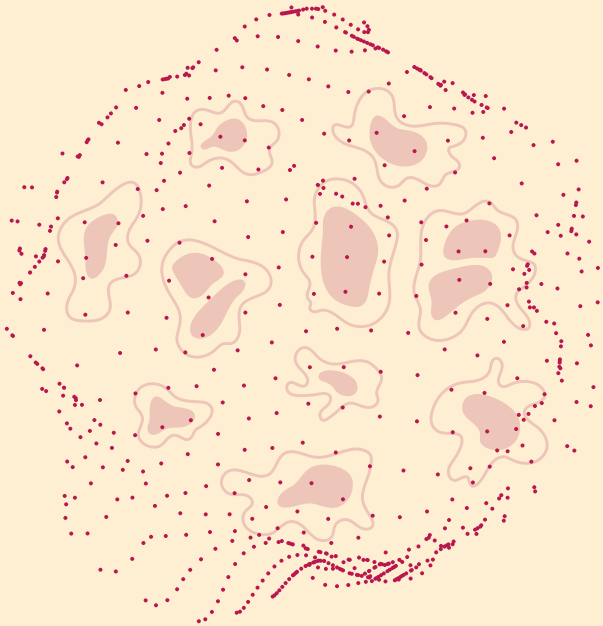

KARCINOIDOVÝ SYNDROM



KARCINOIDOVÝ SYNDROM



ÚVOD

Tento text je určen pro nemocné, kterým byl diagnostikován neuroendokrinní nádor s karcinoidovým syndromem, případně pro ty, kteří trpí nevysvětlitelnými průjmy, záchvaty červenání, a u nichž je na karcinoidový syndrom podezření. Vysvětluje, co je to funkční neuroendokrinní nádor, co je to karcinoidový syndrom, co jej nejčastěji vyvolává, a jaké jsou možnosti diagnostiky a léčby. Rovněž zmiňuje jiné choroby, které mohou příznaky karcinoidového syndromu imitovat.

Co je neuroendokrinní nádor?

Neuroendokrinní systém se společně s nervovým a endokrinním systémem podílí na udržování stálosti vnitřního prostředí organismu (homeostáze). Při maligní (zhoubné) přeměně neuroendokrinních buněk mohou vznikat neuroendokrinní nádory.

Neuroendokrinní nádory vznikají nejčastěji z rozptýlené neuroendokrinní tkáně, která je přítomna prakticky v celém organismu. Nejčastěji je to v oblasti zažívacího traktu (zvl. tenkého střeva a slinivky břišní) a v plicích, ale mohou se vyskytnout i v oblasti močového ústrojí, gynekologických orgánů, prakticky kdekoliv.



Je to skupina nádorů, které se liší nejen místem původu, ale rovněž výrazným rozdílem v maligním (zhoubném) potenciálu a tím, zda neprodukují nebo produkují aktivní biologické látky. Nádory s produkcí aktivních biologických látek, které zároveň vyvolávají specifické příznaky, označujeme jako nádory funkční a můžeme je nazývat podle toho, jakou látku produkují.

Inzulinom produkuje inzulin a působí stavy spojené s nízkou hladinou krevního cukru.

Glukagonom produkuje glukagon a krevní cukr naopak zvyšuje. Bývá rovněž spojen s výskytem úporné vyrážky nereagující na lokální léčbu.

Ostatní typy neuroendokrinních nádorů jsou velmi vzácné.

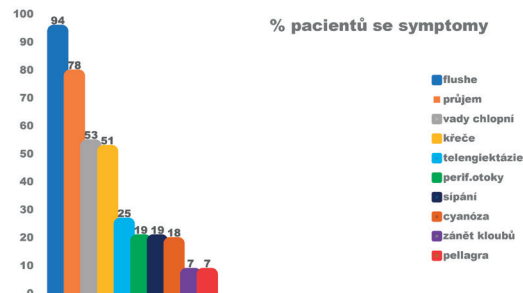
Naopak nejčastěji se setkáváme s nádory, které produkují serotonin a další látky způsobující specifický karcinoidový syndrom. Nazývají se karcinoidy. Nemocný s karcinoidovým syndromem se může objevit v ordinaci praktického lékaře, gastroenterologa, gynekologa, endokrinologa, onkologa, pneumologa i dalších odborností. Bohužel je obvyklé, že cesta ke správné diagnóze trvá mnohdy několik měsíců až let, nezdědka pacienti skončí i u psychiatra. Platí totiž zásada, že ten, kdo na diagnózu karcinoidového syndromu nepomyslí, nemůže ho ani diagnostikovat.

Definice karcinoidového syndromu

Karcinoidový syndrom je soubor typických příznaků vznikajících v důsledku uvolňování hormonálně aktivních látek z neuroendokrinních nádorů. Karcinoidový syndrom může být plně rozvinutý, nebo jen částečný, s vyjádřením jen některých příznaků.

Nejčastěji bývají zastoupeny návaly horka a zčervenání v obličeji a výstřihu, tzv. flushe. Časté jsou i průjmy, škroukání v břiše, bolesti břicha, rozšířené kožní cévky, periferní otoky, dušnost, modrání rtů, pigmentové skvrny a rohovějící místa na kůži a záněty kloubů (artritida). Nejzávažnějším příznakem jsou vazivové změny na srdečních chlopních, které ovlivňují negativně jejich funkci, tzv. karcinoidová srdeční choroba. Frekvence příznaků viz obr. 1.

Obr. 1



adaptováno dle www.endotext.org, Carcinoid Tumors, Vinik A., Hughes M., Feliberti E. et al.

Podmínky vzniku karcinoidového syndromu

Karcinoidový syndrom nejčastěji vzniká v souvislosti s funkčními nádory produkujícími serotonin a lokalizovanými v tenkém střevě, slinivce břišní a plicích. U nádorů zažívacího traktu karcinoidový syndrom v 95 % vznikne až při masivnějším postižení jater metastázami, kdy postižená játra již nedokážou odbourávat hormonálně aktivní látky přicházející z vrátnicového oběhu. V 5 % může vzniknout karcinoidový syndrom i bez postižení jater, pokud jsou aktivní látky vyplavovány přímo do systémové cirkulace, jak je tomu u neuroendokrinních nádorů vaječníků, nebo metastáz neuroendokrinního nádoru do retroperitonea. Přímo do systémové cirkulace bez odbourávání v játrech se dostávají i aktivní látky vytvářené v plicích neuroendokrinních nádorech.

Klinické projevy



Obr. 2 nemocný s chronickým karcinoidovým syndromem: zarudnutí a rozšířené žilky v obličeji a ve výstřihu, jizva na hrudní kosti po operaci trojicípé srdeční chlopně

Nemocní mohou mít typický karcinoidový syndrom, charakterizovaný návaly horka a zčervenání, průjmy, škroukáním, které jsou důsledkem působení serotoninu, kalikreinu, tachykininů a prostaglandinů.

Atypický karcinoidový syndrom je charakterizován prodlouženými (déletrvajícími) návaly horka a zčervenání, bolestmi hlavy, slzením a spasmy (sevřením) průdušek. Je důsledkem produkce 5-hydroxytryptofanu, histaminu

a bioaktivních peptidů a vyskytuje se spíše u neuroendokrinních nádorů plic a brzlíku.

Flushe - návaly horka a zčervenání zvl. v oblasti obličeje a výstřihu způsobuje produkce kalikreinu.

Doslova invalidizující **průjmy** s vodnatou stolicí po každém jídle, s frekvencí až 20x denně, působí serotonin, který zrychluje ve střevě peristaltiku a snižuje zpětné vstřebávání vody. Další příčinou průjmu může být i syndrom krátkého střeva po rozsáhlých nebo opakovaných operačních výkonech a bakteriální přerůstání po operaci v místě přechodu tenkého a tlustého střeva.

Pelagroidní změny na kůži, pigmentace a rohovění vznikají z nedostatku niacinu, vitamínu B3. Jeho nedostatek je důsledkem zvýšené spotřeby tryptofanu pro tvorbu serotoninu a dalších 5-hydroxyindolů.

Vazivové změny na srdečních chlopních, v retroperitoneu a ve střevních závěsech vznikají stimulací fibroblastů (buněk vazivových tkání) serotoninem. Jejich důsledkem je pak karcinoidová srdeční nemoc s nedomykavostí srdečních chlopní. Vazivové změny

v dutině břišní mohou způsobit poruchy pasáže střevem, útlakem cév ischemii (nedokrvení) střeva, vzácněji i útlakem močovodu městnání moči v ledvinách.

Slzení očí způsobuje histamin.

Spasmy (sevření) **průdušek** mohou imitovat průduškové astma.

Vyvolávající příčiny projevů karcinoidového syndromu

Vyvolávajícím momentem projevů karcinoidového syndromu může být fyzická námaha, která vede k většímu prokrvení a vyplavení bioaktivních látek do krevního oběhu, ale často také jen rozčillení a nebo duševní pohnutí, kdy je produkce stimulována nervově. Karcinoidový syndrom se může zhoršit i po některých potravinách, jako je čaj, banány, rajčata, ořechy, kiwi, ananas, některé sýry. Typické je objevení se flushe třeba jen po jediném doušku alkoholu. Syndrom mohou zhoršovat i některé léky, jako např. sympatomimetika. Příznaky se často objeví i při lékařských úkonech, někdy stačí pouhé vyšetření jater pohmatem, trhání zubů, větší riziko představuje

biopsie (odebrání vzorku) z jater, embolizace jaterní, radiofrekvenční ablace jaterních metastáz, resekce jaterní, břišní operace nebo celková anestezie. V těchto případech je nutno předcházet vystupňování příznaků vedoucích až ke vzniku karcinoidové krize vhodnou premedikací (léčebnou přípravou). Projevy karcinoidového syndromu se horší i při horečce a infekčním onemocnění. Rady pacientům uvádí tabulka č.1.

 	
JÍDLO 	Rozdělte si denní příjem jídla do menších porcí. Vyhýbejte se čokoládě, kofei-nu, aromatickým potravinám a ovoci. Vedťe si poznámky o jídle a příznacích.
STRES a EMOCE 	Vyhýbejte se stresovým situacím Najděte si činnosti, které vám od stresu ulevují.
TĚLESNÁ AKTIVITA 	Poradťe se s lékařem, začněte pomalu, sledujte své obtíže.
ALKOHOL 	Omezte alkohol, případně úplně vynechte jeho konzumaci.
LÉKY 	Vyvarujte se léků obsahujících noradrenalin (norepinefrin) a adrenalin (epinefrin), které se vyskytují např. v lécích na alergie a nachlazení.

Tabulka č. 1

Diferenciální diagnostika karcinoidového syndromu

V diferenciální diagnóze průjmů může jít o funkční střevní poruchy (tzv. dráždivý tračník), potravinové alergie, nebo zvýšenou činnost štítné žlázy. Flushe je nutno odlišit zejména od klimakterických návalů, neurózy a úzkostných atak. Spasmy (sevření) průdušek mohou být při průduškovém astmatu, artritidě (zánětlivost kloubů) a otoky mohou být projevem řady dalších onemocnění, která je nutno vyloučit.

Laboratorní diagnostika

Nejdéle známým vyšetřením je stanovení hladiny kyseliny hydroxyindolactové, která je metabolitem serotoninu, v moči sbírané za 24 hodin po tří denní speciální dietě. Je však zatíženo častými chybami, jednak v dodržování diety před sběrem samotným a chybami v technice sběru.

Dieta a opatření při sběru moči na 5 HIAA – kyselinu hydroxyindolactovou

4 dny před sběrem a během sběru moče	vyloučit ze stravy banány, ananas, avokádo, kiwi, červené blumy, rajčata, čokoládu a ořechy, kávu a potraviny s kofeinem, kakao, silný čaj, sýry, citrusy, bylinkové čaje a ovocné šťávy
3 dny před sběrem	Po poradě s lékařem-pouze je-li to možné!! vysadit léky – alfa-metyldopa, antibiotika, inhibitory MAO, L-DOPA léky, salicyláty, benzodiazepiny

Daleko přesnější je vyšetření markeru chromograninu A (CgA) z odběru periferní krve. Výše hladiny markeru koreluje s rozsahem onemocnění. Není však markerem specifickým, může být falešně pozitivní při srdečním a ledvinové nedostatečnosti, nejčastěji ale bývá jeho falešná pozitivita zachycena při užívání léků snižujících kyselost žaludeční šťávy, tzv. inhibitorů protonové pumpy, které je dnes hromadně rozšířeno (např. omeprazol, pantoprazol, laseprazol). Před odběrem tohoto biomarkeru je třeba tyto léky alespoň na 3 týdny vysadit, v případě nutnosti je lze nahradit tzv. H2 inhibitory, které výsledek vyšetření neovlivňují (famotidin).

Neuron specifická enoláza (NSE) není pro karcinoid vhodným markerem, bývá zvýšena spíše u hůře diferencovaných nádorů.

Vyšetření serotoninu v trombocytech (krevních destičkách) je sice možné, ale v klinické praxi se často nepoužívá.

Užitečným ukazatelem karcinoidové srdeční nemoci je „pro brain natriuretid peptid“ (NTproBNP), běžně používaný v diagnostice srdečního selhání.

Zobrazovací metody

Základní zobrazovací metodou je třífázové CT (počítačová tomografie). Dobře diferencované neuroendokrinní nádory jsou bohatě cévně zásobeny a proto se typicky zobrazují v arteriální (tepenné) fázi vyšetření.

Specifickou vlastností dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů je přítomnost somatostatinových receptorů na buněčné membráně. Jejich zobrazení využívá v diagnostice nukleární medicína podáváním radioizotopu navázaného na nosič, který se na tyto receptory váže. Jde o vyšetření OctreoScan, Tectrotyd, nebo nejmodernější Somakit, což je metoda kombinovaná s PET/CT (pozitronová emisní tomografie). Klasické FDG PET/CT s glukózou

bývá u dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů falešně negativní.

Všechna radioizotopová vyšetření zobrazující buňky se somatostatinovými receptory nás informují nejen o rozsahu choroby, ale jsou i ukazatelem odpovědi na léčbu analogy somatostatinu.

Nukleární magnetická rezonance se hodí zejména k detekci jaterních metastáz.

Endosonografické vyšetření s případnou biopsií se uplatňuje u neuroendokrinních nádorů pankreatu.

Ke sledování efektu léčby je nejlepší CT, radioizotopové metody opakujeme jen při zásadních změnách terapie.

Terapie karcinoidového syndromu

Zásadní roli v terapii karcinoidového syndromu, zejména v případě neoperabilního metastatického onemocnění, hrají již od 90. let minulého století analogy somatostatinu. Od té doby byla analoga využívána zejména pro potlačení produkce hormonů nádorem. Průkaz jejich působení ve smyslu potlačení růstu nádoru prokázaly klinické studie až ve století jedenadvacátém a rozšířily tím jejich indikaci i na nefunkční neuroendokrinní nádory.

Analoga somatostatinu

Somatostatin je přirozený antagonistu hormonu uvolňujícího růstový hormon, odtud pochází i jeho název. Je přirozeným vnitřním tlumičem žlázové a endokrinní sekrece. Jeho efekt v cílových buňkách je zprostředkován somatostatinovými receptory, na které se váže.

Synteticky vyrobený somatostatin je identický s přírodním hormonem. Jak přirozený, tak syntetický somatostatin, má eliminační poločas pouze 1-3 minuty, což limituje jeho terapeutické využití pouze na podávání v kontinuální nitrožilní infuzi. Z těchto praktických důvodů je podávání kontinuální infuze obvykle používáno jen při prevenci nebo terapii karcinoidové krize.

Proto byla vyvinuta syntetická analoga somatostatinu oktreotid a lanreotid. Obě léčiva mají depotní formu v podobě injekcí, které je možno aplikovat 1x za 4 týdny. Depotní oktreotid dosáhne účinné hladiny za 14 dní po první podání, lanreotid za 24 hodin. Dále je k dispozici oktreotid s okamžitým uvolňováním, který je možno podávat ve formě podkožních injekcí. Hodí se jako záchranná léčba při nedostačujícím efektu dlouhodobě působících analog na projevy karcinoidového syndromu. Je možné ho k dlouhodobým analogům přidávat příležitostně nebo systematicky až

v dávce 3x0,2 mg podkožně. Dále, podobně jako je tomu u somatostatinu, lze oktreotid s okamžitým uvolňováním podávat v kontinuální nitrožilní infuzi v prevenci a terapii karcinoidové krize.

Efekt zlepšení nebo úplný ústup příznaků karcinoidového syndromu je u obou přípravků srovnatelný, lanreotid se v domácích podmínkách snadněji aplikuje. Terapie analogy somatostatinu by měla začít co nejdříve, aby se zabránilo vzniku karcinoidové srdeční nemoci a mezenterické retroperitoneální fibrózy (tvorba a ukládání vaziva).

Další možnosti terapie karcinoidového syndromu

Projevy karcinoidového syndromu zmírňuje i přidání interferonu alfa v dávkách 3-5 mil. IU 3x týdně s.c. k analogu somatostatinu.

I když zlepšení karcinoidového syndromu nebylo primárním cílem studií s everolimem, zdá se, že tato cílená biologická terapie ve formě tablet rovněž symptomatologii zlepšuje.

Telotristát ethyl ve formě tablet zabraňuje přeměně tryptofanu na serotonin a tím snižuje jeho hladinu. Je indikován v dávce 3x 250mg u nemocných s karcinoidovým syndromem, který není dostatečně kompenzován analogy somatostatinu. Nástup účinku ve smyslu snížení počtu stolic je však pomalejší a na vyhodnocení efektu je čas 2 měsíce.

Efekt přináší i zmenšení objemu funkční tkáně, a tím i hormonální produkce, ať už chirurgickým odstraněním části nádoru (debulkingem) nebo lokálně ablativními metodami jako je radiofrekvenční ablace nádoru. (RFA).

I při postižení obou jaterních laloků mnohočetnými metastázami je možné provést postupně pravo a levostrannou embolizaci (zablokování cév) větve a. hepatica, buď prostou (TAE), nebo s aplikací chemoterapie, nejčastěji doxorubicinu (TACE).

Embolizace s radioaktivními částicemi (SIRT) se provádí jen na některých pracovištích a je finančně nákladná.

Symptomatologii výrazně zlepšuje i peptidová radioreceptorová terapie (PRRT). Spočívá v nitrožilní aplikaci radiofarmaka tvořeného radioaktivním izotopem a nosičem, který se váže na somatostatinové receptory. Dochází potom k selektivnímu ozáření nádorových buněk. Tato léčba se zatím podává ve FN Motol a FN Olomouc. K podání je nutná cca 5 denní hospitalizace na oddělení nukleární medicíny. Podání se opakuje 4x po dvou měsících.

Při všech invazivních výkonech je nutno u nemocných s karcinoidovým syndromem dbát na prevenci vzniku karcinoidové krize prostřednictvím nitrožilního podání kontinuální infuze oktreotidu či somatostatinu před, v průběhu a po výkonu.

Symptomaticky lze zlepšit průjem codeinem, loperamidem, opiáty. Někdy je po operaci přechodu tenkého a tlustého střeva (ileocékální resekce) příčinou průjmu bakteriální přerůstání, které řešíme antibiotiky.

Závěr

K úspěšnému zvládnutí karcinoidového syndromu je třeba, aby nemocný byl léčen na pracovišti, které má s touto problematikou dostatek zkušeností a kde se o něj bude starat multidisciplinární tým se všemi potřebnými odborníky (onkolog, radiolog, gastroenterolog nebo pneumolog, kardiolog, chirurg, odborník z nukleární medicíny).

Autorkami textu této brožury jsou MUDr. Eva Sedláčková, MBA a MUDr. Jaroslava Barkmanová z Onkologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Brožura vznikla za podpory firmy Ipsen Pharma, s.r.o.

