

# Rakowiaki przewodu pokarmowego

## Gastrointestinal carcinoids

**Marcin Gierach, Joanna Gierach, Michalina Oczadło, Marzena Jarzembowska, Marta Spychalska, Magdalena Czekień, Agnieszka Skowrońska, Roman Junik**

Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

### STRESZCZENIE

Około 70% guzów endokrynych stanowią guzy przewodu pokarmowego, a ponad 50% z nich (GEP NET) to rakowiaki. Poza przewodem pokarmowym najczęściej umiejscawiają się w głównych oskrzelach. Objawy, które obserwowano w analizowanej grupie pacjentów hospitalizowanych w naszej klinice, to rumienienie się, ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, kołatanie serca, dolegliwości bólowe jamy brzusznej, biegunka, wymioty i osłabienie. Fundamentalną rolę w diagnostyce rakowiaków odgrywają testy biochemiczne. Najbardziej specyficznymi i miarodajnymi markerami są kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) (w 24-godzinnym teście z moczu) i serotonina (z osoczem). Aby ocenić lokalizację guzów w diagnostyce obrazowej wykorzystuje się ultrasonografię, tomograf komputerowy, rezonans magnetyczny i scyntyografię. Leczeniem z wyboru w momencie zdiagnozowania lokalizacji rakowiaka jest chirurgiczne usunięcie guza z marginesem wraz z usunięciem węzłów chłonnych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 6, 299–303

**Słowa kluczowe:** rakowiaki przewodu pokarmowego, guzy neuroendokryne, serotonina, kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA)

### ABSTRACT

Approximately 70% of neuroendocrine tumors are gastroenteropancreatic tumors. Over 50% of GEP NETs are carcinoids. The most common location of carcinoid tumor outside the gastrointestinal tract, is the main bronchus. The most frequent symptoms reported by patients from the analyzed group hospitalized in our Clinic are: flushing, headache, sudden hot flush, palpitations, stomach ache, diarrhea, vomiting and weakness. In reaching the diagnosis of carcinoid, biochemical tests play a fundamental role. The amount of specific markers, such as 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) (in 24-hour urine test) and serotonin (in plasma) are measured. In imaging diagnostics, the localization of the tumor may be performed by using ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. The treatment of choice, the moment you locate carcinoid, is either a surgery based on total excision of the tumor with a margin of healthy tissue and removal of lymph nodes.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 6, 299–303

**Key words:** gastrointestinal carcinoids, neuroendocrine tumors, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Gierach  
Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel./faks: (+48)(052) 585 42 40  
e-mail: marcin\_gierach@wp.pl

## WSTĘP

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) pochodzą z komórek rozproszonego układu endokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*) [1]. Około 70% guzów neuroendokrynnych to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastro-entero-pancreatic*), które stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Ponad 50% GEP NET stanowią rakowiaki. Termin rakowiak (*carcinoid*) od 1903 roku określał nowotwór neuroendokrynnny, niezależnie od jego narządowego punktu wyjścia. Używano go, aby określić zarówno guzy pierwotne, jak i przerzuty. Powszechnie stosowano go dla rozpoznania najczęściej spotykanego, wysoko zróżnicowanego guza neuroendokrynnego. Z czasem termin ten zastrzeżono dla nowotworów wydzielających serotoninę, dających objawy zespołu rakowiaka w przypadku rozsiaśnięcia do wątroby. W terminologii histopatologicznej rozpoznanie rakowiaka stosowane bywa dla określenia wysoko zróżnicowanego guza neuroendokrynnego produkującego serotoninę.

Częstość występowania rakowiaków określa się na około 1,5 przypadków/100 000/rok [2]. Szczyt zapadalności na rakowiaki wydzielające głównie serotoninę przypada na 5.–7. dekadę życia, z wyjątkiem guzów zlokalizowanych w obrębie wyrostka robaczkowego, które pojawiają się najczęściej u pacjentów około 35. roku życia [3].

Najczęstszą lokalizacją rakowiaka poza przewodem pokarmowym są oskrzela główne (około 10% przypadków). Rzadziej guz ten występuje w innych narządach, jak trzustka, brodawka Vater, tarczycza, pęcherzyk żółciowy, przełyk, grasicza, śledziona, gruczoł piersiowy, jajnik, macica, jądra, gruczoł krokowy, pęcherz moczowy, nerki [4, 5]. W kazuistycznych przypadkach opisywano również rakowiaki ucha środkowego i skóry. W około 10% przypadków nie udaje się zlokalizować ogniska pierwotnego [6]. Około 10% rakowiaków współistnieje z innymi nowotworami.

Pojedyncze doniesienia mówią o współistnieniu rakowiaka z marskością żółciową pierwotną, małopłytkowością samoistną, twardziną, reumatoidalnym zapaleniem stawów [5], toczniem rumieniowym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym i wielomięśniowym [7]. W literaturze są dostępne doniesienia odnośnie do 15-krotnie częstszego występowania rakowiaków u pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna. West i wsp. określili częstość występowania rakowiaków u osób chorujących na chorobę Leśniowskiego-Croha na 3,6% [8]. Według niektórych autorów stan po cholecystektomii uważany jest za czynnik ryzyka rozwoju guza neuroendokrynnego [9].

Ponadto rakowiaki częściej występują u osób z predyspozycją genetyczną, na przykład jako element MEN 1 [10], w przebiegu autoimmunologicznego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka oraz w wyniku długotrwałego leczenia inhibitorami pompy protonowej.

## OBJAWY

Najczęstsze objawy zgłaszane przez pacjentów z analizowanej grupy osób hospitalizowanych w naszej Klinice to: zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nagłe uderzenie gorąca, uczucie kołatania serca, bóle brzucha, biegunka, wymioty i osłabienie. Są to dolegliwości charakterystyczne dla rakowiaka. Natomiast klasyczną „triadę rakowiaka” stanowią: napadowe zaczerwienienie skóry, biegunka i włóknienie wsierdza wraz z deformacją zastawek głównie prawej połowy serca.

W początkowym okresie choroby wymienione wyżej objawy występują sporadycznie, jednak wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby pojawiają się coraz częściej. Objawy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, bóle brzucha czy objawy zespołu złego wchłaniania, mają bezpośredni związek z długotrwałym działaniem serotoniny, która powoduje włóknienie krezki, upośledzając czynność motoryczną i ukrwienie jelit.

Jeżeli guz jest ograniczony jedynie do jelita, z reguły nie wywołuje objawów — substancje produkowane przez niego są rozkładane w krążeniu wrotnym przez enzymy wątrobowe — średni czas rozpoznania rakowiaka od pojawienia się objawów wynosi od dwóch do dziewięciu lat [5, 11].

Rakowiaki hormonalnie nieczynne mogą ujawniać się dopiero wtedy, kiedy guz osiągnie na tyle duże rozmiary, aby wywołać objawy niedrożności przewodu pokarmowego. Rakowiaki zlokalizowane pierwotnie poza przewodem pokarmowym oraz obecność przerzutów w wątrobie są przyczynami pojawienia się objawów. Najczęściej są to rozstrzenie oskrzeli głównych lub płatowych, niedodma danego obszaru płuca oraz inne nietypowe objawy, jak na przykład zespół Cushinga wywołany wydzielaniem ACTH przez rakowiaka oskrzela itp. [12, 13]. Czasami również mogą wystąpić objawy neurologiczne, takie jak drgawki oraz krótkotrwałe zasłabnięcia bez utraty przytomności, bez zmian ogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym w badaniu tomografii komputerowej [14].

Rakowiaki zaliczane są w około 90% do nowotworów złośliwych, jednak ze względu na powolny wzrost, przerzuty występują stosunkowo późno. Występują najczęściej w węzłach chłonnych, wątrobie, płucach, sieci, trzustce, rzadziej w kościach, mózgu, skórze, mięśniach, śledzionie [4, 9].

## DIAGNOSTYKA

Dzięki zastosowaniu nowych, bardziej czułych metod diagnostycznych, w ostatnich latach znacznie wzrosła wykrywalność guzów NET. Rozpoznanie rakowiaka jest trudne i często guzy te znajdują się przypadkowo podczas zabiegu operacyjnego w jelicie cienkim i w wyrostku robaczkowym lub w momencie rozpoznania przerzutów odległych, przede wszystkim do wątroby.

W rozpoznaniu rakowiaka podstawową rolę odgrywają badania biochemiczne. Oznacza się stężenie markerów specyficz-

nych, takich jak kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) (w dobowej zbiorce moczu) oraz serotonina (w surowicy krwi). Pomocne jest również oznaczenie poziomu niespecyficznych markerów, takich jak chromogranina A (ChA, *chromogranin A*), kwas wanilino-migdałowy, kwas homowanilinowy, katecholaminy (noradrenalina, adrenalina, dopamina), neuronospecyficzna enolaza oraz podjednostki alfa i beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej.

Chromogranina A jest czułym, ale niespecyficznym markerem w diagnostyce guzów GEP NET, jest bowiem uwalniana z różnych typów guzów neuroendokrynych. W zespole rakowiaka stężenie CgA może być znacznie podwyższone, nawet 100–1000 razy. Chromogranina A (ChA) stanowi również ważny marker w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz niezależny czynnik prognostyczny przeżycia u chorych z NET pochodzących ze środkowego odcinka prajelita (typu *midgut*).

Guzy neuroendokryne wykazują zróżnicowanie pod względem stopnia złośliwości, położenia i przebiegu klinicznego. Dlatego ich diagnostyka wymaga zastosowania różnych metod obrazowych, zarówno o charakterze anatomicznym, jak i czynnościowym. W diagnostyce obrazowej do lokalizacji guza wykorzystuje się ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz scyntyografię. Metody te pozwalają wykryć ognisko pierwotne u 40–60%, natomiast przerzuty u około 80% chorych. W diagnostyce NET wykorzystuje się również: endoskopię ultrasonograficzną oraz endoskopię i cewnikowanie naczyń żylnych [10]. Endoskopia przewodu pokarmowego jest jednym z najlepszych narzędzi diagnostycznych w GEP NET. Badania endoskopowe są często pierwszymi badaniami, które wykonuje się u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NET.

Z uwagi na zróżnicowane umiejscowienie i możliwość odległych przerzutów ważnym krokiem w diagnostyce NET było wprowadzenie scyntygrafii receptorów somatosta-

tynowych. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego charakteryzują się często jednorodną wysoką ekspresją receptorów dla somatostatyny (SSTR). Dotychczas wykryto pięć rodzajów receptorów dla somatostatyny. Najczęstsza i najsilniejsza jest ekspresja receptora SSTR2. Ponad 80% guzów neuroendokrynnych wykazuje ekspresję receptora SSTR2, dlatego w diagnostyce i terapii radioizotopowej zazwyczaj wykorzystuje się radiopeptydy wykazujące powinowactwo do tego typu receptora. W diagnostyce radioizotopowej wykorzystuje się analogi somatostatyny (na przykład octreotyd), które w porównaniu z naturalnym peptydem mają porównywalne powinowactwo do receptora typu drugiego, ale dłuższy okres półtrwania. Diagnostyka radioizotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów SST jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej nowotworów neuroendokrynnych. Czułość i specyficzność powyższej metody wynoszą odpowiednio 90 i 83%. Należy jednak pamiętać o możliwości uzyskania wyników fałszywie dodatnich.

W zespole rakowiaka wskazane jest również wykonanie badania echokardiograficznego, ze względu na możliwość zajęcia serca.

Czasami rozpoznanie rakowiaka można ustalić dopiero po wykonaniu badania immunohistochemicznego, które wykrywa ekspresję markerów neuroendokrynnych komórek, takich jak synaptofizyna czy chromogranina A oraz określając aktywność proliferacyjną przeciwciał anty-ki-67 [2].

### LECZENIE

Leczeniem z wyboru po zlokalizowaniu rakowiaka jest zabieg operacyjny, polegający na całkowitym wycięciu nowotworu z zachowaniem marginesu, z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych, lub operacja cytoredukcyjna mająca na celu zmniejszenie objętości nowotworu.

Najlepiej rokuje rakowiak wyrostka robaczkowego, który nie daje przerzutów od-

ległych, a jego wycięcie zapewnia prawie stuprocentowe 5-letnie przeżycie. W przypadku rakowiaka oskrzela dobre rezultaty daje przeprowadzenie operacji bronchoplastycznej w związku z brakiem podśluzówkowego szerzenia się nowotworu, przed której wykonaniem wskazane jest wstępne leczenie przedoperacyjne polegające na udroźnieniu oskrzela techniką laserową [15].

W większości przypadków radykalne leczenie chirurgiczne nowotworu jest niemożliwe ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym hormonalnie czynnych guzów odgrywiają analogi SST — oktreotyd i lanreotyd. Obecnie leczenie analogiami uznaje się za złoty standard postępowania w NET hormonalnie czynnych. Leki te nie tylko redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych i kontrolują objawy choroby, ale także wpływają na zahamowanie progresji choroby.

U pacjentów ze zmianami nieoperacyjnymi należy zastosować terapię biologiczną (analogi somatostatyny, interferon  $\alpha$ ) i/lub chemioterapię. Analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd — są bardziej odporne na degradację enzymatyczną i wykazują dłuższy okres półtrwania niż natywna SST) są złotym standardem w leczeniu rakowiaków [11] wywodzących się z komórek APUD układu pokarmowego, ponieważ obniżają poziom serotoniny w surowicy i stężenie 5-HIAA w moczu oraz zwalczają główny objaw, jakim jest biegunka. Ich skuteczne działanie jest związane z obecnością receptorów SST1, SST2 oraz SST5. Wysoka gęstość receptorów SST2 została stwierdzona na komórkach guzów neuroendokrynnych oskrzeli, żołądka i jelit [16, 17]. Oktreotyd charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów SST2, natomiast lanreotyd i watreotyd do SST2 i SST5.

### WNIOSKI

Rakowiaki sprawiają trudności diagnostyczne ze względu na mało charakterystyczne objawy

oraz powolny wzrost guza. Często, mimo przeprowadzonych badań, nie udaje się ustalić ogniska pierwotnego nowotworu. Analogi

somatostatyny pomagają kontrolować objawy w przypadku objawów zespołu rakowiaka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Plöckinger U., Rindi G., Arnold R. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
2. Szelągowska D. Diagnostics and treatment of neuroendocrine tumors of the digestive tract in the light of the present standards. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 131: 437–441.
3. Mielczarek P., Baglaj M., Bogdanowicz E. Carcinoid of the appendix. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003; 12: 825–832.
4. Vigg A., Mantri S., Swarnalata G. i wsp. Atypical carcinoid tumour. *Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci.* 2005; 47: 213–215.
5. Modrzejewska A., Śledź M., Chęciński P. i wsp. Carcinoid tumour of the gallbladder: laparoscopic resection and review of the literature. *Videosurgery and other miniinvasive techniques* 2009; 4: 72–75.
6. Bialecki J., Libiszewski M., Drozda R. i wsp. Treatment with videoscopic technique in a case of appendix vermiformis carcinoid — case study. *Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne*. 2008; 10: 146–150.
7. Trzcńska-Butkiewicz B., Łukjanowicz M., Brzosko M. Rakowiak trzustki z przerzutami do wątroby u młodej kobiety chorej na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2007; 45: 436–438.
8. Kos-Kudła B., Zemczak A. Contemporary methods of diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Polish Journal of Endocrinology* 2006; 57: 174–186.
9. Deptała A., Asendrych A., Omyła-Staszewska J. i wsp. Systemic therapy in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1: 10–15.
10. West N.E., Wise P.E., Herline A.J. i wsp. Carcinoid tumors are 15 times more common in patients with Crohn`s Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1129–1134.
11. Bialecki J., Libiszewski M., Drozda R. i wsp. Treatment with videoscopic technique in a case of appendix vermiformis carcinoid — case study. *Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne* 2008; 3: 146–150.
12. Kluciński A., Pawłowski W., Krasnodębski I.W. i wsp. Synchronous intestinal tumours — coexisting adenocarcinoma transverse colon and small intestine carcinoid. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1: 126–128.
13. Hamid Z., Faas F.H. Cyclical Cushing's syndrome due to bronchial carcinoid. Early diagnosis and prompt treatment. *The Endocrinologist* 2008; 18: 95–100.
14. Langfort R., Rudziński P., Burakowska B. Pulmonary neuroendocrine tumors. The spectrum of histologic subtypes and current concept on diagnosis and treatment. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2010; 78: 33–46.
15. Erlich R., Morrison C., Kim B. i wsp. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features-correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer. Invest.* 2004; 22: 257–261.
16. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Current concepts on diagnosis and treatment of carcinoid. *Przegląd Lekarski* 2007; 64: 103–110.
17. Asendrych A., Deptała A. Somatostatin analogues as antineoplastic drugs. *Współczesna Onkologia* 2003; 7: 32–38.