

Laboratórna diagnostika karcinoidov

Zuzana Cingelová

Klinická biochémia, Medirex, a. s.

Karcinoidy sú relatívne vzácne nádory. Patria do skupiny neuroendokrinných tumorov, ktoré vychádzajú z neuroendokrinného tkaniva a majú určité spoločné charakteristiky. Rastú veľmi pomaly, rozmerovo sú malé, a preto bývajú často diagnostikované až v pokročilom štádiu. Nemusia ich sprevádzať prakticky žiadne príznaky alebo sú ich príznaky typické aj pre celý rad iných chorôb, preto odhalenie môže trvať celé mesiace až roky. Vzhľadom na to, že patria medzi endokrinne aktívne nádory a produkujú rôzne spektrum hormonálne aktívnych substancií, veľmi dôležitú úlohu hrá laboratórna diagnostika daných parametrov. Medzi najčastejšie hormonálne aktívne látky, ktorých hodnotu stanovujeme na našom pracovisku, patrí sérotonín, NSE, CgA v sére a 5-HIAA v moči. Špecifická a senzitivita daných markerov je veľmi vysoká, pri niektorých typoch karcinoidov skoro 100 %, a preto je veľmi potrebná pri včasnej diagnostike daných nádorov.

Kľúčové slová: karcinoid, sérotonín, NSE, CgA, 5-HIAA

Laboratory diagnosis of carcinoids

Carcinoids are quite rare tumours. They belong to the group of neuroendocrine tumours, which originate from neuroendocrine tissue and have some common characteristics. They grow very slowly and are small. Therefore, they are often diagnosed in the late stage of the disease. In addition, there are no specific clinical signs, so to find a correct diagnosis may take months or even years. As they belong to the active neuroendocrine tumours and produce different hormonal active substances, laboratory diagnosis of these parameters is very important. To the most common hormonal active substances there belong parameters, which are analysed in our laboratory such as serotonin, NSE, CgA in serum and 5-HIAA in the urine. Specificity and sensitivity of these parameters are very high, in some cases of carcinoid around 100% and so their analysis is very important in the early diagnosis of these tumours.

Keywords: carcinoid, serotonin, NSE, CgA, 5-HIAA

Newsrab, 2020; roč. 11 (1): 27 – 32

Úvod

Karcinoidy predstavujú svojrázny typ nádorov, ktoré sa štruktúrou, histologicky aj biologickým správaním líšia od bežných epitelových nádorov GIT-u. Patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce tumory zo skupiny neuroendokrinných nádorov (NET). Incidencia týchto nádorov v posledných rokoch výrazne stúpa. Z hľadiska svojej hormonálnej aktivity tvoria veľmi pestrú a heterogénnu skupinu. Ich základom sú neuroendokrinné enterochromafinné bunky (EC), ktoré sa vyskytujú v rôznych anatomických častiach tela, najčastejšie však v tráviacom trakte vrátane pankreasu, v pľúcach, menej často v ováriách či štítnej žľaze. Väčšinou ide o pomaly rastúce nádory. Často bývajú diagnostikované neskoro, v mnohých prípadoch už ako diseminované ochorenie. Karcinoidy môžu dlhší čas rásť asymptomaticky, môžu sa manifestovať onkologickými príznakmi alebo sa pri endokrinne funkčných nádoroch manifestujú karcinoidovým syndrómom. Klinické prejavy sú závislé od typu spektra hormonálne aktívnych substancií. Diagnóza karcinoidov je založená na použití zobrazovacích metód podľa lokalizácie nádoru, tiež na histologickom náleze a z laboratórnych vyšetrení na stanovení sérotonínu, chromogranínu A a neurónovej špecifickej enolázy (NSE) v sére a kyseliny 5-hydroxyindolactoovej (5-HIAA) v moči.

Epidemiológia karcinoidov

Karcinoidy sa vyskytujú v počte asi 1-2 prípady na 100 000 obyvateľov ročne. Tvoria len 0,49 % zo všetkých malignít. Predominantne sa vyskytujú u žien, vrchol výskytu je medzi 40. až 60. rokom veku. U detí nachádzame karcinoidy zriedka, a to najviac v apendixe⁽¹⁾.

Keďže nádory vyrastajú z neuroendokrinných buniek, frekvencia ich výskytu koreluje s hustotou týchto buniek. V najväčšom endokrinnom orgáne človeka, v čreve, sa nachádza približne 60 % karcinoidov. Viac ako 25 % karcinoidových nádorov rastie v bronchopulmonálnom trakte⁽²⁾.

Karcinoidy bývajú najviac lokalizované v tenkom čreve. Nádory tenkého čreva akéhokoľvek druhu sa vyskytujú zriedka a tvoria iba 1 % všetkých nádorov gastrointestinálneho traktu. V tejto skupine však karcinoidy majú významné postavenie svojím 50 % zastúpením medzi malignitami tenkého čreva. Rastú veľmi pomaly, rozmerovo sú pomerne malé, preto bývajú často diagnostikované až v pokročilom štádiu. Nemusia ich sprevádzať prakticky žiadne príznaky alebo sú ich príznaky typické pre celý rad iných chorôb, preto odhalenie môže trvať mesiace až roky. Výskyt karcinoidov podľa lokalizácie je uvedený v **tabuľke 1**. Existujú tiež veľmi neobvyklé a extrémne vzácne lokalizácie primárneho výskytu karcinoidov – žlčník a žľčovce, vaječníky, semenníky, močový mechúr, prostata, mliečna žľaza, týmus⁽³⁾.

Karcinoidy apendixu bývajú zo všetkých týchto nádorov najmenej zhubné, len zriedka vzdialene metastázujú. Bývajú diagnostikované náhodne pri chirurgickom výkone pre apendicitídu (asi 1/200 – 300 prípadov) a okolo 87 % ľudí s takto diagnostikovaným a odstráneným nádorom prežíva dlhšie ako 5 rokov. Druhú skupinu s dobrou prognózou tvoria karcinoidy rekta s 5-ročným prežívaním v 72 %. Ak sú však v čase stanovenia diagnózy prítomné vzdialené metastázy a pacient sa nelieči, klesá 5-ročné prežitie na hodnotu 27 %⁽³⁾.

Etiológia karcinoidov je prakticky neznáma. Vo väčšine prípadov sa vyskytujú sporadicky. Familiárny výskyt je veľmi zriedkavý, menej ako 1 % pacientov s karcinoidom má pozitívnu rodinnú anamnézu. Relatívne riziko vzniku karcinoidu počas života u pokrvného príbuzného je 3,6 %⁽⁴⁾.

Rozdelenie karcinoidov

Donedávna bola používaná schéma rozdelenia karcinoidov podľa klasifikácie Williama a Sandlera z roku 1963, ktorá sa opiera o rozdelenie nádorov podľa rôznych úsekov embryonálneho čreva a poukazovala na vzťah morfológie a topografie ich výskytu⁽⁵⁾.

Toto delenie sa pri súčasných poznatkoch javí ako prekonané, je však jednoduché, zrozumiteľné, a preto sa aj dnes s vedomím určitej nepresnosti používa v literatúre. Táto klasifikácia delí karcinoidy na tri skupiny – karcinoidy vychádzajúce z predného úseku embryonálneho čreva (foregut karcinoidy), karcinoidy zo stredného úseku (midgut karcinoidy) a karcinoidy zo zadného úseku embryonálneho čreva (hindgut karcinoidy)⁽¹⁾ (**tabuľka 2**).

Karcinoidy žalúdka

Predstavujú asi 2 – 4 % zo všetkých karcinoidov GIT-u a iba 0,3 % malígnych nádorov žalúdka⁽⁶⁾. Vznik žalúdočného karcinoidu sa dáva do súvislosti s iným ochorením žalúdka, pri ktorom dochádza k zvýšenej produkcii gastrínu. Ide predovšetkým o chronickú atrofickú gastritídu spojenú s enterálnou metapláziou žalúdočnej sliznice. Najčastejšia lokalizácia je fundus žalúdka⁽³⁾.

Bronchopulmonálne karcinoidy

Vyskytujú sa v 1 – 6 % zo všetkých primárnych pľúcnych neoplázií. Predstavujú 10 – 12 % všetkých karcinoidov. Vychádzajú z neuroendokrinných buniek lokalizovaných v bronchiálnej sliznici. Najčastejšie sa vyskytuje u mužov – 2,5/100 000. Z hľadiska biologických vlastností zahŕňajú benígnejšie formy v podobe typických karcinoidov až po

malígne atypické formy. Malobunkový pľúcny karcinoid je najmalígnejšou formou. Metastázuje v regionálnych mediastinálnych lymfatických uzlinách, v pečeni, vzácné v kostiach a koži. Pri produkcii ACTH dochádza k rozvoju Cushingovho syndrómu⁽⁷⁾.

Karcinoidy tenkého čreva

Karcinoidy tenkého čreva predstavujú najpočetnejšiu skupinu (asi 50 %) gastrointestinálnych karcinoidov. Vzhľadom na to, že adenokarcinómy tenkého čreva sa vyskytujú vzácné, karcinoidy patria k najčastejším malígnym nádorom vyskytujúcim sa v tejto lokalizácii (60 %). Najčastejšie sú lokalizované v ileu⁽⁸⁾.

Biologické vlastnosti karcinoidov tenkého čreva sú dané predovšetkým ich veľkosťou a spôsobom rastu. Nádory menšie ako 1 cm metastázujú iba v 2 %, zatiaľ čo nádory väčšie ako 2 cm metastázujú v 80 %⁽⁷⁾.

Karcinoidy apendixu

Zvláštnu skupinu karcinoidových nádorov GIT-u predstavujú karcinoidy apendixu. Sú relatívne časté, tvoria 34 % všetkých karcinoidov GIT-u a sú najčastejšími epitelovými nádormi apendixu (90 %). Incidencia kulminuje u žien vo veku 15 – 19 rokov a u mužov vo veku 20 – 24 rokov. Môžu sa objaviť aj u detí⁽³⁾.

Klinické prejavy karcinoidov

Klinické prejavy sú závislé od lokalizácie primárneho nádoru, rozsahu ochorenia a spektra hormonálnej produkcie nádorom. Karcinoidy majú väčšinou malé rozmery, bývajú dlho asymptomatické, môžu sa manifestovať všeobecne onkologickými príznakmi alebo sa pri endokrinne funkčných nádoroch manifestujú karcinoidovým syndrómom⁽¹⁾.

Pri pľúcnych tumoroch býva klinickým prejavom skôr kašeľ, dýchavičnosť, hemoptýza alebo bolesť na hrudníku vyplývajúca z lokalizácie tumoru⁽¹⁾.

Karcinoidy žalúdka a čriev sa môžu prejavovať krvácaním, a to okultným s postupnou anemizáciou alebo manifestným vo forme hematemézy či melény. Nádory čreva môžu viesť k obštrukcii alebo enterorágii. Tumory v duodéne či pankrease môžu spôsobovať obštrukčný ikterus⁽¹⁾.

Karcinoidový syndróm

Karcinoidový syndróm sa môže vyvinúť u 10 až 18 % pacientov s karcinoidovým nádorom. Klasický karcinoidový syndróm typicky zahŕňa vazomotorické, kardiálne

Tabuľka 1. Výskyt karcinoidov podľa lokalizácie a percenta výskytu

lokalizácia karcinoidov	výskyt (%)
žalúdok	2 – 4
pankreas	2 – 3
tenké črevo	39
hrubé črevo	5 – 7
apendix	26
rektum	15
pečeň	> 1
pľúca	10

Zdroj: <http://neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/sbornik-karcinoid.pdf>

Tabuľka 2. Lokalizácia karcinoidov

	Lokalizácia	Percento zastúpenia
Foregut karcinoidy	Respiračný trakt, týmus, žalúdok, proximálne duodénum, pankreas	10 – 15 %
Midgut karcinoidy	Ileum, jejunum, apendix, proximálna časť hrubého čreva	50 – 70 %
Hindgut karcinoidy	Distálna časť hrubého čreva a rektum	15 – 20 %

Zdroj: LOUTHAN, O. 2005. Neuroendokrinné nádory. Klinické pohľady. Praha: Grada, 2005. 344 s. ISBN 80-2471-16-2

a gastrointestinálne príznaky. Najčastejšími prejavmi sú flush, hnačka, kardiálne poškodenie, bronchiálna astma, hypotenzia alebo hypertenzia. Ku klinicky manifestným prejavom syndrómu dochádza v prítomnosti metastáz v pečeni alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálneho traktu a uvoľňované hormonálne látky sú vyplavované priamo do cirkulácie – napríklad pri nádoroch lokalizovaných v ovárii, v testes alebo v pľúcach⁽⁹⁾.

Medzi hlavné prejavy karcinoidového syndrómu patrí kožný **flush**. Vyskytuje sa v 25 – 73 % prípadov metastázujúceho karcinómu. V typickej podobe sa prejavuje náhlym vznikom červeného alebo červenofialového erytému hornej časti tela, hlavne na tvári a na krku. Pacient ho vníma ako pocit horúčavy a svrbenia. Častými sprievodnými príznakmi sú hnačka, búšenie srdca, slzenie, opuch tváre alebo spojoviek⁽⁷⁾.

Prvé ataky flushu v skorých fázach ochorenia sú prchavé, trvanie nepresahuje 5 minút. Neskôr je ich výskyt prolongovaný, trvá aj hodiny. Pri pokročilejších ochoreniach môže byť flush aj fixovaný, permanentne hnedočervený a pacient nepociťuje žiadne subjektívne príznaky⁽⁷⁾.

Karcinoidové poškodenie srdca

Vyskytuje sa v 10 – 50 % prípadov karcinoidového syndrómu. Patogenéza postihnutia srdca nie je doposiaľ celkom jasná, ale určitú úlohu hrá vylučovanie sérotonínu a iných vazoaktívnych látok nádorovými bunkami, ktoré vedie k poškodeniu endokardu. Dôležitým faktorom je nielen absolútne množstvo sérotonínu, ale tiež dĺžka expozície⁽¹⁰⁾. Postihnutie srdca je charakterizované fibrózou endokardu, ktorá vytvára plaky porcelánového vzhľadu v dutinách pravého srdca a často spôsobuje retrakciu a fixáciu cípov trikuspidálnej a pulmonálnej chlopne. Tri najčastejšie chlopňové poškodenia sú tvorené trikuspidálnou insuficienciou, pulmonálnou insuficienciou a trikuspidálnou stenózou. Kardiálne príznaky sa objavujú v pokročilých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné. Až polovica pacientov s karcinoidovým syndrómom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie⁽⁹⁾.

Laboratórna diagnostika

Karcinoid predstavuje z hľadiska diagnostiky zložitý a komplexný problém. Vyplýva to v podstate z jeho biologických vlastností. Na rozdiel od klasicky hormonálnych aktívnych tumorov vychádzajúcich z difúzneho endokrinného systému, kde klinicky majú prevahu prejavy hypersekrecie jedného konkrétneho hormónu, podľa ktorého sa nádor označuje (gastrinóm, inzulínóm, somatostatínóm, glukagonóm, vipóm atď.), pri karcinoide je situácia odlišná. Klasický karcinoid produkuje hlavne sérotonín, prostaglandíny a za určitých okolností celý rad tzv. gastrointestinálnych hormónov, napr. gastrín, somatostatín, vazoaktívny intestinálny peptid (VIP), taktiež peptidové a proteínové látky, napr. ACTH⁽³⁾.

Medzi hormonálne aktívne látky, ktoré najčastejšie stanovujeme pri diagnostike karcinoidu v našom laboratóriu, patria: sérotonín, NSE, chromogranín A v sére a 5-HIAA v moči.

Sérotonín

Sérotonín (5-hydroxytryptamín, 5-HT) je biologicky aktívna látka, ktorá sa vyskytuje v trombocytoch, v bunkách GIT-u a v menšej miere aj v CNS. Vzniká syntézou z aminokyseliny L-tryptofánu (**obrázok 1**).

Na našom pracovisku sa stanovuje sérotonín v sére HPLC pomocou HPLC analyzátoru Agilent 1200.

Odber treba realizovať do štandardnej biochemickej skúmavky so separačným gélom. Referenčné hodnoty sú u oboch pohlaví **667 – 1 097 nmol/l**.

Nevýhodou vyšetrenia je kolísanie hladiny počas dňa v sére, z dôvodu krátkeho biologického polčasu sérotonínu. Preto je základným postupom laboratórnej diagnostiky karcinoidu vyšetrenie denného odpadu jeho hlavného metabolitu, kyseliny 5-hydroxyindolactovej, v moči za 24 hodín⁽¹¹⁾.

5-hydroxyindolactová kyselina (5-HIAA)

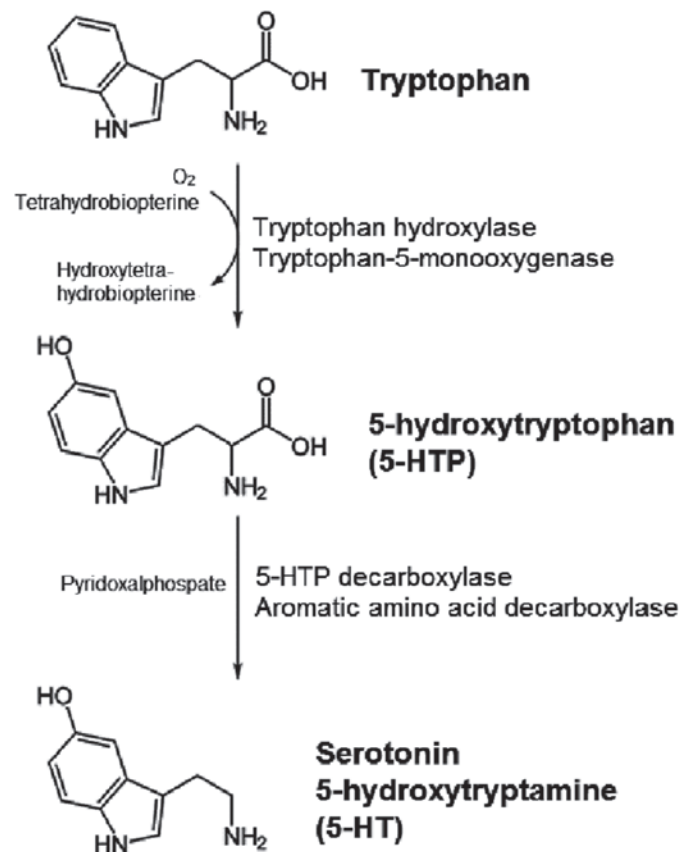
Pri podozrení na karcinoid sa používa ako jedna z prvých laboratórných metód vyšetrenie 5-hydroxyindolactovej kyseliny (5-HIAA) v moči. 5-HIAA je významný metabolit sérotonínu, vzniká oxidačnou deamináciou enzýmom monooxidáza a vylučuje sa do moču⁽⁷⁾ (**obrázok 2**).

Vyšetrenie 5-HIAA v moči za dodržania podmienok zberu moču je prakticky 100 % špecifické. Moč sa zbiera 24 hodín do tmavej nádoby s pridaním 10 ml 25 % HCl. 5-HIAA v moči sa stanovuje HPLC metódou pomocou HPLC analyzátoru Agilent 1200⁽¹²⁾.

Referenčné hodnoty sú u oboch pohlaví **10,5 – 47,1 μmol/24 hod**.

Pred vyšetrením 5-HIAA v moči je nutné dodržať 2-3-dňové diéty z vylúčením potravín, ktoré by falošne zvyšovali hladinu sérotonínu a následne 5-HIAA v moči⁽¹¹⁾ (**tabuľka 3**).

Obrázok 1. Biosyntéza sérotonínu

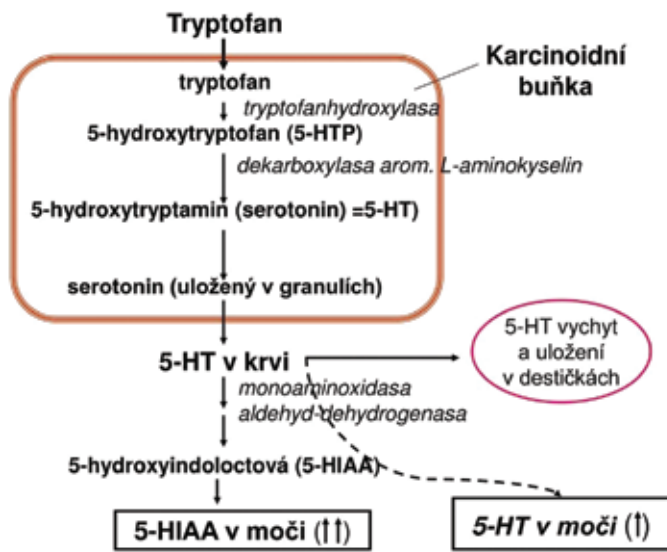


Zdroj: https://www.researchgate.net/figure/Serotonin-5-HT-bio-synthesis-pathway-5-HT-is-synthesized-from-the-amino-acid_fig3_315771564

Okrem potravín obsahujúcich sérotonín patria medzi interferujúce faktory rôzne lieky a ochorenia, ktoré významne ovplyvňujú hladinu sérotonínu a odpad 5-HIAA v moči⁽¹¹⁾ (**tabuľka 4**).

V prípadoch významného zvýšenia hodnôt odpadov 5-HIAA v moči existuje pozitívna korelácia medzi hmotnosťou nádoru a hladinou 5-HIAA v moči. Vyšetrenie slúži i na monitorovanie priebehu a efektivity liečby, prípadnej pooperačnej recidívy alebo progresie po predchádzajúcej úspešnej odpovedi na konzervatívnu terapiu. K najbežnejším

Obrázok 2. Metabolická cesta sérotonínu a 5-HIAA



Zdroj: <https://www.slideserve.com/ashley/biogenn-aminy-a-neuroendokrinn-tumory-biochemie-patobiochemie-klinick-v-znam-laboratorn-vy-etren>

Tabuľka 3. Obsah sérotonínu v rôznych potravinách

Potraviny svysokým obsahom sérotonínu > 3 ug/g	
butternut – tekvica muškátová	398 ug/g
čierny vlašský orech	304 ug/g
vlašský orech	87 ug/g
orechy hickory-shagbark nut (Carya ovata)	143 ug/g
pekanové orechy	29 ug/g
Potraviny so stredným obsahom sérotonínu 0,1 – 3 ug/g	
banány	30 ug/g
ananás	17 ug/g
kivi	5,8 ug/g
slivky	4,7 ug/g
paradajky	3,2 ug/g
Potraviny s nízkym obsahom sérotonínu < 0,1 ug/g	
avokádo	1,5 ug/g
datle	1,7 ug/g
grapefruit	0,9 ug/g
olivy	0,2 ug/g
baklažán	0,2 ug/g
rôzne plody: pistácie, muškátový oriešok, slnečnicové semiačka, jahody, borievky, ostružiny, brusnice, jablká, čerešne, mango, hrušky, broskyne, pomaranč, citrón, mrkva, uhorky, hlávkový šalát, limetka	
Potraviny s veľmi nízkym obsahom sérotonínu < 0,1 ug/g	
ďalšie potraviny: rôzne druhy mäsa, pečená šunka, pečené kura, ryby, syr parmezán, obilniny, ryža, zemiaky, káva, čaj, mlieko	

Zdroj: LOUTHAN, O. Diagnostika neuroendokrinných nádorů. [online]. 2012 [cit. 2019.08.02] Dostupné na internete: < <http://neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/diagnostika-nen-vysetreni.pdf>

biochemickým vyšetreniam pri karcinoidoch doteraz patrí 24-hodinový zber moču na vyšetrenie 5-HIAA⁽¹¹⁾.

Na našom pracovisku (Medirex, a. s.) okrem špecifických markerov pre diagnostiku karcinoidov (sérotonín a 5-HIAA) stanovujeme aj nešpecifické nádorové markery. Tieto markery s veľkou pravdepodobnosťou signalizujú prítomnosť NET, ale samy osebe nepodávajú bližšiu informáciu o vlastnostiach vyšetřovaného NET⁽¹¹⁾. K nešpecifickým markerom patria NSE, chromogranín A, gastrín a kalcitonín.

Neurónová špecifická enoláza

Neurónová špecifická enoláza (NSE) je jeden z 5 izoenzýmov glykolytického enzýmu enolázy (2-fosfo-D-glyceráthydroláza). Vyskytuje sa v rôznych dimerických izoformách zahrňujúcich 3 imunologicky odlišné podjednotky α , β , γ – apodjednotka enolázy sa vyskytuje v rozličných typoch tkanív cicavcov, zatiaľ čo β podjednotka sa nachádza predovšetkým v srdci a priečne pruhovaných svaloch. Izoformy enolázy $\alpha\gamma$ a $\gamma\gamma$, ktoré sú označované ako neurónová špecifická enoláza (NSE) alebo tiež γ enoláza, sa vyskytujú vo vysokých koncentráciách v neurónoch a neuroendokrinných bunkách alebo v tumoroch z nich vzniknutých⁽¹³⁾.

Hodnoty NSE stanovujeme metódou ECLIA pomocou analyzátoru cobas 8000 modul e 801.

Odber treba realizovať do štandardnej biochemickej skúmavky so separačným gélom. Referenčné hodnoty sú u oboch pohlaví **0 – 16,3 $\mu\text{g/l}$** .

Medzi interferencie, ktoré ovplyvňujú hodnotu NSE, patrí hemolýza séra.

NSE sa používa ako imunohistochemický a sérový marker, môže slúžiť aj ako prediktor odpovede na liečbu. Nebol preukázaný vzťah medzi rozsahom nádoru a stupňom zvýšenej hladiny NSE, na rozdiel od sérového chromogranínu A (CgA), kde takýto vzťah bol preukázaný. Tieto rozdiely CgA a NSE sa vysvetľujú odlišnou intracelulárnou lokalizáciou. CgA je lokalizovaný v neurosekrečných granulách a NSE je cytoplazmatický enzým. Preto elevácia NSE sa objavuje pri porušenej integrite bunkovej membrány, zvýšené hodnoty NSE treba preto očakávať skôr pri agresívnejších, rýchlo rastúcich a menej diferencovaných formách NET, ktoré často podliehajú rozpadu

Tabuľka 4. Interferujúce faktory ovplyvňujúce hladinu 5-HIAA

Neonkologické ochorenia zvyšujúce hladinu 5-HIAA
výrazné bolesti (ischialgie, kŕče hl. a kostrového svalstva), cystická fibróza, krvácanie, malabsorpčné stavy (celiakia, syndróm slepej kľučky), m. Whipple
Neonkologické ochorenia znižujúce hladinu 5-HIAA
depresia, resekcia tenkého čreva, mastocytóza, fenylketonúria, Downov syndróm
Lieky zvyšujúce hladinu 5-HIAA
atenolol, fenacetín, chlórpromazín, levopromazín, tioridazín, prochlórperazín, trifluoperazín, trietylperazín, perfenazín, flufenazín, guaifenezín, melfalám, naproxen, pindolol, rezerpín, acetaminofen, salicyláty, naproxem, L-DOPA, fluorouracil, alkaloidy
Lieky znižujúce hladinu 5-HIAA
ACTH, tricyklické antidepresíva, etylalkohol, heparín, chlórpromazín, imipramín, inhibítory MAO, izoniazid, levodopa, metyldopa, oktreotid, prometazín, ranitín, salicyláty

Zdroj: LOUTHAN, O. Diagnostika neuroendokrinných nádorů. [online]. 2012 [cit. 2019.08.02] Dostupné na internete: < <http://neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/diagnostika-nen-vysetreni.pdf>

buniek a nekrozám. Falošne vyššie hodnoty bývajú pri renálnej insuficiencii, pri pľúcnych a pečenej ochoreniach. Pre diagnostiku NET však enzým nevykazuje vysoký stupeň diagnostickej presnosti, a preto sa využívajú z onkomarkerov iba CgA a 5-HIAA⁽¹¹⁾.

Chromogranín A

Chromogranín A (CgA) je kyslá bielkovina zložená zo 439 aminokyselín s molekulovou hmotnosťou 48 kDa. Je produkován a secernovaný endokrinnými a neuroendokrinnými bunkami spolu s peptidovými hormónmi a neurotransmitermi, predovšetkým so sérotonínom a s glukagónmi. CgA je súčasťou mnohých intracelulárnych a extracelulárnych procesov. Je lokalizovaný v denzných sekrečných granulách skladujúcich peptidové hormóny a vo vezikulách obsahujúcich katecholamíny. Nachádza sa v neurónoch, v CNS a periférnych sympatických neurónoch. Iné orgány bohaté na CgA sú napr. prištítna telieska, pľúca, exokrinné bunky pankreasu, bunky produkujúce inzulín a glukagón. Hlavný zdroj sekrécie CgA je dreň nadobličiek⁽¹¹⁾.

Hodnoty CgA stanovujeme metódou ELISA pomocou analyzátoru Dynex DSX.

Odber treba realizovať do štandardnej biochemickej skúmavky so separačným gélom. Referenčné hodnoty sú u oboch pohlaví **0 – 100 µg/l**.

Stanovenie hodnôt CgA ako neuroendokrinného sérového markera sa využíva v diagnostike, v hodnotení vývoja ochorenia a odpovedi na liečbu. Pri väčšine nádorov produkujúcich CgA sú hladiny cirkulujúceho peptidu výrazne nad hranicu normy a výskyt falošne pozitívnych a falošne negatívnych výsledkov nebýva častý. Najčastejším dôvodom falošne pozitívnych nálezov je renálna insuficiencia. Senzitivita CgA je pri neuroendokrinných tumoroch 70 – 95 % a špecificita 70 – 80 %. Vyšetrenie je najpresnejšie pri nádoroch s intenzívnou sekrečnou aktivitou, hlavne pri metastázujúcich midgut karcinoidoch a pri tumoroch pankreasu⁽¹¹⁾ (**tabuľka 5**).

Existuje priama korelácia medzi celkovou hmotnosťou nádoru a plazmatickou hladinou CgA. Taktiež existuje vzťah k histologickému typu, kde najvyššie hodnoty exprimuje karcinoid, a to stonásobne zvýšené oproti norme. Vysoká hladina CgA je nezávislým prognostickým faktorom zlej prognózy pri pokročilých stavoch. Pri diagnostike a stanovení hladiny CgA treba myslieť na faktory – interferencie spôsobujúce falošné zvýšenie hladiny CgA. Mierne zvýšenie bolo zistené u žien v postmenopauzálnom období, hlavne v rámci zvýšenia gonadotropínov. Vyššie hladiny CgA bývajú aj u zdravých tehotných žien, kde CgA je produkováný placentou. Rýchly vzostup hladiny CgA spôsobí taktiež liečba nízkymi dávkami omeprazolu. Falošne pozitívne hodnoty CgA sa vyskytujú tiež u chorých so zápalovými ochoreniami čriev, s atrofickou gastritídou, s hepatálnou a renálnou insuficienciou⁽¹¹⁾.

LITERATÚRA

1. Barkmanová J. Karcinoidy. *Onkologie* 2009; 3(6): 336-342.
2. Cempírková V, Havránek P. Karcinoid. *Vnitř Lék* 2005; 51(9): 938-939.
3. Petruželka L. Karcinoid. *Maxdorf* 2003; 3-6.
4. Babovic-Vuksanovic D, Constantinou CL, Rubin J, et al. Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1999; 8(8): 715-719.

Tabuľka 5. Validita chromogranínu A ako markera neuroendokrinných tumorov

NET	Validita
Midgut karcinoidy	87 %
Foregut karcinoidy	79 %
Tumory buniek ostrovčekov pankreasu	72 – 100 %
Nefunkčné tumory buniek ostrovčekov pankreasu	62 %
Gastrinómy	100 %
Malobunkový karcinóm pľúc	39 – 75 %
Feochromocytóm	80 – 90 %
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	50 – 100 %

Zdroj: LOUTHAN, O. *Diagnostika neuroendokrinných nádorů*. [online]. 2012 [cit. 2019.08.02] Dostupné na internete: < <http://neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/diagnostika-nen-vysetreni.pdf>

Záver

Karcinoidy patria do skupiny neuroendokrinných tumorov (NET) so širokou biologickou a klinickou charakteristikou a s relatívne nízkou incidenciou. Najvyšší výskyt karcinoidov je v oblasti gastrointestinálneho traktu, a to hlavne v tenkom čreve, v rekte a v žalúdku. Klinické prejavy nádoru závisia od jeho primárnej lokalizácie a endokrinnnej aktivity. Medzi najčastejšie prejavy patrí kašeľ, dušnosť, dyspepsia, abdominálne bolesti, obstipácia, hnačka. Vzhľadom na to, že karcinoidy patria medzi endokrinné aktívne nádory a produkujú rôzne spektrum hormonálne aktívnych substancií, veľmi dôležitú úlohu hrá laboratórna diagnostika daných parametrov. Medzi najčastejšie hormonálne aktívne látky, ktorých hodnotu stanovujeme, patrí sérotonín, NSE, CgA v sére a 5-HIAA v moči. Špecificita a senzitivita daných markerov sú veľmi vysoké, pri niektorých typoch NET-ov a karcinoidov skoro 100 %, a preto veľmi potrebná pri včasnej diagnostike daných nádorov.

Zoznam skratiek:

- 5-HIAA** – kyselina 5-hydroxyindoloctová
- ACTH** – adrenokortikotropný hormón
- CgA** – chromogranín A
- CNS** – centrálny nervový systém
- EC** – enterochromafinné bunky
- ECLIA** – ElectroChemiLuminiscenčná Imuno Analýza
- ELISA** – Enzyme-linked immunosorbent assay
- GIT** – gastrointestinálny trakt
- HCl** – kyselina chlorovodíková
- HPLC** – (High Performance Liquid Chromatography) – vysokoučinná kvapalinová chromatografia
- NET** – neuroendokrinné tumory
- NSE** – neurónová špecifická enoláza
- VIP** – vazoaktívny intestinálny peptid

5. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *The Lancet* 1963; 281(1): 238-239.
6. Papotti M, Cassoni P, Volante M, et al. Ghrelin – Producing Endocrine Tumours of the Stomach and Intestine. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(10): 5052-5059.
7. Louthan O. *Neuroendokrinní nádory. Klinické pohľady*. Praha: Grada 2005; 344 s. ISBN 80-2471-16-21.

8. Sweeney JF, Rosemurgy AS. Carcinoid Tumors of the Gut. *Cancer Control Journal* 1997; 4(1): 18-24.
9. Kiňová S, Koreň M. Neuroendokrinné nádory v ambulancii praktického lekára. *Via practica* 2014; 11(3-4): 118-121.
10. Talafa V, Pastucha D, Zeman K, a spol. Karcinoid a jeho kardiálna manifestácia. *Vnitř Lék* 2012; 58(11): 867-870.
11. Louthan O. Diagnostika neuroendokrinných nádorů. *Neuroendokrinní nádory* 2012; 1-16.
12. Kiňová S. Neuroendokrinné tumory z pohľadu internistu a endokrinológa. *Onkológia* 2011; 6(4): 194-198.
13. https://pimeservices.roche.com/eLD_SF/cz/cs/Documents/GetDocument?documentId=9e848582-ff02-e611-e396-00215a9b3428



MUDr. Zuzana Cingelová
Klinická biochémia, Medirex, a. s.
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava
e-mail: zuzana.cingelova@medirex.sk