρόνο ήταν ένα επιφανόμενο, που όφειλόταν στην αύξημένη χρήση της καρδιοχειρουργικής επέμβασης ως θεραπευτικό μέσο (άπό 18% των περιπτώσεων μεταξύ 1981-1989 σε 64% μεταξύ 1995-2000, $P<0,001$).

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, οί Edwards και συν.³³ άνακοίνωσαν τά άποτελέσματα των άσθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ σε ένα κέντρο μεταξύ 2005 και 2015. Άσθενείς με ΚΝΚ παραπέμπονταν για καρδιοχειρουργική επέμβαση, εάν πληρούσαν τís ακόλουθες ένδειξεις: α) σταθερό φορτίο καρδιοειδούς όγκου, β) σοβαρή δυσλειτουργία βαλβίδος, και γ) συμπτώματα κατά τη διάρκεια άσκησης. Τριάντα δύο μεταξύ των 47 άσθενών (68%), που διαγνώστηκαν με ΚΝΚ υποβλήθηκαν τελικά σε

καρδιοχειρουργική επέμβαση. Άντικατάσταση της πνευμονικής, τριγλώχινας, αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος (σε όλες τís περιπτώσεις με βιοπροσθετική βαλβίδα) έγινε σε 31, 30, 3 και 3 άσθενείς, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή σύγκλιση άνοικτου ώοειδούς τρήματος εκτελέστηκε σε 4 και 13 άσθενείς, αντίστοιχα. Βελτίωση στο στάδιο κατά NYHA άναφέρθηκε άπό όλους τους άσθενείς μετεγχειρητικά. Τέσσερις άσθενείς (13%) κατέληξαν κατά την πρόωμη μετεγχειρητική περίοδο, όλοι λόγω ΔΚΑ. Η επιβίωση έτους και διετίας μεταξύ των άσθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ήταν 75% και 60% έναντι 46% και 15% των άσθενών που άντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Ωστόσο, καμία διαφορά δεν μπόρεσε να καταδειχθεί μεταξύ των δύο ομάδων, σε ότι άφορά την επιβίωση άπό την πρώτη διάγνωση του ΚΣ.

2) Βελτίωση των άποτελεσμάτων της καρδιοχειρουργικής επέμβασης

Παρά τó γεγονός ότι ή έκβαση των άσθενών με ΚΝΚ, που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, παραμένει σημαντικά χειρότερη σε σχέση με τους άσθενείς που υποβάλλονται σε αντικατάσταση ή διόρθωση λόγω βαλβιδικής νόσου άλλης αίτιολογίας, μιá σημαντική βελτίωση στην διεγχειρητική και μετεγχειρητική έκβαση των άσθενών με ΚΝΚ έχει καταδειχθεί με τó χρόνο. Οί πρώτες άναφορές για την έκβαση των άσθενών με ΚΝΚ, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, ήταν άπογοητευτικές (θνητότητα 30 ήμερών 63%).³⁴

Σε μεγάλη μελέτη άπό ένα κέντρο μελετήθηκαν 100 διαδοχικοί άσθενείς, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ άνάμεσα στο 1985 και τó 2003.³⁵ Τά 18 έτη της παρακολούθησης υποδιαιρέθηκαν σε δύο μικρότερες περιόδους: μεταξύ 1985-1994 και 1995-2003, όπου χειρουργήθηκαν 32 και 68 άσθενείς αντίστοιχα. Η πρόωμη μετεγχειρητική θνητότητα ήταν 13,4%, ενώ παρατηρήθηκε μιá σημαντική έλάττωση της θνητότητας μεταξύ των δύο περιόδων της μελέτης (28% έναντι 6%, $P=0,004$), ή όποία άποδόθηκε σε άλλες στην προεγχειρητική και διεγχειρητική άντιμετώπιση, όπως ή χρήση της άπροτινίνης, ή μικρότερη διάρκεια της έξωσωματικής κυκλοφορίας και ή αύξημένη χρήση της αντικατάστασης

της πνευμονικής βαλβίδος έναντι της βαλβιδοπλαστικής. Σε πρόσφατη μελέτη από τους Connolly και συν. ανακοινώθηκαν τα βραχυχρόνια και μακροχρόνια αποτελέσματα της μεγαλύτερης σειρᾶς διαδοχικῶν ἀσθενῶν (n=195), πού ὑποβλήθηκαν σὲ καρδιοχειρουργικὴ ἐπέμβαση γιὰ ἀντιμετώπιση KNK στὸ ἴδιο κέντρο (Mayo Clinic, Rochester, U.S.A.), ἐπὶ μιὰ περίοδο 27 ἐτῶν, μεταξὺ 1985-2012.³⁶ Νόσος τῆς τριγλώχινας, πνευμονικῆς, μιτροειδοῦς καὶ ἀορτικῆς βαλβίδος, πού ἀπαιτοῦσε θεραπεία, διαπιστώθηκε σὲ 195, 157, 21, καὶ 18 ἀσθενεῖς, ἀντίστοιχα. Κατὰ τὴν περίοδο αὐτή, τὸ 33% τῶν ἀσθενῶν θεωρήθηκε ἀκατάλληλο νὰ ὑποβληθεῖ σὲ ἐπέμβαση, κυρίως λόγω τῆς παρουσίας ἐκτεταμένης μεταστατικῆς νόσου ἢ συννοσηροτήτων. Μεταξὺ τῶν ἀσθενῶν μὲ συμπτώματα προχωρημένης ΚΑ προεγχειρητικὰ (στάδιο NYHA III καὶ IV), τὸ 75% παρουσίασε συμπτωματικὴ βελτίωση μετὰ τὴν ἐπέμβαση. Εἴκοσι θάνατοι (10%) καταγράφηκαν κατὰ τὴν περιεγχειρητικὴ περίοδο. Ὡστόσο, μιὰ συνεχῆς ἐλάττωση τῆς θνητότητας παρατηρήθηκε μὲ τὸν χρόνο: ἀπὸ 17% πρὶν τὸ 2000, στὸ 7,2% μεταξὺ 2000-2009 καὶ στὸ 3,7% μεταξὺ 2010-2012. Μὲ τὴ χρήση πολυπαραγοντικῆς ἀνάλυσης Cox regression, ἡ χρονικὴ περίοδος τῆς ἐπέμβασης (πρὶν-ἐναντι-μετὰ τὸ 2000) καὶ ἡ προεγχειρητικὴ ἀνάγκη σὲ διουρητικὰ συσχετίζονταν ἀνεξάρτητα μὲ τὴν περιεγχειρητικὴ θνητότητα. Ἡ ἐπιβίωση στὰ 1, 5 καὶ 10 ἔτη ἦταν 69%, 35% καὶ 24%, ἀντίστοιχα. Κατὰ τὴ διάρκεια τῆς παρακολούθησης, 17 ἀσθενεῖς ἐπανεγχειρίστηκαν, ἐνῶ ὁ τύπος τῆς προσθετικῆς βαλβίδος δὲν σχετιζόταν μὲ τὴν ἀνάγκη ἐπανεπέμβασης. Ἡ συνηθέστερη αἰτία γιὰ δυσλειτουργία καὶ ἀντικατάσταση τῆς βιοπροσθετικῆς βαλβίδος δὲν ἦταν ἡ ὑποτροπὴ τῆς KNK, ὅπως εἶχε ἀναφερθεῖ παλαιότερα,³⁷ ἀλλὰ ὁ σχηματισμὸς θρόμβου. Τὸ γεγονός αὐτὸ ὁδήγησε τοὺς συγγραφεῖς νὰ συστήσουν τὴ χορήγηση ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς μὲ ἀνταγωνιστὲς τῆς βιταμίνης Κ στὸ πρῶτο τρίμηνο μετὰ τὸ χειρουργεῖο καὶ τακτικὴ ὑπερηχογραφικὴ παρακολούθηση. Ἐπιπλέον, ὑπῆρχε μιὰ μὴ στατιστικὰ σημαντικὴ, ἀλλὰ ὑπάρχουσα τάση (P=0,08) γιὰ βελτιωμένη ἐπιβίωση μετὰ τῶν ἀσθενῶν πού εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ τοποθέτηση βιοπροσθετικῆς ἔναντι μεταλλικῆς βαλβίδος. Τέλος, τὸ προεγχειρητικὸ στάδιο NYHA καὶ ἡ παρουσία ΔΚΑ, πιστοποιούμενη ἀπὸ ἐλάττωση τῆς συστολικῆς

λειτουργίας ἢ αὔξηση τῶν διαστάσεων τῆς ΔΚ, ἀναγνωρίστηκαν ὡς προγνωστικοὶ παράγοντες αὐξημένης θνητότητας στὴν μονοπαραγοντικὴ ἀνάλυση. Ὡστόσο, οἱ συσχετίσεις αὐτὲς δὲν παρέμειναν σημαντικὲς μετὰ ἀπὸ ἐξομοίωση γιὰ ἄλλες μεταβλητές. Παρ' ὅλα αὐτὰ, εἶναι πιθανὸ νὰ ἀπαιτεῖται ἓνας μεγαλύτερος πληθυσμὸς ἀσθενῶν, γιὰ νὰ καταστεῖ δυνατὴ ἡ ἐξομοίωση γιὰ συσχετίσεις μετὰ τῶν μεταβλητῶν καὶ ἡ ἀνάδειξη χαρακτηριστικῶν μὲ ἀνεξάρτητη προγνωστικὴ ἀξία.

3) Ἐπιδράσεις τῆς καρδιοχειρουργικῆς ἐπέμβασης στὴ λειτουργικότητα καὶ τὴν ἀναδιαμόρφωση τῆς δεξιᾶς κοιλίας

Ἡ ἐπίδραση τῆς χειρουργικῆς ἐπέμβασης, ὅσον ἀφορᾷ στὴ βελτίωση τῶν συμπτωμάτων τῆς ΔΚΑ, στὴν ἀνάκαμψη τῆς συσταλτικότητας καὶ στὴν ἀναστροφὴ τῆς ἀναδιαμόρφωσης τῆς ΔΚ, ἦταν ἀπὸ τὶς πρῶτες παραμέτρους πού μελετήθηκαν. Παρατεταμένη βελτίωση ἢ καὶ ἐξαφάνιση τῶν συμπτωμάτων ΚΑ ἀναφέρθηκαν σὲ κάποιες μικρὲς σειρὲς ἀσθενῶν ἀπὸ διάφορα κέντρα.^{38,39}

Οἱ Connolly καὶ συν. ἀνέφεραν κλινικὴ βελτίωση μετὰ τὴν ἀντικατάσταση τῆς τριγλώχινας βαλβίδος σὲ 22 συμπτωματικοὺς ἀσθενεῖς μὲ KNK. Ἐπιπλέον, ἀνέφεραν ἐλάττωση τῶν διαστάσεων τῆς ΔΚ σὲ αὐτοὺς πού ταυτόχρονα ὑποβλήθηκαν σὲ ἀντικατάσταση τῆς πνευμονικῆς βαλβίδος (n=12), σὲ σύγκριση μὲ αὐτοὺς πού ὑποβλήθηκαν σὲ ἐκτομὴ αὐτῆς. Παραδόξως, ἡ λειτουργικότητα τῆς ΔΚ δὲν ἄλλαξε σὲ καμία ἀπὸ τὶς δύο ὁμάδες.²⁶ Σὲ ἄλλη μελέτη, 10 ἀσθενεῖς μὲ KNK, οἱ 6 ἐξ αὐτῶν μὲ σοβαρὴ δυσλειτουργία τῆς ΔΚ, ἀντιμετωπίστηκαν μὲ καρδιοχειρουργικὴ ἐπέμβαση κατὰ τὸ διάστημα 2001-2006.⁴⁰ Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ὑποβλήθηκαν σὲ ἀντικατάσταση τῆς τριγλώχινας βαλβίδος, ἐνῶ τὰ 9/10 ὑποβλήθηκαν καὶ σὲ ἀντικατάσταση τῆς πνευμονικῆς βαλβίδος (ὅλες οἱ βαλβίδες πού χρησιμοποιήθηκαν ἦταν βιοπροσθετικὲς). Πρῶτος μετεγχειρητικὸς θάνατος παρατηρήθηκε σὲ δύο ἀσθενεῖς (20%), ἐνῶ οἱ ὑπόλοιποι ὀκτὼ ἀσθενεῖς ἐμφάνισαν σημαντικὴ μετεγχειρητικὴ βελτίωση τοῦ σταδίου NYHA καὶ παρέμειναν ζωντανοὶ γιὰ ἓνα μέσο διάστημα παρακολούθησης 37 μηνῶν (εὗρος 6 ἕως 75 μῆνες). Σὲ μιὰ ἄλλη μελέτη ἀναφέρθηκε ἡ ἔκβαση ἐπτὰ ἀσθενῶν, οἱ ὅποιοι ὑποβλήθηκαν σὲ τετραπλὴ ἀντικατάσταση βαλβίδος (μὲ προσθετικὴ μεταλλικὴ βαλβίδα) γιὰ KNK

Πίνακας 1. Τρέχουσες τάσεις σχετικά με την καρδιοχειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία ΚΝΚ.

1. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΚΝΚ θεωρείται ακατάλληλο και στερείται της καρδιοχειρουργικής επέμβασης λόγω μη ελεγχόμενου ΚΣ ή σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας.^{39,41,42}
2. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση στην ΚΝΚ τυπικά περιλαμβάνει παρέμβαση σε ≥ 2 βαλβίδες μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη παρέμβαση (ΑΣΠ, σύγκλιση ΑΩΤ κλπ.)^{12,32,34-36,38-42}
3. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση βελτιώνει τα συμπτώματα των ασθενών με ΚΝΚ και προχωρημένη ΚΑ^{31,34,38-40,42,43}
4. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση αυξάνει την επιβίωση ασθενών με ΚΝΚ σε σύγκριση με τη φαρμακευτική αγωγή μόνο.³¹⁻³³
5. Η πρόμνη και ὄψμη επιβίωση μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ έχει βελτιωθεί έντυπωσιακά τα τελευταία χρόνια.^{35,36}

ΚΝΚ: καρδιακή νόσος εκ καρκινοειδούς, ΚΣ: καρκινοειδές σύνδρομο, ΑΣΠ: αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ΑΩΤ: άνοικτο ώσειδες τρήμα, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια.

και προσβολή και των 4 καρδιακών βαλβίδων.⁴¹ Οί ασθενείς αυτοί αποτελούσαν το 4% από τους συνολικά 168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η τελοδιαστολική διάμετρος της άριστερης κοιλίας βελτιώθηκε σε πέντε ασθενείς, ενώ οι διαστάσεις και η λειτουργικότητα της ΔΚ σε τρεις. Σε άλλη μελέτη από ένα κέντρο, 22 εκ των 40 (55%) ασθενών με ΚΝΚ υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.⁴² Η επέμβαση οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του λειτουργικού σταδίου (>2 NYHA στο 66,6% των ασθενών που επιβίωσαν). Η επιβίωση 30 ημερών, έτους και 2 ετών για τον πληθυσμό της μελέτης ήταν 81,8%, 45,5% και 36,4%, αντίστοιχα. Το προεγχειρητικό στάδιο NYHA, τα επίπεδα του NT-proBNP και η διάταση της ΔΚ δεν σχετίζονταν σημαντικά με την επιβίωση. Σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό (45%) των συμπτωματικών ασθενών, που έχουν ένδειξη να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, τελικά θεωρούνται ακατάλληλοι. Οί Mokhes και συν. ανέλυσαν την πρόμνη και ὄψμη έκβαση όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ μεταξύ 1993-2010 σε δύο πανεπιστημιακά κέντρα της Ολλανδίας.⁴³ Συνολικά 19 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, μεταξύ των οποίων 14 υποβλήθηκαν σε αντικατά-

σταση τριγλώχινας και πνευμονικής βαλβίδος, 4 μόνο σε αντικατάσταση τριγλώχινας και ένας σε αντικατάσταση τριγλώχινας και αορτικής βαλβίδος. Το λειτουργικό στάδιο βελτιώθηκε σημαντικά ένα χρόνο μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η επιβίωση στο 1 και στα 5 έτη ήταν 71% και 43%, αντίστοιχα.

Γ. Περιεγχειρητική αντιμετώπιση

Η καρκινοειδική κρίση, ή οποία εκδηλώνεται ως έρυθρότητα, αύξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης με καθ' ύπεροχην εμφάνιση υπότασης, βρογχόσπασμο και καρδιακές άρρυθμίες, μπορεί να επιπλέξει την καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ, κυρίως λόγω της περιεγχειρητικής χορήγησης αναισθησίας και άλλων φαρμακευτικών ουσιών, που διαμεσολαβούν την άπελευθέρωση ή την αναστολή έκκρισης των κατεχολαμινών και της ισταμίνης. Η περιεγχειρητική χορήγηση ένδοφλέβιας οκτρεοτίδης έχει φανεί να προλαμβάνει την εμφάνιση της καρκινοειδικής κρίσης.⁴⁴ Μια άλλη πρόκληση στους ασθενείς αυτούς είναι να διαφοροποιήσει κανείς τη διεγχειρητική υπόταση αυτής της αιτιολογίας, από την υπόταση που οφείλεται σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Η περιεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών επιπλέκεται επίσης συχνά από όξεία νεφρική ανε-

πάρκεια και αίμορραγίες.⁴⁵ Για το λόγο αυτό, μια έμπειρη ομάδα αποτελούμενη από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων πρέπει να εμπλέκεται στη διαχείριση ασθενών με ΚΝΚ που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Τρέχουσες τάσεις και αναπάντητα ερωτήματα

Από την ανασκόπηση των προαναφερθεισών μελετών, προκύπτει ότι υπάρχει συναινετική άποψη για αρκετά θέματα, που αφορούν στη χειρουργική θεραπεία της ΚΝΚ. Τα θέματα αυτά μαζί με τη σχετική βιβλιογραφία απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Υπάρχουν όμως και κάποια σχετικά θέματα, τα οποία παραμένουν υπό διερεύνηση. Μεταξύ αυτών, το πιο σημαντικό φαίνεται να είναι ποιός τύπος βαλβίδας (βιοπροσθετική ή μηχανική) θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Παρ' ότι κάποιες πρώτες αναφορές περιέγραφαν την πρόωμη έκφύλιση της έμφυτευθείσας βιοπροσθετικής βαλβίδας έως και μόλις 3 μήνες μετά το χειρουργείο και απέδιδαν τις αλλοιώσεις αυτές στα αύξημένα επίπεδα 5-HIAA,^{46,47} πιο πρόσφατα δεδομένα έχουν καταδείξει την ασφάλεια και μακροζωία των βιοπροσθετικών βαλβίδων.³⁶ Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει τάση για αύξημένη επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν βιοπροσθετική έναντι μεταλλικής βαλβίδας στην ίδια μελέτη. Αυτό το εύρημα μπορεί να υποστηριχθεί θεωρητικά με τα έξι δεδομένα: α) ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες πρέπει να λαμβάνουν έφ' όρου ζωής αντιπηκτική αγωγή, με αποτέλεσμα να έχουν αύξημένο κίνδυνο αίμορραγικών επιπλοκών, που μπορεί κάποιες φορές να είναι θανατηφόρες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπατική δυσλειτουργία, όπως οι ασθενείς με μεταστατική ήπατική νόσο εκ καρκινώματος, β) η μηχανική βαλβίδα στην έστια της τριγλώχινας συνοδεύεται από ύψηλο μετεγχειρητικό κίνδυνο θρόμβωσης, ιδίως σε περιπτώσεις που η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διακοπεί προσωρινά για παρεμβατικές πράξεις, όπως στους ασθενείς με ΚΝΚ (π.χ. έμβολισμός ήπατικής αρτηρίας) και γ) η τοποθέτηση μηχανικής βαλβίδας στη θέση της τριγλώχινας συνιστάται σε ασθενείς με καλή λειτουργικότητα και ήπια αύξημένες διαστάσεις της ΔΚ, προαπαιτούμενα που συνήθως δεν εκπληρώνονται από ασθενείς με ΚΝΚ.⁴⁸

Άλλο ένα μείζον ζήτημα υπό διερεύνηση στο

πεδίο της χειρουργικής της ΚΝΚ είναι ο βέλτιστος χρόνος παρέμβασης. Έμμεσα δεδομένα που αφορούν: α) στην ελαττωμένη επιβίωση, μόλις εμφανιστούν συμπτώματα έκδηλης ΚΑ,⁹ β) στον αποκλεισμό ασθενών με σοβαρή ΔΚΑ από την καρδιοχειρουργική επέμβαση ή τη δυσμενή έκβαση όταν υπάρχει ΔΚΑ,^{42,49} γ) στις διαφορές στην επιβίωση, μεταξύ ασθενών με και χωρίς καρδιακή προσβολή,⁸ δ) στη βελτίωση στη μετεγχειρητική επιβίωση κατά τις τελευταίες δεκαετίες,^{31,35} και ε) στη χρήση νέων απεικονιστικών τεχνικών, όπως το υπερηχογραφικό strain rate,^{50,51} που συνοδεύονται από αύξηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας έναντι συμβατικών δεικτών, δημιούργησαν μια τάση για πρόωμη εφαρμογή καρδιοχειρουργικής επέμβασης κατόπιν ήχοκαρδιογραφικής ανίχνευσης της ΚΝΚ, προ της εμφάνισης συμπτωμάτων ΔΚΑ.⁵² Ωστόσο, η πρόσφατη, μεγάλη μελέτη από τους Connolly και συν.³⁶ απέτυχε να καταδείξει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της όλικης μετεγχειρητικής θνητότητας και της προεγχειρητικής παρουσίας α) προχωρημένης ΚΑ (στάδιο NYHA III ή IV), β) σημείων ΔΚΑ (ασκίτης, οίδημα κάτω άκρων), γ) ήχοκαρδιογραφικών εύρημάτων δυσλειτουργίας της ΔΚ, καθώς και δ) του χρόνου μεταξύ διάγνωσης του καρκινώματος και καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Από την άλλη πλευρά, η παρουσία οιδήματος ανά σάρκα και η ανάγκη για ένδοφλέβια διουρητικά προεγχειρητικά προέβλεπαν τη μετεγχειρητική θνητότητα. Η έλλειψη προγνωστικής αξίας του χρόνου από τη διάγνωση έως το χειρουργείο έχει αναφερθεί και αλλού.³³ Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου, είναι ότι μπορεί να αντικατοπτρίζει την πρόοδο της υποκείμενης κακοήθειας, ή οποία επηρεάζει την επιβίωση σε μεγαλύτερο βαθμό από την πρόοδο της ΔΚΑ. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η καρδιοχειρουργική επέμβαση πρέπει να διενεργείται προ της εγκατάστασης προχωρημένης ΚΑ. Συνεπώς, και μέχρι νεότερα δεδομένα να αποσαφηνίσουν το βέλτιστο χρόνο για την διενέργεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς με ΚΝΚ, ή θεωρία ότι η πρόωμη ανίχνευση των καρδιακών βλαβών και η προσυμπτωματική παραπομπή για καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα θα πρέπει να αναθεωρηθεί. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει καμία άλλη άποψη πέραν αυτής που

άποτυπώνεται και στις τρέχουσες, ανέπιασμες συστάσεις: ή καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να φυλάσσεται για συμπτωματικούς άσθενείς με σοβαρού βαθμού βαλβιδική δυσλειτουργία εν τή άπουσία άνεξέλεγκτης κακοήθους νόσου και για άσθενείς που πρόκειται να ύποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ, άκόμα και άν είναι άσυμπτωματικοί.^{20,53}

Μελλοντικές προοπτικές

Δεδομένου ότι τὸ άνεξέλεγκτο καρκινοειδές και οί συννοσηρότητες άποτελούν άντένδειξη για καρδιοχειρουργική επέμβαση σε σημαντικό ποσοστό άσθενών με ΚΝΚ,^{33,36,42} καινοτόμες, ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές μπορεί να χρησιμοποιηθούν για αυτήν την ύπο-ομάδα. Οί πρώτες περιπτώσεις, που κατέδειξαν την ασφάλεια και την άποτελεσματικότητα αυτών των τεχνικών, περιγράφηκαν πρόσφατα.^{54,55} Στα επόμενα χρόνια, σημαντική γνώση άναμένεται να άποκτηθεί σχετικά με τή μακροζωία των διαδεσμικά τοποθετούμενων βαλβίδων, άλλα και με τή επιβίωση των άσθενών που τις λαμβάνουν. Επιπλέον, έφόσον δυὸ μεζονα ζητήματα τής καρδιοχειρουργικής επέμβασης στην ΚΝΚ παραμένουν άδιευκρίνιστα (βέλτιστος χρόνος παρέμβασης και προτιμητέος τύπος προσθετικής βαλβίδας), ή δημιουργία μιās διεθνούς, διαδικτυακής καταγραφικής μελέτης θα διευκόλυνη τή συλλογή δεδομένων, για να άπαντηθούν πειστικά τὰ έρωτήματα που έκκρεμούν. Η ιδανική λύση θα ήταν ὁ σχεδιασμός και ή εκτέλεση μιās πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης επιβίωσης. Ώστόσο, λαμβάνοντας ύπ' ὄψιν τή σχετική σπανιότητα τής ΚΝΚ, του άριθμού των συμμετεχόντων και τής παρακολούθησης που θα άπαιτούνταν για να καταδειχθεί διαφορά στην επιβίωση, και τὸ γεγονός ὅτι μιὰ τέτοια μελέτη, κατά πάσα πιθανότητα, δεν θα χρηματοδοτούνταν από φορέα, είναι έμφανές ὅτι μιὰ τέτοια προοπτική φαντάζει άπίθανη.

Συμπεράσματα

Η ΚΝΚ επιπλέκει περίπου τὸ ένα τέταρτο των άσθενών με καρκινοειδή ὄγκο και ΚΣ και ὀδηγεί σε εκφύλιση των καρδιακών βαλβίδων με μικτές (στενώσεις και άνεπάρκειες) βλάβες αυτών και έπακόλουθη ΚΑ. Η καρδιοχειρουργική επέμβαση σε συμπτωματική, σοβαρή ΚΝΚ ὀδηγεί σε

σημαντική βελτίωση τής λειτουργικής κατάστασης και τής επιβίωσης σε σύγκριση με τή συντηρητική άντιμετώπιση. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν βελτίωση των μετεγχειρητικών άποτελεσμάτων άσθενών που ύποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ΚΝΚ κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η τάση, ή ὁποία άναπτύχθηκε τὰ τελευταία χρόνια, για πρώιμη διάγνωση και έφαρμογή καρδιοχειρουργικής επέμβασης πριν τήν εκδήλωση συμπτωμάτων ΚΑ, δεν φαίνεται να δικαιολογείται με βάση τὰ άποτελέσματα πρόσφατων μελετών. Για τὸ λόγο αυτό, ὁ βέλτιστος χρόνος παρέμβασης στην ΚΝΚ και ὁ τύπος τής προσθετικής βαλβίδας, που πρέπει να χρησιμοποιείται, παραμένουν ζητήματα ύπό συζήτηση. Η δημιουργία μιās διεθνούς καταγραφικής μελέτης άσθενών με ΚΝΚ φαντάζει ὡς ή πλέον ύποσχόμενη έπιλογή για τήν παροχή ὀριστικών άπαντήσεων.

Βιβλιογραφία

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas A, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):61-72.
2. Yao, JC, Hassan,M, Phan,A, Dagoheoy,C, Leary,C, Mares,JE, Abdalla,EK, Fleming,JB, Vauthey,JN, Rashid,A, Evans,DB: One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-72.
3. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman A, Coppola D, Go VL: NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas.* 2010;39:713-734.
4. Maxwell JE, O'Dorisio TM, Howe JR. Biochemical Diagnosis and Preoperative Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25 (1):171-94.
5. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, Gross DJ, Kaltsas G. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):185-93.
6. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:559-67.
7. Patel C, Mathur M, Escarcega RO, Bove AA. Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J.* 2014;167(6):789-95.
8. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan A, Pitot HC, Kvols LK. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993;87(4):1188-96.

9. Moysakakis IE, Rallidis LS, Guida GF, Nihoyannopoulos PI. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart. *J Heart Valve Dis.* 1997; 6:625-30.
10. Connolly HM, Nishimura A, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):410-6.
11. Bernheim AM, Connolly HM, Rubin J, Moller JE, Scott CG, Nagorney DM, Pellikka PA. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83:143-50.12. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type I gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol.* 2008 Oct;159(4):475-82.
13. Kaltsas G, Grossman AB. The expanding role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours: the CLARINET study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec;83(6):759-61.
14. Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Oberg K, Kaltsas G, Tsolakis AV. Expression of Somatostatin Receptors 1-5 and Dopamine Receptor 2 in Lung Carcinoids: Implications for a Therapeutic Role. *Neuroendocrinology.* 2015;101(3):211-22.
15. Bhattacharyya S1, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME, Davar J. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1221-6.
16. Wolin EM, Hu K, Hughes G, Bouillaud E, Giannone V, Resendiz KH. 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 Aug;72(2):387-95.
17. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, Tomassetti P, Weber MM, Fogelman DR, Ramage J, Poon D, Gadbow B, Li J, Pasiaka JL, Mahamat A, Swahn F, Newell-Price J, Mansoor W, Oberg K. 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 Sep 3;9:5075-86.
18. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, Freiman J, Frazier K, Jackson J, Yao JC, Kvols L, Lapuerta P, Zambrowicz B, Fleming D, Sands A. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Oct;21(5):705-14.
19. Lafaras CT, Mandala EM, Platogiannis DN, Saratzis AN, Barbetakis NG, Paraskevopoulos PP, Ilonidis GC, Bischiniotis TS. Evaluation of treatment with bosentan in patients with carcinoid heart disease: single center study. *Onkologie* 2010;33:300-4.
20. Askew JW, Connolly HM. Carcinoid valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013;15(5):544-55.
21. Obel O, Coltart DJ, Signy M. Balloon pulmonary valvuloplasty in carcinoid syndrome. *Heart.* 2000 Dec;84(6):E13.
22. Carrilho-Ferreira P1, Silva D, Almeida AG, Infante de Oliveira E, Ferreira C, Miranda L, Rosa R, Canas da Silva P, Bicha Castelo H, Nunes Diogo A. Carcinoid heart disease: outcome after balloon pulmonary valvuloplasty. *Can J Cardiol.* 2013;29(6):751.e7-9.
23. Skhiri M, Hunt A, Denault AY, Haddad F. Evidence-based management of right heart failure: a systematic review of an empiric field. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):451-71.
24. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:787-92.
25. Eshtehardi P, Mojadidi MK, Khosraviani K, Pamerla M, Zolty R. Does spironolactone have a survival benefit in patients with isolated right ventricular failure secondary to severe pulmonary hypertension? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12_S):549. Abstract
26. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, Abel MD, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation.* 2002;106:151-56.
27. Lillegard JB, Fisher JE, Mckenzie TJ, Que FG, Farnell MB, Kendrick ML, Donohue JH, Reid-Lombardo K, Schaff HV, Connolly HM, Nagorney DM. Hepatic resection for the carcinoid syndrome in patients with severe carcinoid heart disease: does valve replacement permit safe hepatic resection? *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):130-6; discussion 136-8.
28. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plockinger U, Salazar R, Grossman A; Barcelona Consensus Conference participants. 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.
29. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan A, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013;42(4):557-77.
30. Dobson R, Valle JW, Burgess MI, Poston GJ, Cuthbertson DJ. 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.
31. Connolly HM, Nishimura A, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):410-6.
32. Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation.* 2005;112(21):3320-7.
33. Edwards NC, Yuan M, Nolan O, Pawade TA, Oelofse T, Singh H, Mehrzad H, Zia Z, Geh I, Palmer DH, May CJ, Ayuk J, Shah T, Rooney SJ, Steeds RP. Effect of Valvular Surgery in Carcinoid Heart Disease: An Observational Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):183-90.

34. Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, Lowe JE, Moore JO, Bashore TM, Feldman JM. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 1995;75(7):485-8.
35. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, Schroeder DR, Schaff HV. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1192-9.
36. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, Inda JJ, Luis A, Nishimura A, Pellikka PA. Early and Late Outcomes of Surgical Treatment in Carcinoid Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(20):2189-96.
37. Schoen FJ, Hausner RJ, Howell JF, Beazley HL, Titus JL. Porcine heterograft valve replacement in carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81:100-5.
38. Lundin L, Hansson HE, Landelius J, Oberg K. Surgical treatment of carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(4):552-61.
39. Knott-Craig CJ, Schaff HV, Mullany CJ, Kvols LK, Moertel CG, Edwards WD, Danielson GK. Carcinoid disease of the heart. Surgical management of ten patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(2):475-81.
40. Castillo JG, Filsoufi F, Rahmanian PB, Anyanwu A, Zacks JS, Warner RR, Adams DH. Early and late results of valvular surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15;51(15):1507-9.
41. Arghami A, Connolly HM, Abel MD, Schaff HV. Quadruple valve replacement in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6):1432-4.
42. Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, Caplin ME, Dreyfus GD, Davar J. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):168-72.
43. Mokhles P, van Herwerden A, de Jong PL, de Herder WW, Siregar S, Constantinescu AA, van Domburg RT, Roos-Hesselink JW. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(6):1278-83.
44. Claure RE1, Drover DD, Haddow GR, Esquivel CO, Angst MS. Orthotopic liver transplantation for carcinoid tumour metastatic to the liver: anesthetic management. *Can J Anaesth.* 2000;47(4):334-7.
45. Regner KR, Connolly HM, Schaff HV, Albright RC. Acute renal failure after cardiac surgery for carcinoid heart disease: incidence, risk factors, and prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):826-32. Review.
46. Ohri SK, Schofield JB, Hodgson H, Oakley CM, Keogh BE. Carcinoid heart disease: early failure of an allograft valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(4):1161-3.
47. Castillo JG, Filsoufi F, Rahmanian PB, Zacks JS, Warner RR, Adams DH. Early bioprosthetic valve deterioration after carcinoid plaque deposition. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):321.
48. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, Johnson JN, Connolly HM, Dearani A. When should a mechanical tricuspid valve replacement be considered? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):603-8.
49. Komoda S, Komoda T, Pavel ME, Morawietz L, Wiedenmann B, Hetzer R, Lehmkuhl HB. Cardiac surgery for carcinoid heart disease in 12 cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(12):780-5.
50. Haugaa KH, Bergestuen DS, Sahakyan LG, Skulstad H, Aakhus S, Thiis-Evensen E, Edvardsen T. Evaluation of right ventricular dysfunction by myocardial strain echocardiography in patients with intestinal carcinoid disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(6):644-50.
51. Zahid W, Bergestuen D, Haugaa KH, Ueland T, Thiis-Evensen E, Aukrust P, Fosse E, Edvardsen T. Myocardial Function by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Activin A May Predict Mortality in Patients with Carcinoid Intestinal Disease. *Cardiology.* 2015;132(2):81-90.
52. Castillo JG, Milla F, Adams DH. Surgical management of carcinoid heart valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24(4):254-60.
53. Luis A, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):149-58.
54. Kesarwani M, Ports TA, Rao RK, Mahadevan VS. First-in-Human Transcatheter Pulmonic Valve Implantation Through a Tricuspid Valve Bioprosthesis to Treat Native Pulmonary Valve Regurgitation Caused by Carcinoid Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):e161-3.
55. Khan JN, Doshi SN, Rooney SJ, Bhabra MS, Steeds RP. Transcatheter pulmonary and tricuspid valve-in-valve replacement for bioprosthesis degeneration in carcinoid heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(1):114