

Рядка локализация на карциноид и значението на хромогранин А

А. Русева¹, Р. Лазарова¹, И. Костурков¹, В. Яначкова², С. Йорданова² и Д. Николовска¹

¹Клиника по гастроентерология, МИ, МВР – София

²Отделение по ендокринология, МИ, МВР – София

RARE LOCALIZATION OF CARCINOID AND THE MEANING OF CHROMOGRANIN A

A. Ruseva¹, R. Lazarova¹, I. Kosturkov¹, V. Yanachkova², S. Yordanova² and D. Nikolovska¹

¹Clinic of Gastroenterology, Medical Institute, Ministry of Interior – Sofia

²Department of Endocrinology, Medical Institute, Ministry of Interior – Sofia

Резюме:	Карциноидните тумори са най-често срещаните невроендокринни тумори (НЕТ) на храносмилателната система. Те са редки, бавно растящи, често протичат незабелязано, докато се появят метастази или карциноиден синдром. За карциноидите могат да бъдат присъщи и общите прояви на злокачествените тумори – коремна болка и отслабване на тегло. Диагнозата често се поставя трудно, особено при по-редките локализации. Терапията и прогнозата се определят от локализацията на първичния тумор и наличието и локализацията на метастази към момента на поставяне на диагнозата. Чувствителен и специфичен маркер за оценка на карциноидите е хромогранин А.
Ключови думи:	карциноид, хромогранин А, невроендокринни тумори, radix mesenterii
Адрес за кореспонденция:	Д-р А. Русева, Клиника по гастроентерология, МИ, МВР, бул. "Скобелев" № 79, 1606 София
Summary:	Carcinoid tumors are the most common neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Carcinoids are rare and slowly growing. They remain unnoticed until the metastasis or the carcinoid syndrome appears. The last one is peculiar especially for carcinoids originating from the middle part of the digestive system. Chromogranin A is a specific marker to estimate carcinoid volume and progression.
Key words:	carcinoid, chromogranin A, neuroendocrine tumors, radix mesenterii
Address for correspondence:	A. Ruseva, M. D., Clinic of Gastroenterology, Medical Institute, Ministry of Interior, 79, Skobelev Blvd., Bg – 1606 Sofia

Представяме случай на пациентка с карциноид с рядка локализация и значително повишена концентрация на хромогранин А в плазмата. В достъпната литература няма описан карциноид с такава локализация.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за жена на 61 години. Оплакванията ѝ започват през 2005 г., когато след всеки прием на храна получава болки в корема – около пъпа. През 2008 г. тези оплаквания прогресират и след всяко хранене болките се разпространяват към долната половина на корема, последвани от изхождане на кашави изпражнения и обилно изпотяване. За 1 година отслабва с около 5 kg. През 2009 г. по време на престоя си в КГЕ на МИ – МВР, ехографски са установени огнищни изменения в черния дроб (фиг. 1 и 2). Чрез КАТ на

коремни органи се доказва туморна формация в коремната кухина с инфилтриране на тънки черва и метастази в черния дроб. От лабораторните резултати – микроцитна хипохромна анемия и ниски стойности на серумния албумин. Като предоперативна диагноза се обсъдиха карцином или лимфом на тънкото черво. При оперативното лечение се намира туморна формация, произлизаща от радикал мезентерии 5/3 cm, с инфилтрация на тънкото черво и метастаза в 1 локорегионален лимфен възел. Хистологично се установява високодиференциран невроендокринен тумор. Имунохистохимичното изследване на биопсияния материал показва туморни клетки с позитивна експресия на хромогранин А, синаптофизин и невроспецифична енолаза. Ki67 индекс: под 2%. Изследван е хромогранин А в серума – 503,511 ng/ml, при норма до 100 ng/ml. Започната е терапия със соматостатинов аналог с пролонгирано действие и

химиотерапия в продължение на 6 месеца. В хода на лечението се отчита подобрене в състоянието на болната: дефекациите стават оформени, намаляват до един път за денонощието, преустановява се изпотвяването, наддава на тегло 4 kg.



Фиг. 1



Фиг. 2

От проведения контролен КАТ на абдомен и малък таз шест месеца по-късно се установява стационаране на дисеминацията в черния дроб, без данни за рецидив и увеличени лимфни възли.

Контролното изследване на хромогранин А на десетия месец от началото на лечението е със стойност 215,351 ng/ml, след което при проследяването в хода на терапията се нормализира. Въпреки това пациентката остана под наблюдение поради разнопосочните прогностични фактори при нея.

Невроендокринните тумори се характеризират с типични морфологични белези и способността си да синтезират, складираят и освобождават различни протеини като интрацитоплазматични ензими, хормони – синаптофизин, серотонин, хистамин, простагландини, каликреини, брадикинини, гастрин, неврон-специфична енолаза и др. Различните субстанции се складираат в невросекреторните гранули заедно с хромогранин А [1]. Карциноидните тумори са най-голям процент от НЕТ на храно-

смителната система, но като цяло са рядко срещани, растат бавно, протичат незабелязано, докато не дадат метастази или карциноиден синдром [4]. Делят се на произхождащи от горния (bronхи, бели дробове, стомах, проксимален дуоденум и панкреас), средния (от дисталния дуоденум до средната част на дебелото черво) и долния отдел (от средата на колона до ректума) на храносмилателната система [2]. Туморите, произхождащи от средната и малка част от тези от горната част на храносмилателната система, са свързани с карциноиден синдром (диария, флъш, дясна сърдечна слабост, бронхоспазм) и общите прояви на злокачествените неоплазми – коремна болка и отслабване на тегло [3, 9]. Синдромът се появява обикновено при напреднало заболяване и наличие на чернодробни метастази и се дължи на хормоните, продуцирани от тумора – серотонин, тахикинин и неuropeптид К [2]. Много от субстанциите, отделяни от карциноида, се метаболизират в черния дроб, поради което синдромът се проявява едва когато метастазите са засегнали този орган и са довели до намаляване на функцията му [4].

Забелязва се нарастваща честота на карциноидите, което най-вероятно се дължи на подобрените възможности за диагностика. Макар че първоначално са считани за относително доброкачествени, напоследък се отбелязва тяхната нарастваща злокачественост. Диагностицират се най-често при операция по повод друго страдание. Терапията и прогнозата им се определят от локализацията на първичния тумор и наличието и локализацията на метастази към момента на поставяне на диагнозата [4].

Карциноидът е съпроводен с повишен риск за развитие на друг малигнен тумор. Такъв се наблюдава при 20% от пациентите [8]. Може да бъде локализиран в гастроинтестиналния тракт (33%), пикочо-половата система, белите дробове и бронхите. Тези тумори са с по-агресивно развитие [4]. Затова болните с диагностициран карциноид подлежат на наблюдение.

Диагнозата на карциноидите е комплексна. Първият биохимичен маркер, използван в миналото за оценка на хормоналния статус, е 5-хидрокси индол оцетната киселина в урината. Почувствителен и специфичен маркер е хромогранин А. Той е секреторен протеин, открит преди около четири десетилетия, състоящ се от 439 аминокиселини. Складира се в секреторните гранули на ендокринните, екзокринните жлези и нервната система, съответно с техните хормони, ензими, неuropeптиди и невротрансмитери [13, 15]. Той се използва за ранна диагноза, както и за откриване на рецидив на тумора. Добър показател е

за оценка на неговия обем и на ефекта от лечението [2, 3, 6]. Връзката на серумните нива на хромогранин А с туморния обем е сигурна само при солидни формации, докато при дисеминирани лезии тази връзка не е точно установена [3]. Концентрацията на хромогранин А в плазмата се счита, че е свързана със степента на диференциация на НЕТ (добре диференцираните Ту показват по-високо плазмено ниво на хромогранин А). Хромогранин А в плазмата се използва и при диагнозата на нефункциониращи НЕТ, които не секретират други хормони [3]. Той има специфичност 95%, чувствителност 80% и е фалшиво позитивен в 40% при пациенти с мултиплен миелом [4]. Други състояния, при които хромогранин А може да се повиши, са хиперемезис след прием на цитостатични препарати, хипергастринемия, атрофичен гастрит, прием на ИПП, както и при нарушена бъбречна функция [3]. Някои карциноиди, като например ректалните, може да са негативни за хромогранин А [5].

Други методи за диагноза на карциноидите са ехография, долна и горна ендоскопия, ендоскопска ехография, компютърна аксиална томография (характерна е триадата калцифицирана мезентериална маса, радиални нишки, задебелена чревна стена в съседство), ядрено-магнитен резонанс, ангиография [8, 10]. Те могат да оценят наличието на метастази и да локализируют първичния тумор. Метод на избор са и позитронно-емисионна томография, както и соматостатин-рецептор сцинтиграфия (SRS) с белязан с ^{111}In октреотид. SRS е по-чувствителен от хромогранин А, но са с еднаква специфичност. Диференциацията на тумора влияе върху чувствителността и на двата метода [7].

Прогностичните фактори при карциноид са: серумните нива на хромогранин А (самостоятелен прогностичен фактор), възраст, пол, броят на чернодробните метастази към момента на диагностицирането на тумора, Ki 67 индексът. Лошата прогноза се определя от напредналата възраст, мъжки пол, над 5 чернодробни метастази, високи стойности на Ki 67 индекса. Карциноид, локализиран в черния дроб, и съпътстващо друго малигнено заболяване също влошава прогнозата. Има данни, че пациентите с малък брой чернодробни (< 5) метастази имат по-добра прогноза от тези с метастази в лимфните възли [2].

Лечението е комбинирано – оперативно, химиотерапия, радиотерапия, соматостатинови аналози, биологична терапия, локална аблация на тумора. Соматостатиновите аналози са одобрени за употреба през 1987 г. – Sandostatin, 1997 г. – Sandostatin LAR, като преимущество на последния е употребата му веднъж месечно [14]. Лечението със соматостатинови аналози с пролонгирано действие

води до намаляване на диарията и проявите на карциноидния синдром при 30-70% от пациентите, при 50% до биохимичен отговор, води също и до стационаране на туморния растеж [8, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карциноидите са редки, бавно растящи тумори. Класическите биохимични параметри и туморни маркери не са подходящи за тяхната диагноза и проследяване. Чувствителен и специфичен маркер за карциноидите (НЕТ) е хромогранин А, включително и за нефункциониращите. Плазмените му нива имат добра корелация с туморния обем и са подходящи за мониториране на клиничния ход и резултата от лечението при тези пациенти.

Библиография

1. Baudin, E. et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 84, 1999, № 1, 69-75.
2. Janson, E. et al. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. – Ann. Oncol., 8, 1997, 685-690.
3. Kolby, L. et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. – Regul. Pept., 120, 2004, № 1-3, 269-273.
4. Robertson, R. et al. Carcinoid tumors. – Am. Fam. Phys., 74, 2006, № 3, 430-434.
5. Kimura, N. et al. Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, prohormone convertases 2 and 3, and amidating enzyme in carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors. – Mod. Pathol., 13, 2000, № 2, 140-146.
6. Welin, S. et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. – Neuroendocrinology, 89, 2009, № 3, 302-307.
7. Cimitan, M. et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. – Ann. Oncol., 14, 2003, № 7, 1135-1141.
8. Ramage, J. K. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. – Gut, 54, 2005, Suppl. 4, iv1-16.
9. Sonnet, S. et al. Flush symptoms caused by a mesenteric carcinoid without liver metastases. – JBR-BTR, 85, 2002, № 5, 254-256.
10. Pantongrag-Brown, L. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. – Am. J. Roentgenol., 164, 1995, № 2, 387-391.
11. Modlin, I. M. et al. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. – Aliment. Pharmacol. Ther., 31, 2010, № 2, 169-188.
12. Rinke, A. et al. Placebo-controlled, doubled-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors. – J. Clin. Oncol., 27, 2009, 4656-4663.
13. Kim, T. et al. P. Loh. Chromogranin A: a surprising link between granule biogenesis and hypertension. – J. Clin. Invest., 115, 2005, № 7.
14. <http://www.sandostatin.com/sandostatin-resources/index.jsp?lightbox=global-hcp>
15. Elhomsy, G. et al. Chromogranin A. – Medscape Ref. Drugs, Dis. Proced., 2012.

Постъпила за печат на 7 юли 2014 г.