



# Karcinoid sindrom kod neuroendokrinih tumora (NET) - kako ga prepoznati

Bjelović Miloš  
Centar za hirurgiju jednjaka, Klinika za digestivnu hirurgiju -  
Prva hirurška, Klinički Centar Srbije u Beogradu  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**rezime** Neuroendokrini tumori (NET), su solidni potencijalno maligni tumori, koji vode poreklo od difuznog neuroendokrinog sistema. Mogu se naći u brojnim organima, ali najčešće u plućima, tankom crevu (teško dostupnom za dijagnostiku) i rektumu. Razvijaju se sporo, klinička slika je nespecifična, zbog čega je dijagnoza teška i često se postavlja tek u fazi metastatske bolesti. Na sreću, danas nam na raspolaganju stoji potentna terapijska opcija efikasna čak i u metastatskoj fazi bolesti, kojom se bolest može adekvatno kontrolisati, kroz dugi vremenski period. Klinička slika nastaje kombinovanjem simptoma lokalnog tumorskog rasta i paraneoplastičnog sindroma. Sekretorno aktivni tumori proizvode hormone i peptide koji mogu prouzrokovati različite kliničke sindrome. Najčešći klinički sindrom kod pacijenata sa NET, je karcinoid sindrom. On se veoma često pogrešno interpretira, jer su njegovi simptomi udruženi sa mnogo češćim oboljenjima i stanjima. Simptomi su nespecifični: valunzi (flašing), dijareja, abdominalni bol, bolest desnog srca, bronhokonstrikcije... i diferencijalna dijagnoza nije laka ukoliko se ne misli na NET. Rana dijagnoza i lečenje imaju veliki uticaj na ishod lečenja pacijenata. Potrebno je da bolje razumemo znake i simptome karcinoid sindroma, kako bi ga diferencijalno dijagnostički lakše razlikovali od drugih gastrointestinalnih bolesti i ubrzali postavljanje dijagnoze.

Ključne reči: neuroendokrini tumori, karcinoid sindrom, flashing, srčana bolest

## UVOD

Neuroendokrini tumori (NET), su solidni potencijalno maligni tumori, koji vode poreklo od difuznog neuroendokrinog sistema. Mogu se naći u brojnim organima, ali najčešće u plućima, tankom crevu (teško dostupnom za dijagnostiku) i rektumu (Tabela 1.), . Razvijaju se sporo, klinička slika je nespecifična, zbog čega je dijag-

noza teška i često se postavlja tek u fazi metastatske bolesti. Na sreću, danas nam na raspolaganju stoji potentna terapijska opcija efikasna čak i u metastatskoj fazi bolesti, kojom se bolest može adekvatno kontrolisati, kroz dugi vremenski period.

## NET kao klinički problem

Prema podacima iz literature incidenca NET je porasla 5 puta u poslednjih 30 godina<sup>5</sup>. Bez obzira što su nejasni razlozi koji dovode do porasta incidence, tendencija rasta se nastavlja. Na povećanje incidence nesumnjivo utiče i napredak u dijagnostici, ali i podizanje svesti lekara o značaju rane dijagnostike i adekvatnog lečenja ovog tumora. Prevalenca ovih tumora veća je od prevalencije karcinoma pankreasa i želuca zajedno. Visoka prevalencija uzrokovana je indolentnim kliničkim tokom bolesti, ali i efikasnim novim terapijskim mogućnostima.

Prosečna starost pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze varira od 50-70 godina.

Neuroendokrini tumori se mogu podeliti u 2 grupe: pankreasne neuroendokrine tumore i druge NET koji se mogu naći u gastrointestinalnom traktu (67.5%) i bronhijalnom stablu i plućima (25.3%)<sup>2</sup>.

Najčešće lokalizacije u gastrointestinalnom traktu su: tanko crevo, rektum i želudac. Klasifikuju se prema embriološkom poreklu, histološkom tipu i stadijumu bolesti.

Klinička slika nastaje kombinovanjem simptoma lokalnog tumorskog rasta i paraneoplastičnog sindroma. Sekretorno aktivni tumori proizvode hormone i peptide koji mogu prouzrokovati različite kliničke sindrome.

Najčešći klinički sindrom kod pacijenata sa NET, je karcinoid sindrom. On se veoma često pogrešno interpretira, jer su njegovi simptomi udruženi sa mnogo češćim oboljenjima i stanjima. Rana dijagnoza i lečenje imaju veliki uticaj na ishod lečenja pacijenata. Potrebno je da bolje razumemo znake i simptome karcinoid sindroma, kako bi ga diferencijalno dijagnostički lakše razlikovali od drugih gastrointestinalnih bolesti i ubrzali postavljanje dijagnoze.

Postavljanje dijagnoze NET je teško, zato što mogu godinama biti asimptomatski, a kada se simptomi pojave često se pripisuju drugim mnogo češćim oboljenjima. Simptomi su nespecifični: valunzi (flašing), dijareja, abdominalni bol, srčana bolest, bronhokonstrikcije... i diferencijalna dijagnoza nije laka ukoliko ne mislite na NET7. Dijagnoza NET se obično postavlja 5-7 godina od početka simptoma i to najčešće u metastatskoj fazi bolesti. Samo 50% pacijenata sa NET, u trenutku postavljanja dijagnoze, ima lokalizovanu bolest, 23% ima regionalne metastaze, a 27% ima udaljene metastaze. Najčešće metastaziraju NET lokalizovani u jejunumu i ileumu, jer su teško dostupni dijagnostici i ranom otkrivanju. Tipična je klinička slika pacijenta sa hepatomegalijom i metastatskim promenama, a relativno očuvanog opšteg stanja. Relativno dobro opšte stanje pacijenata održava se kroz dugi vremenski period zbog činjenice da su NET tumori sa indolentnim tokom. Pacijent ipak progresivno propada, što se manifestuje gubitkom telesne težine, gubitkom apetita, anemijom...

Prognoza bolesti zavisi od histološkog tipa i stadijuma bolesti. Slabo diferentovani tumori sa udaljenim metastazama imaju slabiju prognozu i stopu 5 godišnjeg preživljavanja od samo 35%<sup>6</sup>. Mortalitet nastaje zbog hepatičke ili srčane insuficijencije ili je posledica primarnog rasta tumora.

Petogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću je 79%.

Važno je istaći da su NET solidni tumori sa varijabilnim karakteristikama i prognozom, da lečenje treba prepustiti specijalistima koji imaju iskustvo u ovoj oblasti i da rana dijagnoza i lečenje značajno poboljšavaju prognozu bolesti. U dijagnostici dostupne endoskopske i imidžing metode (EHO, CT, PET, NMR, SRI) imaju ograničenja, jer je često teško vizuelizovati mali primarni tumor i metastaze u ranoj fazi metastatske bolesti<sup>12</sup>. Endoskopski, NET se vide kao subepitelna lezija, a za procenu dubine invazije zida neophodan je pregled endoskopskim ultrazvukom (EUS). Kad god je moguće, potrebno je uzeti endoskopsku biopsiju ili ukloniti promena u celini i material poslati na PH verifikaciju.

#### KARCINOID SINDROM

Najčešći klinički sindrom udružen sa NET je karcinoid sindrom i javlja se kod 8-35% pacijenata<sup>10</sup>. Češće se javlja kod NET jejunuma, ileuma i rektuma, koji su najčešći i često metastaziraju. Karcinoid sindrom nastaje kao posledica delovanja biogenih amina i hormona (serotonin, histamin, dopamin, prostaglandini, substanca P..), kod sekretornih NET<sup>11</sup>. U premetastatskoj fazi bolesti ove supstance se metabolisu u jetri, pa ne uzrokuju kliničke manifestacije. U metastatskoj fazi bolesti, ove supstance dospevaju u sistemsku cirkulaciju i prouzrokuju različite nespecifične simptome<sup>11</sup>. Najčešći simptomi kod pacijenata sa karcinoid sindromom su valunzi (flašing), dijareja, abdominalni bol i srčana slabost prouzrokovana disfunkcijom valvula desnog srca. Dijagnoza karcinoid sindroma predstavlja izazov, zato što su simptomi nespecifični, javljaju se povremeno i lakše se povezuju sa drugim gastrointestinalnim stanjima i bolestima, koje su mnogo češće. To su

TABELA 1

#### UČESTALOST NET DIGESTIVNE CEVI PO ANATOMSKOJ LOKALIZACIJI

Lokalizacija	Relativna učestalost
Pluća	27%
Timus	0.4%
Želudac	6%
Duodenum	3.8%
Jejunum i ileum	13.4%
Cekum	3.2%
Apendiks	3%
Kolon	4%
Rektum	17.2%
Pankreas	6.4%
Jetra	0.8%
Drugo/nepoznato	14.8%

obično iritabilni kolon, inflamatorne bolesti creva, intolerancija na hranu, hronični pankreatitis, psihijatrijski poremećaji/oboljenja ili drugi karcinomi digestivnog trakta<sup>13</sup>. Pažljivom anamnezom mogu se otkriti suptilne razlike u načinu na koji se ovi simptomi javljaju kod NET, u odnosu na druga učestalija oboljenja, a posmatranjem pacijenta "kao celine", može se doći do ispravne dijagnoze.

Neki NET se mogu otkriti slučajno, prilikom apendektomije ili skrining kolonoskopija<sup>5</sup>. Stoga se nameće neophodnost histološke verifikacije svakog uklonjenog apendiksa, ali i biopsija ili eventualno uklanjanje u celini svake suspektne lezije u crevu tokom endoskopske dijagnostike.

#### DIJAREJA

Hronična dijareja je prisutna kod 80% pacijenata sa karcinoid sindromom<sup>12</sup>. Pažljivo uzeti anamnestički podaci i prisustvo drugih simptoma kao što je flašing, mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. Dijareja traje bar 4 nedelje, stolice su vodenaste, bez primesa krvi i posledica su pojačanog motiliteta i hipersekrecije serotonina. Pasaža hrane je ubrzana prosečno 2 puta, a pražnjenje proksimalnog kolona i do 6 puta<sup>14</sup>. Tipično je da se javlja i noću, da se ne smanjuje sa gladovanjem i daje nepotpun odgovor na primenu antidijaroika<sup>15</sup>. Obično nije praćena opstipacijom, a stres nema uticaja na učestalost i pojavu simptoma. Kod iritabilnog kolona dijareja se ne javlja noću, gladovanje i primena lekova je smanjuju, pogoršava se u uslovima stresa i može biti praćena opstipacijom. Inflamatorne bolesti creva obično su praćene pojavom krvi u stolici, noćnim dijarejama i tenezmima (lažni pozivi na stolicu). Stres često pogoršava, a gladovanje smanjuje tegobe.

### ABBOMINALNI BOL

Abdominalni bol prisutan je kod 40-51% pacijenata sa karcinoid sindromom<sup>11</sup>. Obično je hroničan, grčevit ili tup, javlja se povremeno, ali ga pacijenti veoma različito opisuju. Teško se razlikuje od abdominalnih bolova drugog porekla. Pacijenti ga češće opisuju kao iritirajući bol ili koliko udruženu sa dijarejom, i tipično je da ne prolazi sa defekacijom<sup>16</sup>. Abdominalni bol sličnih karakteristika javlja se i kod inflamatornih bolesti creva. Kod iritabilnog kolona bol je praćen grčevima i nadimanjem i tegobe se smanjuju posle defekacije.

### FLAŠING

Valunzi ili flašing, javljaju se kod preko 90% pacijenata sa karcinoid sindromom<sup>16</sup>. Ne zna se tačan uzrok, ali mogu biti povezani sa povišenim nivoom supstance P. Kod karcinoid sindroma flašing je suv (bez pojačane perspiracije/znojenja), boja je ružičasto-crvena i zahvata lice, vrat i torzo. Intenzitet crvenila opada ka periferiji i pogoršava se prilikom unosa određenih namirnica, alkohola, stresa, naglašenih emocija ili u toku fizičke aktivnosti<sup>17</sup>. Može se javiti više puta na dan i trajati do 30 min., a može biti praćen i palpitacijama, hipotenzijom i bronhokonstrikcijom. Flašing kod atipičnog karcinoid sindroma je lividan, traje duže, javlja se i na udovima, a nema "okidače". Kod žena ih je teško razlikovati od flašinga u menopauzi. U menopauzi, flašing se javlja češće, kraće traje, praćen je perspiracijom i potenciraju ga stres, alkohol i uzimanje toplih napitaka<sup>18</sup>.

### SRČANA BOLEST

Srčana bolest u okviru karcinoid sindroma ima visoku prevalencu i ozbiljne posledice<sup>19</sup>. Ona je razlog za 50% smrtnih ishoda kod ovih pacijenata. Razvija se u kasnoj fazi bolesti i to na desnom srcu, predominantno srčanim zaliscima. Dugogodišnji uticaj povišenog nivoa serotonina i drugih vazoaktivnih supstanci, dovodi do fibroze endokarda, trikuspidnog i pulmonalnog zalistka, sa posledičnom insuficijencijom (stenozom i/ili regurgitacijom)<sup>20</sup>. Kliničke studije su pokazale da povišen nivo 5-HIAA, može biti znak srčane bolesti kod pacijenata sa karcinoid sindromom. Uz medikamentnu terapiju, pribegava se i zameni srčanih zalistaka.

Ono što treba zapamtiti, jer ima diferencijalno dijagnostički značaj, je da kod karcinoid sindroma oboljenje po pravilu zahvata desno srce. Izuzetak su NET pluća, kod kojih u pojedinačnim slučajevima može biti zahvaćeno i levo srce.

### DRUGI SIMPTOMI

Manje česti simptomi koji prate karcinoid sindrom su: bronhospazam obično udružen sa flašingom (udruženost sa flašingom ima diferencijalno dijagnostički značaj), vizing (19%), promene na koži (teleangiectazije 25%, cijanoza 18%, pelagra 7%) i periferni edemi (19%)<sup>16,12,18,21</sup>. Bez obzira što su simptomi karcinoidnog sindroma najčešće vezani za digestivni trakt, srce i promene na koži, ipak

se čak 17% pacijenata vodi pod različitim psihijatrijskim dijagnozama<sup>22</sup>. Pacijenti obično imaju obimnu medicinsku dokumentaciju i demoralisani su neuspešnim lečenjem, ali je tipično da ne odustaju, jer osećaju da imaju potencijalno ozbiljan zdravstveni problem.

### DIJAGNOZA

Kada postoji sumnja na NET udružen sa karcinoid sindromom, u postavljanju dijagnoze mogu pomoći imidžing metode, patohistološki nalaz posle biopsije ili uklanjanja pseudopolipoidne lezije i biohemijski markeri. Obično se očekuje povišen nivo Hromogranina A (CgA) u krvi i 5-hidroksiindoleacetične kiseline (5-HIAA) u 24-h urinu<sup>8</sup>. Hromogranin A je zbog svoje senzitivnosti i visoke specifičnosti najkorisniji biohemijski marker za NET. U dijagnostici NET signifikantno je povećanje vrednosti CgA dva i više puta u odnosu na referentnu vrednost. Kod inflamatornih bolesti creva, produžene upotrebe inhibitora protonske pumpe, renalne ili hepatične insuficijencije, takodje može biti povišen nivo CgA. Što se tiče 5-HIAA, on ima manju senzitivnost u dijagnozi NET sa karcinoid sindromom (posebno za NET donjeg dela digestivne cevi) i pre uzimanju uzorka mora se isključiti uzimanje hrane bogate serotoninom (banane, paradajz, šljive, ananas..). Ako se na osnovu kliničke slike i biohemijskih analiza posumnja na NET često je primarni tumor teško lokalizovati. Zbog svega ovoga jako je važan holistički pristup pacijentu. Biohemijski markeri (na prvom mestu hromogranin A) i imidžing metode nam mogu olakšati postavljanje dijagnoze, ali u svakom slučaju moramo misliti na NET i uzeti u obzir da to nisu tako retki tumori kako se smatra. Treba obratiti pažnju na "profil" pacijenta obolelog od NET. Pacijent je najčešće starosti 50-70 godina i ima simptome tokom nekoliko meseci ili čak godina. To se delimično poklapa sa profilom pacijenata obolelih od karcinoma ili iritabilnog kolona, ali sa sledećim bitnim razlikama: početak simptoma kod iritabilnog kolona je pre četrdesete godine i simptomi uglavnom traju godinama ili čak decenijama. Kod pacijenta sa karcinomom tegobe obično počinju posle četrdesete godine, ali traju kraće jer bolest mnogo brže progredira nego NET.

Ne treba zaboraviti da pacijent oboleo od NET ipak progresivno propada, ma koliko sporo to bilo, za razliku od pacijenata sa iritabilnim kolonom, koji se takodje često obraćaju lekaru, ali bez značajnije promena u opštem stanju.

### ZAKLJUČAK

Najčešći klinički sindrom kod pacijenata sa NET, je karcinoid sindrom. On se veoma često pogrešno interpretira, jer su njegovi simptomi udruženi sa mnogo češćim oboljenjima i stanjima. Rana dijagnoza i lečenje imaju veliki uticaj na ishod lečenja pacijenata.

Postavljanje dijagnoze NET je teško, zato što mogu godinama biti asimptomatski, a kada se simptomi pojave često se pripisuju drugim mnogo češćim oboljenjima. Simptomi su nespecifični: valunzi (flašing), dijareja, abdominalni bol, bolest desnog srca, bronhokonstrikcije... i diferencijalna dijagnoza nije laka ukoliko se ne misli na NET.

Postoji izreka da: "...kada čujemo topot kopita obično pomislimo na konja, ali nekada to može biti i zebra". Simbol Udruženja pacijenata obolelih od NET je zebra, kako bi nas podsetila da mislimo na ovu dijagnozu.

#### SUMMARY

#### *CARCINOID SYNDROME IN NEUROENDOCRINE TUMORS - NOT EASY TO RECOGNIZE*

Neuroendocrine tumors (NET) are solid potentially malignant tumors originated from the diffuse neuroendocrine system. They could origin in many organs, with highest prevalence in lungs, small intestine and rectum. Characteristics of NET are slow growth, non-specific clinical presentation causing diagnostic problems. Thus, in majority of patients diagnosis is established in the metastatic phase of the disease. Hopefully, there are new and very potent treatment options capable to successfully control the disease. Clinical presentation cause local tumor growth or para-neoplastic syndrome. Secretory active tumors produce peptides or hormones causing different clinical syndromes. In most cases NET cause carcinoid syndrome. It is often misinterpreted, because similar symptoms are present in more prevalent disorders. Symptoms are not specific and include flushing, diarrhea, abdominal pain, right heart disease, bronchoconstriction... and to establish the right diagnosis medical doctor have to think about NET as a possibility. Thus, it is very important to recognize symptoms and signs of the carcinoid syndrome, and distinguish them from other gastrointestinal disorders. Early diagnosis and treatment have significant impact in control of the disease, and overall treatment results.

Key words: Neuroendocrine tumors; carcinoid syndrome; flushing carcinoid syndrome; carcinoid syndrome heart disease;

#### BIBLIOGRAFIJA

1. L uffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Mar;13(3):271-87.
2. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist.* 2008 Dec;13(12):1255-69.
3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM.. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.*2008;113:2655-64
4. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Jan 29;17(1):R75-90.
5. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Sep 17;100(18):1282-9.
6. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R, Rowsell C, Shah A, Singh S, Van Uum S, Wong R. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroen-

terohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol.* 2010 Jun;17(3):49-64.

7. Aggarwal G, Obideen K, Wehbi M. Carcinoid tumors: what should increase our suspicion? *Cleve Clin J Med.* 2008 Dec;75(12):849-55.

8. . Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008 May;19 Suppl 2:ii104-5.

9. Yu JY, Wang LP, Meng YH, Hu M, Wang JL, Bordi C. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol.* 1998 Apr;4(2):158-161.

10. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol.* 2005 Mar 1;89(3):151-60

11. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3):458-511

12. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996 Feb;20(2):126-31.

13. van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Oct;49(5):850-60

14. von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med.* 1993 Oct 7;329(15):1073-8.

15. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1464-86.

16. Mc Cormick D. Carcinoid tumors and syndroma. *Gastroenterol Nurs.* 2002;25:105-111

17. Grahame-Smith DG. What is the cause of the carcinoid flash? *Gut* 1987;28:1413-1416

18. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F, Moattari AR. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol.* 1989;28(3):389-402.

19. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005 May;128(6):1717-51

20. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):1005-15.

21. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, Willemsse PH, Kema IP, de Vries EG. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:28-32.

22. Chambers AJ, Longman RS, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O, Rach-Longman K, Jones J. Impairment of cognitive function reported by patients suffering from carcinoid syndrome. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1356-60