

Karcinoid – editorial

Editorial: Cempírková V, Havránek P. Karcinoid. Vnitř Lék 2005; 51(9): 1011–1018.

S. Kiňová

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FN, Bratislava, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Anna Remková, DrSc., Ph.D.

Karcinoidy patria do skupiny neuroendokrinných tumorov (NET) so širokou biologickou a klinickou charakteristikou a s relatívne nízkou incidenciou, ktorá sa udáva 1–2 prípady na 100 000 obyvateľov ročne. Tvoria len 0,49 % zo všetkých malignít. Keďže nádory vyrastajú z neuroendokrinných buniek, frekvencia ich výskytu koreluje s hustotou týchto buniek. V najväčšom endokrinnom orgáne človeka – v čreve, sa nachádza približne 60 % karcinoidov. Viac ako 25 % karcinoidných nádorov rastie v bronchopulmonálnom trakte, reflektujúc vysokú denzitu Kultschitzkého buniek v respiračnom epitely. Za posledných 30 rokov došlo k vzostupu incidence a ku zmene distribúcie primárneho origa tumoru. Podľa analýzy 13 715 karcinoidov v období rokov 1950–1999 [5] je najvyšší výskyt v oblasti tráviaceho traktu (67,5 %). V rámci neho je najviac tumorov lokalizovaných v tenkom čreve (41,8 %), v rekte (27,4 %) a v žalúdku (8,7 %). Karcinoidy pankreasu tvoria len 0,55 % zo všetkých karcinoidov. Za posledných 30 rokov klesla incidencia apendikálnych karcinoidov z 35 % na 12 %. Naopak stúpol výskyt nádorov v bronchopulmonálnom systéme zo 14 % na 25,6 %.

Etiológia karcinoidov je prakticky neznáma. Väčšina nádorov sa vyskytuje sporadicky, hereditárny výskyt je len v rámci MEN 1 syndrómu (syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie 1. typu). Familiárny výskyt

je veľmi zriedkavý, menej ako 1 % pacientov s karcinoidom má pozitívnu rodinnú anamnézu. Relatívne riziko vzniku karcinoidu počas života u pokrvného príbuzného je 3,6 [1].

Klinické prejavy nádoru závisia od jeho primárnej lokalizácie a endokrinnnej aktivity. Tumory lokalizované v respiračnom trakte sa prejavujú kašľom, dušnosťou, spútom môže byť s prímiesou krvi. Prejavy v tráviacom trakte sú dlhú dobu nešpecifické vo forme dyspepsie, neurčitých abdominálnych bolestí, nechutenstva, obštipácie, malabsorpcie, anémie zo strát. Karcinoidy pankreasu, ktoré spôsobujú obštrukciu ductus pancreaticus, sa niekedy prejavujú vo forme pankreatitídy [7]. Pokiaľ nádorové bunky produkujú zvýšené množstvo hormonálne aktívnych látok, ako napr. serotonín, ACTH (adrenokortikotropín), kalcitonín, histamín, gastrín, vazoaktívny intestinálny peptid (VIP), inzulín, a tieto sa dostanú do systémovej cirkulácie, klinický obraz závisí od prevažujúcej hormonálnej nadprodukcie. Flush je prejavom nadprodukcie serotonínu a histamínu, hnačky zvýšeného uvoľňovania serotonínu, VIP a kalcitonínu. Cushingoidný syndróm vzniká pri nadprodukcii ACTH, bronchokonstrikcia účinkom serotonínu, bradykinínu a kalikreínov.

Karcinoidný syndróm sa vyskytuje asi u 10–15 % pacientov [4]. Klasický karcinoidný syndróm tvorí asi 95 % prípadov a prejavuje sa vo forme flushu

(80 %), hnačky (76 %), kardiálneho poškodenia pri fibróze endokardu (40–70 %) [6,11], dušnosťou a astmou (25 %), pelagrou (15 %). Atypický syndróm je menej častý (5 %) a prejavuje sa prolongovaným flushom, lakrimáciou, cefaleou a bronchokonstrikciou [4].

Patogenéza postihnutia srdca nie je doposiaľ celkom jasná. Vylučovanie serotonínu a iných vazoaktívnych látok nádorovými bunkami vedie k poškodeniu endokardu. Zhrubnutie, retrakcia a fixácia chlopni pravého srdca na podklade tvorby fibrotických plakov zapríčiňujúcich regurgitáciu a eventuálne aj pravostranné srdcové zlyhanie je charakteristickým prejavom tzv. karcinoidnej choroby srdca. Serotonín v jej vzniku zohráva dôležitú úlohu. Túto skutočnosť podporuje aj nález rovnakého poškodenia chlopni u pacientov užívajúcich anorektiká ako fenfluramin a dexfenfluramin, alebo antimigreniká ako ergotamín a metylsergid, ktoré účinkujú cez serotonínovú cestu. Dôležitým faktorom je nielen absolútne množstvo serotonínu, ale tiež dĺžka expozície. Účinok serotonínu na endokard je sprostredkovaný serotonínovým receptorom subtypu 1E, ktorý indukuje proliferáciu fibroblastov v štúciach in vitro a bol detekovaný v subendokardiálnych bunkách, kde stimulácia vedie k proliferácii buniek [9,10]. Ďalším faktorom v patogenéze fibrózy je transformujúci rastový faktor TGF- β (transforming growth factor β), ktorý

stimuluje rast a diferenciáciu buniek vrátane fibroblastov. Vo fibrotických plakoch chirurgicky nahradených chlopni u pacientov s karcinoidom bola potvrdená zvýšená expresia TGF- β [4,11]. Najčastejším prejavom poškodenia chlopni je trikuspidálna insuficiencia, pulmonálna insuficiencia a trikuspidálna stenóza. Kardiálne príznaky sa objavujú v pokročilých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné [6]. Až polovica pacientov s karcinoidným syndrómom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie. Náhrada poškodených chlopni signifikantne predlžuje život pacientov [2].

Aj u pacientov s generalizovaným ochorením je potrebné vynaložiť úsilie na zistenie origa. Pri karcinoidoch lokalizovaných v pankrease je prínosnou metódou endosonografia, ktorá zobrazí tumory pankreasu skôr ako CT. Pokiaľ je nádor lokalizovaný v tenkom čreve, máme k dispozícii enteroklýzu čreva alebo kapslovú endoskopiu. Štandardnými vyšetrovacími metódami sú endoskopické vyšetrenie bronchiálneho stromu a tráviaceho traktu, ultrasonografia a CT. Celotelová receptorová scintigrafia – Octreoscan umožňuje nielen lokalizáciu primárneho nádoru a metastáz, ale umožňuje nám aj predpokladať terapeutickú účinnosť liečby analógmi somatostatínu.

Závažnou a často letálnou komplikáciou karcinoidu tenkého čreva môže byť infarcerácia čreva spôsobená či už ťahom tumoru s následnou rotáciou kľučky a omenta alebo ako následok fibrotických zmien vyvolaných účinkom serotonínu. Pokiaľ sa podarí lokalizovať nádor, aj pacient s karcinoidným syndrómom sa na operačný výkon môže pripraviť a riziko per a pooperačnej mortality je podstatne nižšie, ako keď ide o urgentný stav.

Liečba karcinoidu spočíva v chirurgickej resekcii nádoru a zmenšení objemu tumoróznej masy pri metastatickom postihnutí. Chemoterapia je indikovaná len u málo diferencovaných a anaplastických nádorov. V posledných 2 desaťročiach je v popredí biologická liečba interferónom α a analógmi somatostatínu v monoterapii alebo v kombinácii [3,8]. Zo somatostatínových analógov je dostupný oktreotid, ktorý sa aplikuje 2–3krát denne s.c. v dávke od 50 do 500 μ g. U väčšiny pacientov sa uprednostňuje podávanie dlhodobých analógov, akými sú Sandostatin LAR firmy Novartis, ktorý sa aplikuje v dávke 10–30 mg i.m. raz za 28 dní, lanreotid – Somatuline P.R. 30 mg i.m. 1krát za 14 dní, alebo Somatuline Autogel 60 mg 1krát za 28 dní (firma Ipsen Beaufour). Pri zlyhaní medikamentózne liečby do úvahy prichádza lokálna terapia rádiofarmakom ^{131}I -MIBG, ^{111}In -pentetreotid alebo ^{90}Y -DOTA-pentetreotid.

Asociované nádory: je dôležité si uvedomiť, že u pacienta s karcinoidom sa môže nachádzať iný nádor. Pri analyzovaní obdobia rokov 1992–1999 malo až 22,4 % pacientov s karcinoidom zistený ďalší nekarcinoidný nádor [5]. Najvyššie percento asociovaných tumorov sa vyskytovalo pri karcinoidoch tenkého čreva (29 %), najnižší výskyt bol zaznamenaný pri karcinoide rekta (13,1 %), žľazníka (17,6 %), apendixu (18,2 %) a pankreatického karcinoidu (18,8 %).

Záver: karcinoidy sú relatívne zriedkavé nádory. Autori článku Karcinoid prezentujú zaujímavé kazuistiky. Je potrebné oboznamovať širokú lekársku verejnosť s touto problematikou, nakoľko veľa pacientov je dlhodobo vedených pod nesprávnou diagnózou dyspeptického syndrómu, bronchiálnej astmy atď. Aby sme

diagnózu karcinoidu stanovili, musíme na ňu v prvom rade myslieť.

Literatúra

1. Babovic-Vuksanovic D, Constantinou CL, Rubin J et al. Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasm. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1999; 8: 715–719.
2. Connolly HM, Hartzell VS, Mullany JC. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation* 2002; 106(Suppl 1): S1–S6.
3. Frank M, Klaus J, Klose J. Combination therapy with octreotide and alpha interferon. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1381–1387.
4. Kulke M, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 1: 858–868.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
6. Muller JE, Connolly HM, Rubin J et al. Factors associated with progression of carcinoid disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1005–1015.
7. Nagai E, Yamaguchi K, Hashimoto H et al. Carcinoid tumor of the pancreas with obstructive pancreatitis. *Am Coll Gastroenterol* 1992; 87: 361–364.
8. Oberg K. Carcinoid tumours: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 1998; 3: 339–345.
9. Roy A, Brand NJ, Yacoub MH. Expression of 5-hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNA in interstitial cells from human heart valves. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 256–261.
10. Seuwen K, Magnaldo I, Pouyssegur J. Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblast acting through 5-HT_{1E} receptors coupled to a G-protein. *Nature* 1988; 335: 254–256.
11. Zuetenhorst JM, Bonfrer JMGM, Korse CM et al. Carcinoid heart disease. *Cancer* 2003; 97: 1609–1615.

doc. MUDr. Soňa Kiňová, Ph.D.

www.faneba.sk

e-mail: sona.kinova@faneba.sk

Doručeno do redakcie: 25. 5. 2005