

Что такое карциноидный синдром?

Нейроэндокринный рак — термин, обозначающий группу онкологических заболеваний, развивающихся в нейроэндокринных клетках.

Нейроэндокринные клетки встречаются в организме повсюду и помогают регулировать нормальные функции организма, такие как дыхание и пищеварение, часто за счет выработки пептидов и (или) гормонов. При нейроэндокринном раке клетки часто могут вырабатывать избыточное количество этих веществ, вызывая их повышенные уровни в циркулирующей крови и изменяя нормальные функции организма.

Разновидности нейроэндокринных опухолей могут называться нейроэндокринными опухолями (НЭО), нейроэндокринным раком (НЭР), нейроэндокринными новообразованиями (НЭН) или даже карциноидом, но между этими терминами существуют ключевые различия, которые определены ниже:

- **НЭО** (нейроэндокринная опухоль) — опухоль, развивающаяся в нейроэндокринных клетках с патологическими изменениями, которые называют «высокодифференцированными» и которые обычно обладают медленным или умеренным характером роста, но могут расти так же быстро, как НЭР.
- **НЭР** (нейроэндокринный рак) — рак, развивающийся из нейроэндокринных клеток с патологическими изменениями, которые называют «низкодифференцированными» и которые обычно характеризуются быстрым ростом
- **НЭН** (нейроэндокринное новообразование) относится к обоим этим терминам
- **Карциноид** (от немецкого слова *Karzinoide*, означающего «подобный раку») — устаревший термин, который постепенно выходит из употребления, но по-прежнему может использоваться для определенных подвидов нейроэндокринного рака, например в легких.

Термин «карциноид» продолжает использоваться также для обозначения определенных состояний, связанных с нейроэндокринным раком.

Синдромом называют одновременное проявление двух или большего числа симптомов, часто позволяющих заподозрить конкретную болезнь, или заболевание.



Карциноидный синдром развивается из-за избыточной выработки гормонов и пептидов при нейроэндокринных новообразованиях, в частности серотонина, но также гистамина и кининов, что может вызывать ряд взаимосвязанных симптомов. Он развивается примерно у 30% пациентов с нейроэндокринными новообразованиями и чаще встречается при раке, который распространяется в печень (метастазы), особенно при видах рака, развивающихся в тонкой кишке (и далее в легких, яичнике и поджелудочной железе). Однако почти у 5% пациентов с развитием карциноидного синдрома может не отмечаться метастазов.

Карциноидная болезнь сердца (КБС) — редкое состояние, которое развивается примерно у одного из пяти (20%) пациентов с нейроэндокринными новообразованиями и карциноидным синдромом (КС). Точная причина неизвестна, но считается, что она связана с высоким уровнем серотонина. Это повышение серотонина может привести к развитию волокон или бляшек на поверхностях клапанов правой части сердца, приводя к их утолщению, втягиванию и неподвижности, а в результате — к стенозу (невозможности полного открытия) или, более часто, к регургитации (невозможности полного закрытия), что в свою очередь может влиять на общую функцию сердца.

Болезнь клапанов сердца встречается редко (менее 5%) в левой части сердца и может быть ограничена пациентами с открытым овальным окном (ООО*), с метастазами в легкие и пациентами с высоким бременем опухоли, у которых возможна секреция особо высоких уровней серотонина.

(*ООО — отверстие в сердце, которое не закрылось должным образом после рождения, вследствие чего кровь, за счет утечки из правой части сердца в левую, частично не протекает через легкие.)

Карциноидный криз — редкое осложнение карциноидного синдрома. Однако он может развиваться также у пациентов без наличия карциноидного синдрома в анамнезе. Он может развиваться без явных причин, но чаще всего провоцируется анестезией, манипуляцией с опухолью (биопсия, операция или интервенционное рентгенологическое вмешательство, например эмболизация или абляция) или стрессом. Эти факторы вызывают внезапное и избыточное высвобождение гормонов и пептидов, приводя к выраженным отклонениям частоты сердечных сокращений, артериального давления и дыхания, что может угрожать жизни. Обязательно сообщайте своему врачу о наличии у вас нейроэндокринного новообразования перед назначением вам какой-либо процедуры.

Дополнительная информация приводится в нашем информационном бюллетене «Что представляет собой нейроэндокринный рак?».

Симптомы карциноидных состояний

При карциноидном синдроме проявляются следующие симптомы:

- «сухие» приливы — «покраснение» лица, шеи и груди (которое может распространяться на все тело), что может сопровождаться ощущением покалывания в кистях и стопах, головной болью и (или) ощущениями сердцебиения (учащенное сердцебиение, трепетание или слишком сильные сокращения сердца)
- диарея — водянистый или жидкий стул несколько раз в сутки, что иногда сопровождается выраженными императивными позывами и более выражено в утренние часы.
- Карциноидная болезнь сердца
- свистящее дыхание (бронхоспазм) и (или) одышка
- изменения кожи

Причины карциноидного синдрома связаны с избыточной выработкой гормонов и пептидов нейроэндокринными раковыми клетками и их действием на организм.

Серотонин, гистамин и кинины играют определенную роль в нормальных функциях организма, в частности в пищеварении и дыхании.

При нейроэндокринном раке возможны другие виды диареи — важно описать ее тип, как она выглядит и когда развивается, так как она может быть связана с прочими причинами, не связанными с карциноидным синдромом, например с синдромом короткой кишки (состояние, при котором большая часть кишечника была удалена или не функционирует надлежащим образом).

При **карциноидной болезни сердца** (КБС) у многих пациентов может сначала не отмечаться выраженных симптомов со стороны сердца, но к ранним признакам могут относиться:

- постепенное снижение переносимости физических нагрузок, например ходьбы
- одышка (нехватка воздуха) — преимущественно при физической нагрузке
- повышение утомляемости

Некоторые из них могут быть связаны с прочими возможными причинами, такими как сам рак, общие проблемы со здоровьем и (или) старший возраст.

Установлена также связь повышенного уровня серотонина с развитием фиброза (волокнистые или бляшечные отложения), который может поражать клапаны сердца (КБС) и тонкую кишку (фиброз брыжейки).

В сердце этот процесс может развиваться вокруг сердечных клапанов, что затрудняет их открытие и закрытие. Это препятствует току крови в сердце, что может влиять на его способность к прокачиванию крови через легкие и по всему организму.

В животе это может приводить к складчатости или перегибам тонкой кишки тяжами, похожими на рубцовую ткань и захватывающими петли тонкой кишки, что может вызывать спазматическую боль и, в исключительных случаях, обструкцию и потенциальное поражение здоровой ткани тонкой кишки.

Однако при прогрессирующей КБС возможны такие симптомы, как усиление одышки, периферические отеки (например, отеки голеностопных суставов), асцит (скопление жидкости в животе), непреднамеренное снижение массы тела, снижение мышечной массы и более очевидные признаки недостаточности правых отделов сердца.

Карциноидный криз — экстренная клиническая ситуация, и, хотя при нем возможно выраженное покраснение, более значимым признаком служит сочетание учащенного и нерегулярного сердцебиения, очень низкого или высокого артериального давления, спутанности сознания и тяжелых затруднений при дыхании. По описанию это очень схоже с острой аллергической реакцией (анафилаксией) с потерей сознания.

Карциноидный криз связан с внезапным выбросом высоких уровней гормонов и пептидов, обычно в ответ на провоцирующий фактор, но он может развиваться и спонтанно.

Это не то же самое, что обострение или ухудшение симптомов карциноидного синдрома и может развиваться без очевидных имеющихся признаков карциноидного синдрома.

Без лечения или в экстремальных случаях карциноидный криз может привести к потере сознания, коме и (или) смерти.

Обычные анализы, которые можно использовать для диагностики

Обычно применяющиеся анализы включают в себя формальную оценку и диагноз типа нейроэндокринного рака у пациента и определение наличия карциноидного синдрома и карциноидной болезни сердца или риска развития этих состояний.

Карциноидный синдром можно подтвердить наличием симптомов, связанных с синдромом, а также определением гормонов и пептидов:

- Серотонин — непосредственно по образцу крови или по оценке уровней 5HiAA в крови или моче
- 5HiAA образуется при распаде серотонина. Следовательно, высокие уровни 5HiAA могут опосредованно указывать на высокие уровни серотонина в организме.

Следующее может использоваться для диагностики и мониторинга карциноидной болезни сердца:

- Анализ крови: N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP)
5HIAA в цельной крови/моче/плазме/сыворотке
- По согласованному мнению Европейского общества специалистов в области нейроэндокринных опухолей (ENETS), рекомендуется мониторинг NT-pro-BNP у всех пациентов с карциноидным синдромом для раннего выявления КБС
- Электрокардиография и рентгенография грудной клетки редко помогают в выявлении КБС
- Предпочтительный метод диагностики — трансторакальная эхокардиография
- Прочие методики эхокардиографии, такие как 3D, цветная потоковая или спектральная доплерография, могут предоставлять дополнительную информацию о состоянии клапана легочной артерии.
- Исследования с контрастом могут помочь определить открытое овальное окно.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

Карциноидный криз — не прогнозируемая экстренная ситуация. Однако риск может быть стратифицирован по оценке наличия и степени тяжести карциноидного синдрома. Имеются экспертные рекомендации, в которых предоставлены советы по снижению риска до и во время оперативных вмешательств и (или) инвазивных процедур.

Могут быть доступны карточки для экстренной ситуации для постоянного ношения пациентами.

Лечение

Ключевой целью лечения должно быть обеспечение для вас наилучшей возможной медицинской помощи и качества жизни путем предоставления доступа к надлежащему лечению, контролю симптомов и учета важнейших индивидуальных потребностей.

Согласно всеобщему соглашению, достигнутому путем консенсуса, все пациенты с нейроэндокринными новообразованиями для обеспечения наилучшего ухода за ними должны обсуждаться специализированным мультидисциплинарным консилиумом.

Варианты лечения будут зависеть от вида, локализации и размера новообразования в вашем случае, а также от того, имеется ли метастазирование (и в какие органы). Выбор варианта будет зависеть также от наличия у вас других проблем со здоровьем и (или) заболеваний и от общего состояния вашего здоровья и физической формы.

Может быть предложен один из следующих подходов или несколько из них:

- Мониторинг или наблюдение
- Полное или частичное удаление НЭО/НЭК
- Контролирование вашего заболевания путем замедления или прекращения роста НЭО/НЭК
- Паллиативное лечение, или устранение ваших симптомов

Варианты лечения будут зависеть от вида (степени злокачественности, функциональности и т. п.), локализации и размера нейроэндокринного рака в вашем случае, а также от того, имеется ли метастазирование (и в какие органы).

Выбор варианта будет зависеть также от наличия у вас других проблем со здоровьем и (или) заболеваний и от общего состояния вашего здоровья и физической формы.

Встречи с вашими врачами или специализированными медсестрами/другими членами бригады в значительной степени направлены на то чтобы вы могли получить всю необходимую информацию для понимания обсуждаемых вопросов и сделать обоснованный выбор относительно ухода за вами.

Удаление хирургическим путем, уменьшение объема (частичное удаление) и лечение нейроэндокринного рака может помочь в лечении карциноидных состояний, так как это приводит к удалению или контролю клеток, вырабатывающих избыточное количество гормонов, связанных с карциноидным синдромом и карциноидной болезнью сердца.

Доступность имеющихся методов лечения может различаться в зависимости от страны.

Варианты терапии могут включать в себя следующее:

Наблюдение — может использоваться для оценки того, насколько хорошо действует терапия, или в периоды между курсами терапии (которые могут длиться несколько месяцев или лет). Однако не каждому требуется проходить лечение: наблюдение может использоваться для проверки характера рака и общего состояния вашего здоровья с целью выявления каких-либо признаков изменений, которые могут означать необходимость обсуждения лечения. При любом виде лечения возможны побочные эффекты, поэтому важно знать, в каком случае лечение может вам помочь, а в каком нет.

Хирургическая операция для удаления, частичного удаления или устранения симптомов первичного нейроэндокринного рака поджелудочной железы и (или) вторичных очагов заболевания (метастазов). Хирургическое лечение может быть выполнено также для замены поврежденных сердечных клапанов и (или) коррекции ООС. Пораженные клапаны невозможно восстановить — нехирургические методы лечения могут помочь остановить или снизить дальнейшее повреждение путем снижения высокого уровня гормонов и уровней пептидов, но восстановить нормальную функцию можно только оперативным путем.

У некоторых пациентов хирургическая операция по поводу КБС может быть приоритетом для обеспечения выживаемости и возможности определенных методов терапии нейроэндокринного рака.

Однако у других пациентов может потребоваться стабилизация карциноидного синдрома (посредством терапии нейроэндокринного рака) до возможности более безопасного хирургического лечения КБС.

Аналоги соматостатина (АСС) могут использоваться, чтобы помочь регулировать секрецию кишечных гормонов, если их вырабатывается слишком много. Они могут также использоваться для дальнейшего замедления опухолевого роста при нейроэндокринном раке (НЭО) низкой или умеренной степени злокачественности, как функционирующем, так и нефункционирующем.

Медикаментозное лечение — могут применяться также прочие препараты. Например, препараты для лечения диареи и такие препараты как телотристан, который используется для снижения связанной с гормонами диареи.

Клиническое исследование — клинические научные исследования и разработка новых безопасных методов лечения крайне важны для обеспечения оптимального ухода пациентам с нейроэндокринным раком, так как позволяют установить, что эти методы не только эффективны, но и безопасны. Имеется несколько фаз терапии в рамках клинического исследования. Дополнительные сведения можно найти в нашем информационном бюллетене «Клинические исследования».

Участие в исследовании принимается на добровольной основе.

Контрольное наблюдение

Экспертами согласованы методические рекомендации по формам и графикам проведения последующего наблюдения, однако на практике здесь имеется определенное многообразие — и это правильно, поскольку последующее наблюдение должно не только основываться на мнении экспертов, а также результатах обследования и научных данных, но и быть индивидуально подобранным для вас с точки зрения обеспечения вам надлежащей медицинской помощи.

При карциноидной болезни сердца можно рекомендовать эхокардиографию каждые 3–6 месяцев в зависимости от ситуации.

Следует учитывать, что степень тяжести карциноидной болезни сердца может изменяться в течение короткого периода времени (<6 месяцев). При КБС рекомендуется частота эхокардиографии один раз в 6 месяцев при легкой КБС, а при среднетяжелой/тяжелой КБС — один раз в 3–6 месяцев.

После хирургического протезирования клапанов:

- У всех пациентов требуется пожизненное наблюдение кардиологом, специализирующемся на нейроэндокринном раке.
- У пациентов после протезирования клапана при КБС имеется риск рецидива заболевания (если контроль гормонов и пептидов не достигнут)
- У пациентов с биологическими протезами клапанов при КБС имеется риск инфекционного эндокардита, особенно при сниженной функции иммунной системы, поэтому при последующем наблюдении им рекомендуется проходить регулярный осмотр стоматолога и соблюдение надлежащей гигиены полости рта.
- При процедурах высокого риска у пациентов с КБС с протезированием клапанов требуется рассмотреть вопрос о профилактическом применении антибиотиков, в том числе стоматологические процедуры

Прогрессировавшее заболевание: последующее наблюдение осуществляется в соответствии с рекомендациями, но должно учитывать прогноз (ожидаемую продолжительность жизни), ожидаемый результат терапии и токсические реакции, связанные с лечением. Следует рассматривать и обсуждать ваше состояние здоровья, благополучие, физическую активность, информированный выбор и предпочтение продолжения терапии, а также цель лечения для наилучшего оказания помощи.

Ресурсы

- **International Neuroendocrine Cancer Alliance (INCA)**
(Международный альянс по борьбе с нейроэндокринным раком)
www.incalliance.org
- **The Carcinoid Cancer Foundation** (Фонд борьбы с карциноидным раком)
www.carcinoid.org
- **Neuroendocrine Tumor Research Foundation** (Фонд исследования нейроэндокринных опухолей)
www.netrf.org
- **Neuroendocrine Cancer UK** (Британское общество специалистов по эндокринному раку)
www.neuroendocrinecancer.org.uk
- **Neuroendocrine Cancer Australia**
(Австралийское общество специалистов по нейроэндокринному раку)
<https://neuroendocrine.org.au>
- **Canadian Neuroendocrine Tumour Society (CNETS)**
(Канадское общество специалистов по нейроэндокринным опухолям)
<https://cnets.ca>

Полный список членов INCA: <https://incalliance.org/full-members/>

- ✉ post@incalliance.org
- 🐦 twitter.com/netcancerday
- 📘 facebook.com/netcancerday
- 📷 instagram.com/netcancerday