

## Karcinoidni sindrom Carcinoid syndrome

Mičo Božić, dr.med.<sup>1,2</sup>, doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

Karcinoidni sindrom nastane zaradi ektopičnega izločanja serotonina in drugih biogenih aminov ter peptidnih hormonov iz neuroendokrinih tumorjev. Kaže se z značilno klinično sliko, tj. epizodami diareje, rdečice oz. oblivanja in bronhospazma. Stresorji kot so anestezija ali operativni posegi lahko sprožijo potencialno življenje ogrožajočo karcinoidno krizo. Od 20-40 % bolnikov s karcinoidnim sindromom razvije karcinoidno srčno bolezen, ki se kaže predvsem z okvarami srčnih zaklopk desne strani srca. V sklopu diagnostike neuroendokrinih tumorjev uporabljamo slikovne in nuklearnomedicinske preiskave, določanje 5-hidroksiindolacetne kisline v 24-urnem urinu pa je zelo senzitivna in specifična preiskava za odkrivanje karcinoidnega sindroma. Pri presejanju na karcinoidno srčno bolezen uporabljamo določanje plazemske koncentracije NT-proBNP. Simptomatsko zdravljenje karcinoidnega sindroma pričnemo z dolgodelujočimi analogi somatostatina (oktreotid, lanreotid). Ob slabo obvladani boleznih lahko uporabimo še telotristat ali interferon  $\alpha$  kot tudi terapijo z radiooznačenimi analogi somatostatina ali zmanjševanje bremena boleznih v jetrih s kirurgijo oz. lokalnimi ablativnimi metodami. Zdravljenje karcinoidne srčne boleznih vključuje obvladovanje srčnega popuščanja in kirurško menjavo okvarjenih srčnih zaklopk.

**Ključne besede:** neuroendokrini tumor, karcinoidni sindrom, karcinoidna srčna bolezen, sistemsko zdravljenje, analogi somatostatina, telotristat.

### Abstract

Carcinoid syndrome is caused by ectopic secretion of serotonin and other biogenic amines and peptide hormones from neuroendocrine tumors. It manifests itself with a typical clinical picture, i.e. episodes of diarrhea, flushing or flushing and bronchospasm. Stressors such as anesthesia or surgery can trigger a potentially life-threatening carcinoid crisis. From 20-40% of patients with carcinoid syndrome develop carcinoid heart disease, which is mainly manifested by defects of the heart valves of the right side of the heart. As part of the diagnosis of neuroendocrine tumors, we use imaging and nuclear medicine tests, and the determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in 24-hour urine is a very sensitive and specific test for the detection of carcinoid syndrome. When screening for carcinoid heart disease, we use determination of the plasma concentration of NT-proBNP. Symptomatic treatment of carcinoid syndrome begins with long-acting somatostatin analogues (octreotide, lanreotide). If the disease is poorly controlled, we can also use telotristat or interferon  $\alpha$ , as well as therapy with radiolabeled somatostatin analogues or reducing the burden of the disease in the liver with surgery or local ablative methods. Treatment of carcinoid heart disease includes management of heart failure and surgical replacement of defective heart valves.

**Key words:** neuroendocrine tumor, carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, systemic treatment, somatostatin analogues, telotristat.

### 1. Uvod

Neuroendokrine neoplazme izvirajo iz celic difuznega neuroendokrinega sistema, za katere je značilna prisotnost sekretornih granul, ki skladiščijo različne biogene amine in peptide hormone. Te neoplazme lahko nastanejo v različnih organskih sistemih, najpogosteje v prebavilih in dihalih. V preteklosti se je za neuroendokrine neoplazme na splošno uporabljal izraz karcinoid, slednji v sodobni rabi označuje predvsem neuroendokrine neoplazme, ki nastanejo v pljučih ali timusu. Neuroendokrine neoplazme v gastrointestinalnem traktu in pankreasu po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije, glede na njihovo stopnjo diferenciranosti in proliferacijski oz. Ki-67 indeks, delimo na neuroendokrine tumorje (NET) in neuroendokrine karcinome. NET lahko prekomerno izločajo biogene amine in peptidne hormone

ter tako povzročajo različne klinične simptome in znake. Takšne NET opredelimo kot funkcionalne, najpogostejši klinični sindrom, ki je posledica ektopičnega izločanja iz NET pa je karcinoidni sindrom. Vzrok slednjega je prekomerno izločanje serotonina in nekaterih drugih biogenih aminov in peptidnih hormonov kot so: prostaglandini, tahikinini, gastrointestinalni peptidi ipd. Karcinoidni sindrom se manifestira zlasti pri bolnikih z metastazami v jetrih, ko se omenjene izločene snovi izognejo metabolizmu v jetrih in vstopijo v sistemski krvni obtok.

## 2. Simptomi

Tipična klinična slika karcinoidnega sindroma se kaže z epizodami diareje in rdečice oz. obilvanja, ki se pojavlja predvsem na obrazu, vratu in zgornjem delu trupa; prisotni so lahko tudi drugi simptomi in znaki kot so potenje, dispneja in bronhospazem ter bolečine v trebuhu. Opisane težave se lahko pojavijo spontano, sproži pa jih lahko tudi uživanje alkohola, začinjene hrane ali izdelkov, ki vsebujejo večjo količino tiramina. Stresorji kot so splošna anestezija ali operativni posegi lahko povzročijo nastanek karcinoidne krize, ki je življenje ogrožajoče stanje in za katero je značilno intenziviranje klinične slike s pojavom zmedenosti, motenj zavesti, hipotenzije in hemodinamske nestabilnosti. Pri 20-40 % bolnikov s karcinoidnim sindromom se razvije karcinoidna srčna bolezen, ki je posledica fibroze endokarda oz. srčnih zaklopk. Najpogostejša okvara v sklopu karcinoidne srčne bolezni je trikuspidalna regurgitacija.

## 3. Diagnoza

Ob radioloških in nuklearnomedicinskih preiskavah, ki se uporabljajo v diagnostiki NET (scintigrafija z oktreetidom, označenim z indijem-111, galij-68-DOTATATE PET/CT), ima pri ugotavljanju karcinoidnega sindroma pomembno vlogo tudi določanje količine 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v 24-urnem urinu. Določanje 5-HIAA, ki je metabolit serotonina, ima več kot 90 % senzitivnost in specifičnost za odkrivanje karcinoidnega sindroma. Za presejanje na karcinoidno srčno bolezen uporabljamo določanje plazemske koncentracije NT-proBNP. Asimptomatski bolniki s povečano koncentracijo NT-proBNP (>260 pg/ml) in bolniki s simptomatiko srčnega popuščanja potrebujejo ehokardiografijo, ki je ključna metoda za postavitve diagnoze.

## 4. Zdravljenje

Simptomatsko zdravljenje karcinoidnega sindroma pri NET, ki izražajo somatostatinske receptorje, pričnemo z analogi somatostatina (SSA), kot sta oktreetid in lanreotid, v obliki dolgodelujočih pripravkov. Pri nezadovoljivo obvladani bolezni lahko povečamo odmerek SSA oz. dodatno uvedemo telotristat ali interferon  $\alpha$ . Telotristat je zaviralec encima triptofan hidroksilaza, ki je ključen za sintezo serotonina. Dve klinični študiji faze 3 (TELESTAR in TELECAST) sta potrdili, da uporaba telotristata ob SSA pri bolnikih s karcinoidnim sindromom zmanjša frekvenco diareje in količino 5-HIAA v 24-urnem urinu, nima pa vpliva na druge simptome in znake. V zdravljenju bolnikov s progresivno boleznijo pridobiva vedno bolj pomembno vlogo tudi terapija z radiooznačenimi SSA (angl. *Peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT), ki prav tako vpliva izključno na diarejo. Pri bolnikih z velikim bremenom bolezni v jetrih lahko za blažitev simptomatike uporabimo tudi citoreduktivno kirurgijo ali lokalne ablativne metode kot sta radiofrekvenčna ablacija in (kemo-)embolizacija jetrnih zasevkov. Za preprečevanje karcinoidne krize med operativnimi posegi je priporočena kontinuirana perioperativna infuzija oktreetida. Zdravljenje karcinoidne srčne bolezni vključuje farmakoterapijo srčnega popuščanja, pri napredovali oz. simptomatski okvari srčnih zaklopk pa je pri bolnikih s pričakovanim preživetjem > 12 mesecev najučinkovitejša metoda kirurška zamenjava okvarjenih srčnih zaklopk.

## Literatura

- Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):471-487. doi: 10.3322/caac.21493.

- Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP, Dreyfus G, Pellikka PA, Toumpanakis C. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(10):1288-1304. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030.
- Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):22-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000376.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A, ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.