

Maja Podlesnik¹, Janez Ravnik²

Povezanost biokemičnih označevalcev in ehokardiografskih značilnosti pri karcinoidni srčni bolezni³

*The Relationship between Tumor Markers and Echocardiographic
Findings in Carcinoid Heart Disease³*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: karcinoidna srčna bolezen – diagnostika, ehokardiografija, tumorski označevalci biološki

Karcinoidni tumorji so nevroendokrini tumorji. Izločajo različne fiziološko aktivne snovi, ki v povišanih koncentracijah lahko povzročajo karcinoidni sindrom in karcinoidno srčno bolezen. Značilne spremembe pri karcinoidni srčni bolezni so karcinoidne lehe na endokardu srca. Nastanek karcinoidne srčne bolezni ni dokončno pojasnjen. Skušali smo prikazati razlike v biokemičnih označevalcih med dvema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom: tistih s karcinoidno srčno boleznijo in tistih brez nje. Preko razlik v biokemičnih označevalcih smo želeli dobiti nekaj vpogleda v patogenezo karcinoidne srčne bolezni in preveriti njihovo diagnostično vrednost. Želeli smo ugotoviti pogostnost karcinoidne srčne bolezni pri bolnikih s karcinoidnim sindromom v Sloveniji.

Naše hipoteze: 1. Ravni kromogranina A, 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) in transformirajočega rastnega dejavnika – $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) so pomembno višje v skupini s karcinoidno srčno boleznijo kot v skupini brez nje. 2. Koncentracije 5-HIAA so v skupini s karcinoidno srčno boleznijo pred začetkom zdravljenja z oktreotidom pomembno višje kot v skupini brez nje. 3. Zdravljenje z oktreotidom ne prepreči nastanka karcinoidne srčne bolezni. Prospektivna raziskava je zajela vse bolnike v Sloveniji, ki so bili v času raziskave vodeni pod diagnozo karcinoidnega sindroma. Glede na prisotnost ehokardiografskih sprememb smo bolnike razdelili v dve skupini: tiste s karcinoidno srčno boleznijo in tiste brez nje. Koncentracije kromogranina A v serumu smo določali z radioimunskih testom, koncentracije 5-HIAA v urinu z uporabo tekočinske kromatografije pod visokim pritiskom, koncentracije TGF- $\beta 1$ v serumu pa z encimskoimunskim testom. Dobljene rezultate smo statistično obdelali z uporabo neparametričnih testov.

Najpogostejša ehokardiografska sprememba pri skupini s karcinoidno srčno boleznijo je bila popuščanje trikuspidalne zaklopke s strukturnimi spremembami trikuspidalne zaklopke. Bolniki s karcinoidno srčno boleznijo so imeli značilno višje koncentracije kromogranina A v primerjavi s tistimi brez nje. Ugotovili smo statistično značilno pozitivno korelacijo med koncentracijami kromogranina A v serumu in koncentracijami 5-HIAA v urinu pred zdravljenjem z oktreotidom in v času kontrole. Razlika v koncentracijah 5-HIAA v urinu med obema skupinama je bila statistično značilna samo za vrednosti, merjene v času kontrole, ne pa tudi za obdobje pred zdravljenjem z oktreotidom. Padec koncentracij 5-HIAA po zdravljenju z oktreotidom ni bil statistično značilen. Razlike med serumskimi koncentracijami TGF- $\beta 1$ niso

¹ Maja Podlesnik, štud. med., Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Janez Ravnik, štud. med., Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

³ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado študentom za leto 2001.

bile statistično značilne. Pojavnost karcinoidne srčne bolezni ni povezana s trajanjem simptomov in znakov karcinoidnega sindroma. Koncentracije kromogranina A in 5-HIAA so uporabne v diagnostiki in pri spremljanju bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo. Koncentracije 5-HIAA, kot smo jih ugotovili v naši raziskavi, kažejo na pomembno vlogo serotonina pri nastanku karcinoidnih leh. Zdravljenje z oktreotidom ne povzroči statistično značilnega padca koncentracij 5-HIAA in ne vpliva na nastanek karcinoidne srčne bolezni. Določanje serumskih koncentracij TGF- β 1 ni uporabno pri diagnostiki bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: carcinoid heart disease — diagnosis, echocardiography, tumor markers biological

Carcinoids are neuroendocrine tumors. They produce physiologically active substances which can cause carcinoid syndrome and carcinoid heart disease at higher concentrations. The characteristic changes seen in carcinoid heart disease are carcinoid endocardial plaques. The pathogenesis of carcinoid heart disease is not completely understood. An attempt was made to show the differences in biochemical markers between two groups of patients: those with carcinoid heart disease and those without it. Through these differences we hoped to get some insight into the pathogenesis of carcinoid heart disease and to be able to verify the diagnostic value of these biochemical markers. One of the objectives was also to calculate the incidence of carcinoid heart disease in patients with carcinoid syndrome in Slovenia.

Our hypotheses were as follows: 1. Levels of chromogranin A, 5-HIAA and TGF- β 1 will be significantly higher in the group with carcinoid heart disease compared to the control group. 2. Concentrations of 5-HIAA before treatment with octreotide will be significantly higher in the group with carcinoid heart disease compared to the control group. 3. Treatment with octreotide will not prevent the appearance of carcinoid heart disease. The study was prospective and included all patients in Slovenia who were diagnosed with and treated for carcinoid syndrome at the time. They were divided into two groups based on echocardiographic findings typical for carcinoid heart disease. Serum concentrations of chromogranin A were measured using RIA, urinary concentrations of 5-HIAA were measured using HPLC, and serum concentrations of TGF- β 1 were measured using ELISA. Nonparametric tests were used for statistical analysis.

The most common echocardiographic finding in the group with carcinoid heart disease was tricuspid regurgitation with morphologic changes of the tricuspid valve. The group with carcinoid heart disease had significantly higher concentrations of chromogranin than the control group. The correlation between serum concentrations of chromogranin A and urinary concentrations of 5-HIAA was statistically significant during for the period before treatment with octreotide and for the period when control measures were made. Differences in 5-HIAA concentrations between the two groups were statistically significant only for the period when control measures were made, but not for the period before treatment. The decrease in urinary concentrations of 5-HIAA after treatment was not statistically significant and neither were differences in the serum concentrations of TGF- β 1. The incidence of carcinoid heart disease did not depend on the duration of symptoms of carcinoid syndrome. Serum concentrations of chromogranin A and urinary concentrations of 5-HIAA were found to be useful in the diagnostics and follow-up of patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. The levels of 5-HIAA established in our study indicate an important role of serotonin in the pathogenesis of carcinoid plaques. Treatment with octreotide does not cause a significant decrease in the 5-HIAA concentrations and has no impact on the appearance of carcinoid heart disease. Serum concentrations of TGF- β 1, on the other hand, were not found to be helpful in the diagnostics of carcinoid syndrome or carcinoid heart disease.

UVOD

Prvič je karcinoidne tumorje opisal Lubarsch leta 1888, samo ime karcinoid pa je prvič uporabil Oberndorfer leta 1907 (1–4). So najpogostejši tumorji, ki izvirajo iz enterokromafinih celic (5). Pojavljajo se pri 1–2 na 100.000 prebivalcev (1). Ker pa so karcinoidni tumorji pri človeku lahko prisotni brez kakršnihkoli simptomov in znakov, je resnična pojavnost teh tumorjev v resnici večja (1, 2, 6). Pojavljajo se lahko kjerkoli v prebavnem traktu (1), trebušni slinavki (7), jajčnikih (8), timusu (9) ter pljučih (10). Najpogosteje se pojavljajo v 6. in 7. desetletju življenja, pri obeh spolih enako (5).

Karcinoide lahko delimo glede na embriološko zasnovo pračrevesa, iz katere izvirajo, kot sta leta 1963 predlagala Williams in Sandler (4, 12). Tako ločimo karcinoide sprednjega, srednjega ali zadnjega dela pračrevesa. Druga možnost razdelitve karcinoidnih tumorjev je na osnovi histoloških in biokemičnih značilnosti (13) ter glede na anatomsko lego in stopnjo diferenciranosti (3).

Karcinoidni tumorji rastejo večinoma počasi (12). Najpogosteje se kažejo z lokalnimi simptomi in znaki (12). Pri manjšem deležu teh tumorjev je potek malignejši. Ti rastejo hitreje in pogosteje zasevajo, zlasti v jetra (5). Pri njih so tudi pogosteje prisotni simptomi in znaki, nastali zaradi višjih koncentracij fiziološko aktivnih snovi v krvi. Te snovi izločajo tako primarni tumor kot njegovi zasevki. Skupek tako nastalih simptomov in znakov imenujemo karcinoidni sindrom (14). Pri nekaterih bolnikih s karcinoidnim sindromom se pojavijo tudi spremembe na endokardu desne strani srca, kar imenujemo karcinoidna srčna bolezen (2, 12, 15).

Karcinoidni sindrom

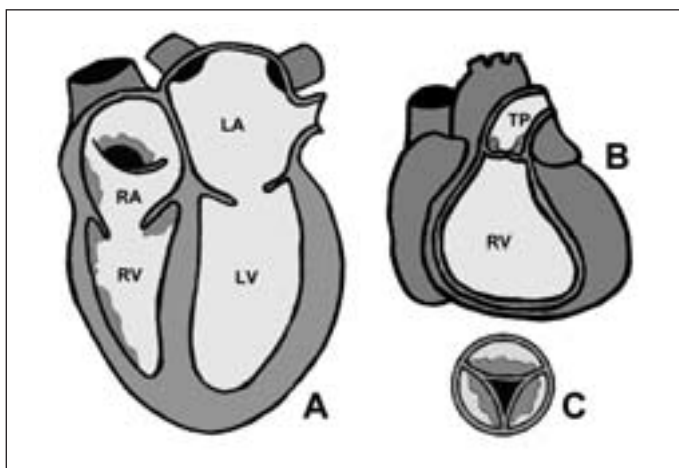
Za klasični karcinoidni sindrom je najbolj značilna rdečica kože obraza in zgornjega dela prsnega koša in driska, manj pogoste pa so teleangiektazije, paroksizmalna hipotenzija in težko dihanje (12, 15, 16). Z njim so najpogosteje povezani tumorji srednjega dela pračrevesa (15). Etiološki dejavnik in patofiziološki proces njegovega nastanka še ni točno znan. Vzrok naj bi bile povišane vrednosti monoaminov in peptidnih hormonov,

ki jih izločajo karcinoidni tumorji in njihovi zasevki (12). Karcinoidni sindrom ima 20–30 % bolnikov s karcinoidnim tumorjem (2). Karcinoidni sindrom se pojavi takrat, kadar so fiziološko aktivne snovi v visokih koncentracijah prisotne v sistemskem krvnem obtoku. To je možno le takrat, ko se izognejo razgradnji pri prvem prehodu skozi jetra. Zato je karcinoidni sindrom pogost pri jetrnih zasevkih, ki aktivno izločajo snovi, ter pri retroperitonealnih zasevkih, kjer drenaža venske krvi zaobide jetra (2, 11). 40–90 % bolnikov, ki imajo karcinoidni sindrom, ima tudi zasevke v jetrih (14, 17).

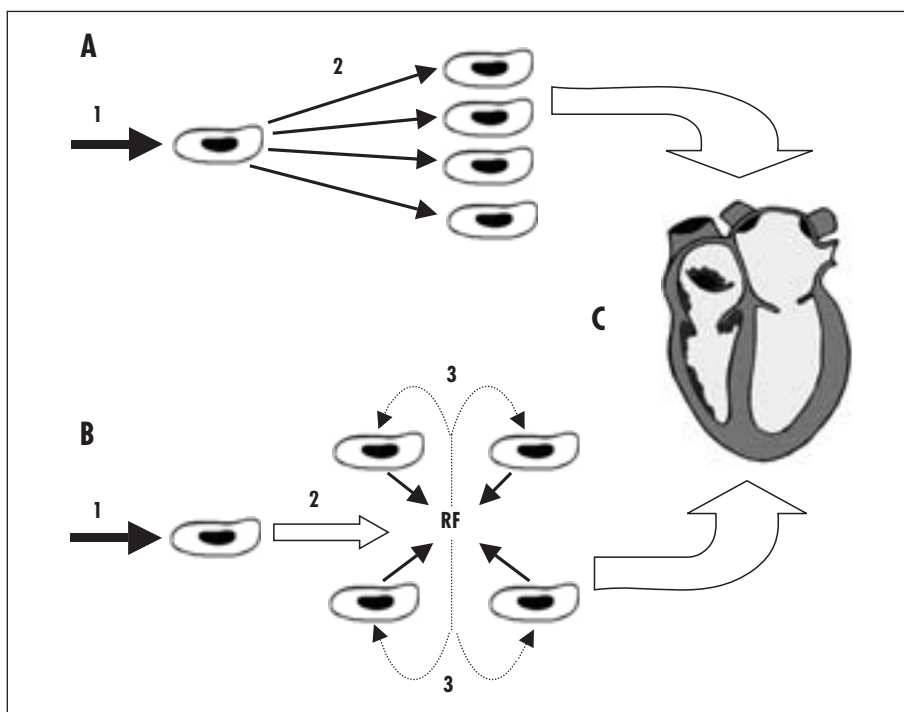
Karcinoidna srčna bolezen

Karcinoidna srčna bolezen se pojavlja pri 50–60 % bolnikov s karcinoidnim sindromom (2). Karcinoidna srčna bolezen ni posledica primarno rastočega karcinoidnega tumorja v srcu, saj ti tumorji izjemno redko zasevajo v srce (18–20). Njen nastanek naj bi bil povezan z zelo visokimi koncentracijami fiziološko aktivnih snovi v sistemskem krvnem obtoku (12, 18, 21). Opravljene raziskave kažejo, da nastanek karcinoidne srčne bolezni ni povezan s trajanjem simptomov in znakov karcinoidnega sindroma (18, 19, 22, 23).

Značilne spremembe so karcinoidne lehe na endokardu. Najpogosteje je prizadet endokard desnega preddvora in prekata (21) in zaklopke desne strani srca, levi del srca je pogosteje prizadet le pri karcinoidih v pljučih, pljučnih zasevkih ali pri desno-levih šantih (2, 19, 24). Karcinoidne lehe so sestavljene iz gladkomišičnih celic in miofibroblastov, ki jih obdaja ekstracelularni matriks, sestavljen iz mikrofibril, kislih mukopolisaharidov, bazalne membrane in kolagenskih vlaken, vse to pa pokriva plast endotelijskih celic (2, 21, 25, 26). Značilne spremembe, ki so posledica karcinoidne bolezni srca, so lokalizirane na prekatni strani septalnega in zadnjega lističa trikuspidalne zaklopke (slika 1A) in na arterijski strani lističev pulmonalne zaklopke (slika 1B in 1C) (21). Pri sprednjem lističu trikuspidalne zaklopke se lehe lahko pojavijo na obeh straneh (21). Karcinoidne lehe postopno ožijo premer obročev in ustij trikuspidalne in pulmonalne zaklopke, zaklopke postajajo vse bolj zadebeljene in vse manj gibljive (21).



Slika 1. Prikaz srčnih votlin in zaklopk z najpogostejšimi mesti sprememb pri karcinoidni srčni bolezni. Karcinoidne lehe so prikazane v sivi barvi. A – vzdolžni prerez srca s prikazom karcinoidne srčne prizadetosti desnega srca; B – prerez skozi srce in pljučno arterijo s prikazom prizadetosti pulmonalne zaklopke; C – pogled iz arterijske strani na prizadeto pulmonalno zaklopko. RA – desni predvor; RV – desni prekat; LA – levi predvor; LV – levi prekat; TP – deblo pljučne arterije.



Slika 2. Shema dveh možnih patogenetskih mehanizmov nastanka vezivnih leh pri karcinoidni srčni bolezni. A – fiziološko aktivna snov deluje na fibroblaste (A1), kar spodbuja njihovo delitev in proizvodnjo veziva (A2); B – fiziološko aktivna snov deluje na fibroblaste (B1), ter v njih povzroči sprožitev prepisovanja in tvorbo ravnega dejavnika – RF (B2), ta pa preko avtokrinih in parakrinih mehanizmov spodbuja fibroblaste k delitvi in proizvodnji veziva ter nadaljnjem prepisovanju in tvorbi ravnega dejavnika (B3); C – končna skupna pot obeh patogenetskih mehanizmov je nastanek vezivnih leh pri karcinoidni srčni bolezni.

Posledica je popuščanje zaklopk s pridruženozožitvijo. Od vseh sprememb je popuščanje trikuspidalne zaklopke najpogostejša najdba (1).

Najverjetneje je vzrok za nastanek karcinoidne srčne bolezni kombinacija več dejavnikov, ki neposredno ali posredno delujejo na nastanek fibroznih sprememb na endokardu (19, 24). Možna patogenetska mehanizma nastanka karcinoidne srčne bolezni sta prikazana na sliki 2. Neka aktivna snov ali več snovi, ki jo izloča karcinoidni tumor, bi lahko delovala neposredno na fibroblaste (slika 2 – A1) in jih stimulira k pospešeni delitvi in proizvodnji veziva (slika 2 – A2). Ta snov bi lahko delovala tudi posredno preko sprožitve prepisovanja (transkripcije) in tvorbe nekega rastnega dejavnika v fibroblastih (slika 2 – B2), ta pa bi preko avtokrine in parakrine stimulacije spodbujal fibroblaste k delitvi in proizvodnji veziva ter nadaljnjemu prepisovanju in tvorjenju rastnega dejavnika (slika 2 – B3). Možno je, da morajo koncentracije aktivnih snovi, ki jih izločajo karcinoidni tumorji, preseči neko kritično mejo (22, 23). Ko to mejo presežejo, sprožijo prepisovanje rastnega dejavnika (27). Povečana tvorba in izločanje tega rastnega dejavnika pa preko avtokrinih in parakrinih mehanizmov vzdržuje nadaljnjo delitev fibroblastov in njihovo povečano proizvodnjo veziva, spodbuja pa tudi prepisovanje rastnega dejavnika v fibroblastih (27, 28). Visoke koncentracije aktivnih snovi torej delujejo kot začetni sunek, nadaljnja delitev fibroblastov in produkcija veziva pa se vzdržuje preko pozitivne povratne zanke, za katero je odgovoren rastni dejavnik (22).

Biokemični označevalci karcinoidnih tumorjev

Celice karcinoidnih tumorjev v krvni obtok izločajo številne fiziološko aktivne snovi. Njihove visoke koncentracije v sistemske krvnem obtoku naj bi bile odgovorne za simptome in znake karcinoidnega sindroma ter za nastanek karcinoidne srčne bolezni (2, 12). Te snovi so kot označevalci uporabne za diagnozo in napoved karcinoidnih tumorjev, saj so višje koncentracije le-teh povezane s hujšim potekom, nastankom karcinoidnega sindroma in karcinoidne srčne bolezni (29, 30). V grobem ločimo nespecifične in specifične označevalce

(31,32). K označevalcem bi lahko šteli tudi rastne dejavnike, za katere se prav tako sumi, da so povezani z nastankom karcinoidnega sindroma in karcinoidne srčne bolezni (27) in so dokazano prisotni v karcinoidnih srčnih lehah v povišanih koncentracijah (33).

Predstavnik nespecifičnih označevalcev nevroendokrinih tumorjev je kromogranin A (31, 32). Biološka vloga kromogranina A še ni popolnoma jasna, čeprav se predvideva, da pospešuje rast tumorjev (34, 35). Dokazano je, da spodbuja adhezijsko aktivnost celic (36). Pokazal se je kot zelo občutljiv serumski označevalec za različne podvrste nevroendokrinih tumorjev (32, 34, 37). Serumske vrednosti kromogranina A odražajo napredovanje oziroma nazadovanje karcinoidnega tumorja (6, 32), saj je višina koncentracije povezana z velikostjo tumorja (38). Kromogranin A je pomemben predvsem pri nevroendokrinih tumorjih, ki dodatno ne izločajo drugih fiziološko aktivnih snovi (32). Hkrati pa se je izkazal kot pomemben napovedni dejavnik preživetja bolnikov s karcinoidnim tumorjem (39).

Specifični označevalci pa so tisti, ki so povezani s specifično klinično sliko karcinoidnega sindroma ter so njegov bolj ali manj dokazan etiološki dejavnik (31). To so serotonin, insulin, gastrin, tahikinin in drugi (31, 32). Serotonin je glavni sekretorni produkt karcinoidnih tumorjev (12). Odgovoren naj bi bil za pojav drisk pri bolnikih s karcinoidnim sindromom (4, 12, 17), ne pa za zardevanje, saj le-tega ne zavremo z uporabo antagonistov serotoninjskih receptorjev (4, 12), oz. povzročimo z injiciranjem serotonina (3). Visoke koncentracije serotonina naj bi bile povezane z nastankom karcinoidne srčne bolezni. Nekatere študije so to tezo ovrgle (24), čeprav je več raziskav v zadnjem času potrdilo etiološko povezanost serotonina s srčno boleznijo (22, 23). Nekateri avtorji so mnenja, da je pri nastanku karcinoidne srčne bolezni pomembna prekoračitev določene mejne koncentracije 5-HIAA v urinu, ki naj bi znašala 100 mg/24 h (22, 23).

Tahikinin, kot npr. substanca P, se pojavljajo v višjih koncentracijah pri bolnikih s karcinoidnim sindromom (2) ter karcinoidno srčno boleznijo (4). Predvideva se, da je substanca P povezana s karcinoidnim zar-

devanjem (4, 40) ter tudi drisko (41, 42). Nekatere raziskave so nakazale etiološko povezanost tahikinov z nastankom karcinoidne srčne bolezni (19, 43).

V karcinoidnih tumorjih prihaja do povečanega prepisovanja nekaterih rastnih dejavnikov v tumorskem tkivu. Snovi, ki jih izločajo karcinoidni tumorji, bi bile lahko tudi sprožitelj prepisovanja rastnih dejavnikov v oddaljenih tkivih (27). Sedaj so v ospredju raziskave o vlogi družine rastnih faktorjev TGF- β (27, 44). Poznamo tri izomere TGF- β : β 1, β 2 in β 3 (6, 44). Delujejo avtokrino in parakrino (6, 27). Proizvajanje in odlaganje ekstracelularnega matriksa povzročajo na način, da povečajo proizvodnjo kolagena, fibronektina in proteoglikanov, zmanjšajo razgradnjo beljakovin ekstracelularnega matriksa (27, 28, 44–46) in hkrati delujejo tudi kemotaktično na fibroblaste in makrofage (28). Omenjajo se kot ključni dejavnik pri nastanku karcinoidne srčne bolezni. Aktivacija TGF- β v zdravem srcu je normalen, a samo prehodni dogodek (47). Mehanizem indukcije TGF- β pri karcinoidni bolezni srca še ni znan, vendar se domneva, da bi bil sprožiteljni dejavnik proizvodnje TGF- β lahko serotonin in/ali druge fiziološko aktivne snovi, ki jih izločajo karcinoidni tumorji (27, 44). Do sedaj še ni bilo opravljenih raziskav, ki bi preučila koncentracije rastnih dejavnikov v krvi pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo.

Diagnostika, zdravljenje in napoved

Za natančno določitev mesta karcinoidnega tumorja je treba opraviti nekatere slikovne diagnostične metode, kot so endoskopija, kontrastne preiskave želodca in črevesa, rentgensko slikanje prsnih organov, ultrazvok trebuha ter angiografija. Za dokazovanje prisotnih zasedkov največ uporabljamo računalniško tomografijo (CT), magnetno resonanco (MR) in predvsem ultrazvok jeter (11). Scintigrafija z ^{111}In -DTPA-D-Phe označenim oktreotidom nam omogoča prikaz somatostatinskih receptorjev na celicah karcinoidnih tumorjev in njihovih zasedkov (3).

Dokazovanje karcinoidne srčne bolezni je težko, saj se znaki prizadetosti srca pokažejo šele v napredovalem obdobju bolezni (19).

Najbolj uporabna je ehokardiografija. Z dvo-dimezionalno ehokardiografijo prikažemo predvsem spremembe na srčnih zaklopkah, ki so bolj ehogene in kjer je gibanje listov bolj ali manj omejeno. Spremembe na endokardu sten srca je praktično nemogoče dokazati, ker z ultrazvokom ni možna natančna tkivna karakterizacija. Z doplersko ehokardiografijo ocenimo hemodinamske posledice na trikuspidalni in pulmonalni zaklopi (19, 20, 23, 25). Druge slikovne preiskave, kot sta CT in MR, nudijo dodatno informacijo glede razsežnosti sprememb na endokardu v desnih srčnih votlinah (46–48).

Za diagnostiko karcinoidnih tumorjev so uporabni tudi biokemični označevalci. Pri karcinoidnih tumorjih so povišane koncentracije kromogranina A (29). Zelo uporabno je določanje vrednosti 5-HIAA v 24-urnem urinu. Te vrednosti so pri bolnikih s karcinoidnim sindromom tudi do 100-krat povišane (2), še višje pa so pri karcinoidni srčni bolezni (18). Ker 10 % bolnikov s povišanimi vrednostmi serotoninov v krvi nima povišanih koncentracij 5-HIAA v urinu, bi bila vsebnost serotoninov v trombocitih boljši pokazatelj povišanih vrednosti serotoninov v krvi (22, 51).

Kirurška odstranitev pri dovolj zgodaj odkritih tumorjih zagotavlja popolno ozdravitev, pri razširjeni bolezni brez možnosti popolne resekcije pa je ustrezna paliativna metoda zdravljenja (14). Pri manjšini bolnikov z zasedki v jetrih je možna odstranitev jetrnih metastaz (14), ki predstavlja le začasno izboljšanje simptomov ter nima vpliva na preživetje (12).

Analog somatostatina, oktreotid, je močan inhibitor sekrecije celic karcinoidnih tumorjev ter njihovih zasedkov. Povzroča tako simptomatsko kot laboratorijsko izboljšanje (nižje koncentracije 5-HIAA v urinu in kromogranina A v serumu) (12, 14, 35). Kljub znižanju koncentracij serotoninov v serumu pa oktreotid ne zavre napredovanja že prisotne karcinoidne srčne bolezni, ni pa še jasno, ali čim zgodnejše zdravljenje prepreči njen nastanek (12, 26).

Z zdravljenjem karcinoidne srčne bolezni začnemo pri znakih srčnega popuščanja. V glavnem je zdravljenje simptomatsko. Smiselno je tudi kirurško zdravljenje (zamenjava zaklopk ali valvuloplastika) ali perkutano širjenje zoženih zaklopk (52). Največkrat je

to zamenjava trikuspidalne zaklopke, katere posledica je običajno izboljšanje srčne simptomatike, žal pa je operacija povezana z visoko perioperativno smrtnostjo in zahteva tehten izbor bolnikov, ki so zanje primerni (1, 3).

Napoved poteka bolezni pri bolnikih s karcinoidnim tumorjem je močno odvisna od mesta in stadija bolezni ob diagnozi. Pri lokalno omejeni bolezni je petletno preživetje 95 %, 65 % pri razširjenosti v bezgavke in 20 % pri zasevkih v jetrih (12). Bolniki s karcinoidno srčno boleznijo imajo povprečno preživetje dva- do trikrat krajše kot tisti s karcinoidnim sindromom brez srčne prizadetosti (2, 23).

NAMEN IN HIPOTEZE

Namen naše prospektivne raziskave je bil ugotavljanje razlik v biokemičnih označevalcih pri dveh skupinah bolnikov s karcinoidnim sindromom: tistih s KSB in tistih brez nje. Hoteli smo ugotoviti pogostost in značilnosti karcinoidne srčne bolezni pri bolnikih s karcinoidnim sindromom v Sloveniji.

Naše raziskovalno delo so usmerjala naslednja vprašanja:

1. Ali je pojavnost karcinoidne srčne bolezni odvisna od trajanja simptomov in znakov karcinoidnega sindroma?

Hipoteza 1: Čas trajanja simptomov in znakov karcinoidnega sindroma do pojava karcinoidne srčne bolezni pri bolnikih s prizadetostjo srca ne bo različen od časa trajanja simptomov in znakov karcinoidnega sindroma pri bolnikih brez KSB.

2. Ali obstajajo razlike v ravni nespecifičnih označevalcev med obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB ali brez)?

Hipoteza 2: Serumske koncentracije kromogranina A pri bolnikih s KSB bodo pomembno višje od tistih pri bolnikih brez nje.

3. Kakšna je vloga specifičnih označevalcev pri karcinoidni srčni bolezni ter kakšen je vpliv zdravljenja z analogi somatostatina?

Hipoteza 3: Pred zdravljenjem z oktreotidom bodo koncentracije 5-HIAA v urinu pomembno višje pri bolnikih s KSB kot pri tistih brez nje.

Hipoteza 4: V času kontrole bodo koncentracije 5-HIAA v urinu pomembno višje pri bolnikih s KSB kot pri tistih brez nje.

Hipoteza 5: Zdravljenje z oktreotidom bo pomembno znižalo koncentracije 5-HIAA tako pri bolnikih s KSB kot pri tistih brez nje.

Hipoteza 6: Zdravljenje z oktreotidom ne bo preprečilo nastanka karcinoidne srčne bolezni.

4. Kakšna je vloga rastnih dejavnikov v patogenezi karcinoidnega sindroma in karcinoidne srčne bolezni?

Hipoteza 7: Serumske koncentracije TGF- β 1 pri vseh bolnikih s karcinoidnim sindromom bodo pomembno višje od tistih pri zdravih preiskovancih.

Hipoteza 8: Serumske koncentracije TGF- β 1 pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo bodo pomembno višje od tistih pri bolnikih brez nje.

METODE

Bolniki

V raziskavi smo zajeli in obdelali vse bolnike v Sloveniji, ki so trenutno vođeni pod diagnozo karcinoidni tumor s karcinoidnim sindromom. Raziskava je bila prospektivna, izvedena v skladu s Helsinško-tokijsko deklaracijo. Vseh bolnikov je bilo 12, od tega 8 žensk in 4 moški. Povprečna starost bolnikov je bila 56 let (razpon od 38 do 70 let). Vsi bolniki so imeli histološko dokazan karcinoidni tumor na prebavilih. 4 bolniki so imeli tumor na ileumu, 3 bolniki niso imeli ugotovljene lokacije tumorja, 2 bolnika sta imela karcinoidni tumor cekuma, 2 dvanajstnika in 1 trebušne slinavke. Pri 9 bolnikih je bil tumor operativno odstranjen, pri 2 je bila opravljena kemoembolizacija jetrnih zasevkov, pri enem bolniku pa operativni poseg ni bil opravljen. Zasevke v jetrih je imelo 11 bolnikov, 1 je imel prisotne zasevke v retroperitonealnih bezgavkah. Karcinoidno srčno bolezen je imelo 5 bolnikov. Vsi bolniki so imeli pozitiven izvid scintigrafije z oktreotidom. 11 jih je bilo v času raziskave zdravljenih z oktreotidom, le 1 je bil brez zdravljenja. 4 bolniki so bili pred uvedbo zdravljenja z oktreotidom zdravljeni s kemoterapijo in interferonom.

Kontrolno skupino je sestavljalo 21 naključno izbranih zdravih oseb. V skupini je bilo 15 oseb ženskega spola in 6 oseb moškega spola. Povprečna starost preiskovancev v kontrolni skupini je bila 54 let (razpon od 38 do 73 let).

Ehokardiografsko določanje prisotnosti in stopnje karcinoidne srčne bolezni

Pri vseh bolnikih smo opravili transtorakalno dvodimenzionalno ehokardiografijo in doplersko ehokardiografijo. Meritve velikosti srčnih votlin smo opravili v standardnih projekcijah. Pri vsakem bolniku smo naredili natančen ultrazvočni pregled srca in izključili morebitne srčne napake na mitralni in aortni zaklopki. Izključili smo tudi morebitne šante na nivoju srca. Ocenili smo sistolno in diastolno funkcijo levega in desnega prekata.

Morfološke spremembe na trikuspidalni in pulmonalni zaklopki smo ocenjevali iz parasternalnih, apikalnih in subksifoidnih ehokardiografskih projekcij. Iz parasternalne projekcije po kratki osi in iz projekcije za prikaz vtočnega dela desnega prekata smo prikazali vtočni del desnega prekata in trikuspidalno zaklopko. Iz te projekcije smo ocenili spremembe na sprednjem in zadnjem listu trikuspidalne zaklopke. Iz parasternalne projekcije po kratki osi skozi bazo srca smo prikazali iztočni del desnega prekata in pljučno arterijo z zaklopko. V tej projekciji smo ocenili spremembe na pulmonalni zaklopki. V apikalni projekciji »štirih votlin« smo ocenili velikost desnih srčnih votlin in ocenili morfološke spremembe na septalnem in sprednjem listu trikuspidalne zaklopke. Pri nekaterih bolnikih smo lažje ugotovili morfološke spremembe na trikuspidalni zaklopki iz subksifoidne ehokardiografske projekcije. Morfološke spremembe na trikuspidalni zaklopki so se kazale kot povečana ehogenost, zadebeljenost, sfrknjenost in slabša gibljivost listov.

Morfološke spremembe na zaklopkah smo ocenjevali iz več ehokardiografskih projekcij, da bi se izognili morebitnim artefaktom. Vrednosti hitrosti toka krvi so bile rezultat treh povprečnih vrednosti v najboljši ehokardiografski projekciji pri normalnem dihanju.

Na ta način smo se izognili morebitnim artefaktom zaradi neugodnega vpadnega kota ultrazvočnega snopa in artefaktom zaradi dihanja.

Z barvno doplersko ehokardiografijo smo ugotavljali prisotnost trikuspidalne in pulmonalne regurgitacije. Stopnjo trikuspidalne regurgitacije smo ocenili glede na razmerje površine barvnega doplerskega signala v desnem preddvoru in površine desnega preddvora v isti ehokardiografski projekciji. Stopnjo regurgitacije trikuspidalne zaklopke smo ocenjevali s pomočjo barvne doplerske tehnike. Razvrstili smo jo v štiri razrede glede na razmerje obsega retrogradnega toka krvi proti obsegu desnega preddvora. Stopnjo zožitve pulmonalne zaklopke smo ocenili z merjenjem hitrosti toka krvi skozi pulmonalno zaklopko z doplersko ehokardiografsko metodo. Razliko tlaka na zaklopki smo ocenili na standarden način s pomočjo prirejene Bernoullijeve enačbe $\Delta p = 4v^2$. Stopnjo popuščanja pulmonalne zaklopke smo ocenjevali z uporabo barvne doplerske tehnike in jo glede na razmerje med premerom curka pulmonalne regurgitacije in premerom pulmonalne zaklopke razvrstili v dva razreda.

Prizadetost srca smo ocenjevali s pomočjo CVHD-točkovnega sistema, ki so ga uvedli Denney in sodelavci (26). Ocenjevali smo spremembe štirih ehokardiografskih parametrov: strukturne spremembe in popuščanje trikuspidalne zaklopke ter zožitev in popuščanje pulmonalne zaklopke. Za diagnozo karcinoidne srčne bolezni sta morala biti izpolnjena dva kriterija: pri ehokardiografski preiskavi doseženo vsaj 50 % točk po CVHD-točkovnem sistemu in stopnja okvare, ki odstopa od normalnih ehokardiografskih značilnosti na desni strani srca, pri vsaj dveh merjenih ehokardiografskih parametrih. Na podlagi ehokardiografskih značilnosti smo vse bolnike s karcinoidnim sindromom razdelili v dve skupini: tiste s KSB in tiste brez nje.

Določanje biokemičnih označevalcev karcinoidnih tumorjev

V času kontrole sta imeli obe skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom (skupina s KSB in skupina brez KSB) odvzet vzorec urina za določanje 5-HIAA in vzorca seruma za

določanje kromogranina A in TGF-1. V tem času so se bolniki, razen enega, že zdravili z oktreotidom. Vzorec seruma za določanje TGF- β 1 smo odvzeli tudi skupini zdravih preiskovancev. Za določanje 5-HIAA v urinu in kromogranina A v serumu smo uporabili standardne laboratorijske preiskave, ki se uporabljajo rutinsko pri vodenju bolnikov s karcinoidnimi tumorji. Preiskava za določanje koncentracije TGF- β 1 v serumu je bila v Laboratoriju za analitiko hormonov in tumorskih markerjev Kliničnega centra v Ljubljani uporabljena prvič, zato tudi niso bile znane normalne laboratorijske vrednosti. To je bil razlog za določanje TGF- β 1 še pri kontrolni skupini zdravih preiskovancev, po starosti izenačenih z obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom.

Vrednosti 5-HIAA v urinu pred uvedbo zdravljenja z oktreotidom so bile določene bolnikom ob odkritju bolezni. Podatke smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije bolnikov na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani.

Določanje kromogranina A

Normalne vrednosti kromogranina A pri tem testu so od 19,4 do 98,1 μ g/l. Test se mora izvesti znotraj 24 ur na sveže odvzeti plazmi ali serumu, če to ni mogoče, se plazma ali serum zamrzeta (-2°C).

Določanje 5-HIAA

Vrednosti 5-HIAA so bile določane v 24-urnem vzorcu urina. Vrednosti smo določali s kromatografsko metodo HPCL. Vrednosti 5-HIAA so izražene kot mg/24 h urinu in za zdrave preiskovance znašajo od 2 do 8 mg/24 h urinu. V zadnjih letih je postala metoda izbora za določanje vrednosti 5-HIAA v urinu (53). Odvzet urin je bil shranjen na 2–8 stopinj, pri pH pod 3. Urin je moral biti brez sedimenta. Iz odvzetega vzorca smo za določanje vsebnosti 5-HIAA pripravili 25 ml urina.

Določanje TGF- β 1

Test temelji na »sendvič« tehniki, kjer se prva, specifična, protitelesa vežejo na TGF- β 1, nato se doda biotin, ki se veže na kompleks TGF-protitelo. Temu se na koncu doda encimski kompleks, ki sproži barvno reakcijo med

biotinom in encimskim kompleksom. TGF-1 smo določali v serumu, ki je bil pred tem globoko zamrznjen (-20°C). Proizvajalec testa zagotavlja, da ni navzkrižne reaktivnosti med TGF- β 1, β 2 in β 3. Ker normalnih vrednosti TGF- β 1 v serumu v nam znani literaturi nismo zasledili, smo test izvedli tudi na kontrolni skupini zdravih ljudi.

Statistična analiza

Za mere centralne tendence smo izračunali medianske vrednosti, za mere razpršenosti pa interkvartilni razmik (razpon med 25. percentilom in 75. percentilom). Za statistično zaključevanje smo uporabili neparametrične teste: Mann-Whitneyjev U-test in Wilcoxonov test predznanih rangov (54, 55). Vse korelacije med dvema spremenljivkama smo določali preko računanja koeficienta korelacije τ . Kot statistično značilen je bil določen nivo tveganja, manjši od pet odstotkov ($p < 0,05$).

REZULTATI

Klinične značilnosti bolnikov s karcinoidnim sindromom

Pogostost karcinoidnega sindroma v Sloveniji je 0,67/100.000 prebivalcev. Od 12 bolnikov s karcinoidnim sindromom je imelo karcinoidno srčno bolezen 5 bolnikov (42%), kar je 0,28/100.000 prebivalcev.

Značilnosti obeh skupin bolnikov v času raziskave so prikazane v tabeli 1. Med obema skupinama bolnikov je malo razlik. Starost bolnikov v skupini s srčno prizadetostjo je nekoliko višja od tistih brez nje, vendar razlika ni statistično značilna. Vsi bolniki s karcinoidno srčno boleznijo so imeli prisotne zasevke v jetrih, noben bolnik v tej skupini pa ni imel prisotnih retroperitonealnih zasevkov. 6 bolnikov v skupini brez srčne prizadetosti je imelo prisotne zasevke v jetrih, en pa retroperitonealne zasevke (ta bolnik ni imel prisotnih zasevkov v jetrih). Kar pri treh bolnikih v skupini s srčno prizadetostjo mesta primarnega tumorja še niso odkrili, medtem ko so imeli vsi bolniki v skupini brez srčne prizadetosti odkrit primarni tumor. Pri bolnikih, ki so imeli odkrito mesto primarnega tumorja, prevladujejo mesta z embriološko zasnovno v srednjem praačrevesu. Celotno trajanje težav je pri bolnikih s srčno prizadetostjo

Tabela 1. Značilnosti obeh skupin bolnikov s karcinoidnim sindromom. Pri starosti bolnikov, celotnem trajanju težav, trajanju težav do srčne prizadetosti in trajanju zdravljenja z oktreotidom so prikazane mediane vrednosti v skupini in interkvartilni razmiki.

	Skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom	
	S karcinoidno srčno boleznijo	Brez karcinoidne srčne bolezni
Število bolnikov v skupini	5	7
Starost (leta)	61 (55–66)	53 (38–66)
Število bolnikov z zasevki v jetrih	5	6
Število bolnikov z retroperitonealnimi zasevki	0	1
Mesto karcinoida	Neznano: 3 ileum: 1 cecum: 1	dvanaajstnik: 2 ileum: 3 cecum: 1 trebušna slinavka: 1
Celotno trajanje težav (mes.)	83 (37–122)	50 (32–110)
Trajanje težav do ugotovljene srčne prizadetosti (mes.)	53 (24–122)	
Število bolnikov, zdravljenih z oktreotidom	5	6
Trajanje zdravljenja z oktreotidom (mes.)	47 (34–60)	35 (11–43)

daljše, vendar razlika v trajanju bolezni med obema skupinama ni statistično značilna. Prav tako nismo dobili statistično pomembne razlike v trajanju težav med obema skupinama, pri čemer smo pri skupini s karcinoidno srčno boleznijo upoštevali čas do odkritja le-te. Razlika v času zdravljenja z oktreotidom med obema skupinama ni statistično značilna.

Ehokardiografske značilnosti bolnikov s karcinoidnim sindromom

Trem bolnikom je bila v raziskavi karcinoidna srčna bolezen odkrita na novo, pri ostalih dveh pa je bila ta diagnoza ugotovljena že prej. Tabela 2 nam prikazuje ehokardiografske značilnosti obeh skupin bolnikov s karcinoidnim sindromom.

Skupno število točk v odstotkih je pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo statistično značilno ($p < 0,01$) višje od tistih brez nje.

V skupini s srčno prizadetostjo so imeli štirje bolniki strukturne spremembe trikuspidalne zaklopke, od tega dva zadebeljeno trikuspidalno zaklopko z blago zmanjšano pomičnostjo in dva zadebeljeno trikuspidalno zaklopko z zmerno do hudo omejeno pomičnostjo. Hujših sprememb (zadebeljene in fiksirane trikuspidalne zaklopke) nismo našli pri nobenem bolniku. Noben bolnik v skupini brez karcinoidne srčne bolezni ni imel strukturnih sprememb trikuspidalne zaklopke. Popuščanje trikuspidalne zaklopke

je bilo najpogostejša najdba pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo, saj je bilo prisotno pri vseh bolnikih v tej skupini, od tega pri treh bolnikih bilo popuščanje trikuspidalne zaklopke najvišje stopnje. Popuščanje trikuspidalne zaklopke je bila pogosta najdba tudi pri bolnikih brez karcinoidne srčne bolezni, le en bolnik v tej skupini je imel popuščanje trikuspidalne zaklopke najvišje stopnje. Vendar pri teh bolnikih nismo ugotovili strukturnih nepravilnosti trikuspidalne zaklopke.

Zožitev pulmonalne zaklopke smo ugotovili le pri enem bolniku s karcinoidno srčno boleznijo, le-ta je bila hude stopnje. Ostali bolniki s karcinoidno boleznijo ali brez nje niso imeli pulmonalne zožitve. Stopnjo popuščanja pulmonalne zaklopke, ki odstopa od fizioloških norm, smo ugotovili pri treh bolnikih v skupini s karcinoidno srčno boleznijo in pri nobenem od bolnikov v skupini brez karcinoidne srčne bolezni.

Vrednosti biokemičnih označevalcev bolnikov s karcinoidnim sindromom

Vrednosti kromogranina A

Bolniki s KSB so imeli statistično značilno ($p < 0,05$) višje koncentracije kromogranina A v serumu v primerjavi z bolniki brez KSB. Iz tabele 3 je razviden tudi velik razpon rezultatov v skupini bolnikov s KSB. Za celotno

Tabela 2. Ehokardiografske značilnosti obeh skupin bolnikov s karcinoidnim sindromom. Prikazano je število bolnikov s posamezno stopnjo okvare (stopnje okvare se nanašajo na stopnje, kot so določene pri CVHD-točkovnem sistemu). Pri skupnih rezultatih je prikazana mediana vrednost in interkvartilni razmik odstotkov dobljenih točk (glede na CVHD-točkovni sistem) pri obeh skupinah bolnikov.

	Stopnja okvare	Skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom	
		S karcinoidno srčno boleznijo (N = 5)	Brez karcinoidne srčne bolezni (N = 7)
Strukturne spremembe TZ	1	1	7
	2	2	0
	3	2	0
	4	0	0
Stopnja popuščanja TZ	1	0	3
	2	0	2
	3	2	1
	4	3	1
Stopnja zožitve PZ	1	4	7
	2	0	0
	3	0	0
	4	1	0
Stopnja popuščanja PZ	1	2	7
	2	3	0
Skupaj	%	57 (50–82)	36 (29–43)

TZ – trikuspidalna zaklopka; PZ – pulmonalna zaklopka

skupino bolnikov s karcinoidnim sindromom smo izračunali koeficienta korelacije med serumsko koncentracijo kromogranina A ter obema vrednostima 5-HIAA v urinu (pred zdravljenjem z oktreotidom in v času kontrole). Korelacija med serumsko koncentracijo kromogranina A v času kontrole in vrednostjo 5-HIAA v urinu pred zdravljenjem z oktreotidom je statistično značilna ($\tau = 0,49$; $p < 0,05$), prav tako je statistično značilna tudi korelacija med serumsko vrednostjo kromogranina A in vrednostjo 5-HIAA v urinu v času kontrole ($\tau = 0,69$; $p < 0,01$).

Tabela 3. Serumске koncentracije kromogranina A ($\mu\text{g/l}$) pri obeh skupinah bolnikov s karcinoidnim sindromom. Normalne vrednosti kromogranina A v serumu so 19,4–98,1 $\mu\text{g/l}$.

	Skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom	
	S karcinoidno srčno boleznijo	Brez karcinoidne srčne bolezni
Mediana	216	36
Interkvartilni razmik	94–129851	25–91
Najnižja vrednost	88	17
Najvišja vrednost	258568	93

Vrednosti 5-HIAA

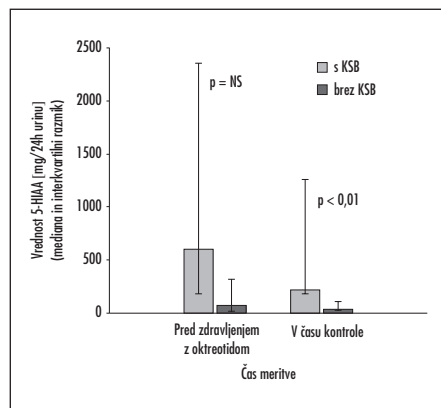
Obe skupini bolnikov se med seboj razlikujeta v vrednostih 5-HIAA pred zdravljenjem z oktreotidom in v vrednostih 5-HIAA v času kontrole (slika 3). V obeh primerih so imeli bolniki s KSB višje vrednosti 5-HIAA kot tisti brez KSB. Razlika med skupinama je statistično značilna le za vrednosti 5-HIAA v času kontrole ($p < 0,01$), medtem ko za vrednosti 5-HIAA pred zdravljenjem z oktreotidom razlika ni statistično značilna.

Bolniki s KSB so imeli pred zdravljenjem z oktreotidom višje vrednosti 5-HIAA v primerjavi z vrednostmi v času kontrole, vendar razlika ni statistično značilna. Tudi bolniki brez KSB so imeli višje vrednosti 5-HIAA pred zdravljenjem z oktreotidom v primerjavi z vrednostmi v času kontrole, vendar tudi ta razlika ni statistično značilna. Tudi primerjava vrednosti 5-HIAA celotne skupine bolnikov pred zdravljenjem z oktreotidom in v času kontrole ne pokaže statistično značilnih razlik.

Če postavimo mejo vrednosti 5-HIAA na 100 mg/24 h urinu, vidimo (tabela 4), da je imel v skupini bolnikov s KSB pred zdrav-

Tabela 4. Število bolnikov s karcinoidnim sindromom v dveh časovnih obdobjih, ki so razdeljeni glede na postavljeno mejo vrednosti 5-HIAA 100 mg/24 h urinu.

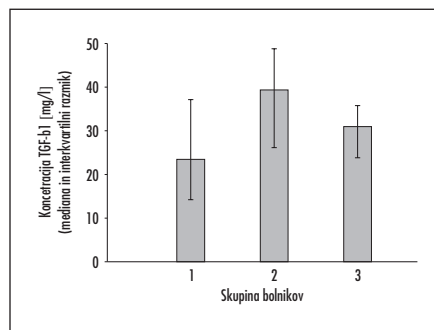
Čas	Vrednosti 5-HIAA pri bolnikih s karc. sind. (mg/24 h urinu)			
	s KSB		brez KSB	
	≤ 100	> 100	≤ 100	> 100
Pred zdravljenjem z oktreotidom	1	4	4	2
V času kontrole	0	5	5	2

Slika 3. Vrednosti 5-HIAA v urinu pri obeh skupinah bolnikov s karcinoidnim sindromom v dveh časovnih obdobjih. Prikazana je tudi statistična značilnost (*p*) razlik med obema skupinama bolnikov za obe časovni obdobji. Normalne vrednosti 5-HIAA v urinu so 2–8 mg/24 h.

ljenjem z oktreotidom le en bolnik vrednosti 5-HIAA pod postavljeno mejo, v času kontrole pa so v tej skupini vsi bolniki dosegli vrednosti 5-HIAA nad postavljeno mejo. V skupini bolnikov brez KSB je delež bolnikov z vrednostmi 5-HIAA nad postavljeno mejo v obeh časovnih obdobjih manjši. Izračun statistične značilnosti za določeno mejo 5-HIAA je nemogoč, zaradi premajhnega števila frekvenc.

Vrednosti TGF-β1

Obe skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB in brez nje) smo primerjali med seboj in s kontrolno skupino zdravih posameznikov. Rezultati vseh treh skupin so prikazani na sliki 4. Bolniki s karcinoidnim sindromom brez KSB so imeli najvišje vrednosti TGF-β1 med tremi skupinami, bolniki s karcinoidnim sindromom in karcinoidno



Slika 4. Serumske koncentracije TGF-β1 pri treh skupinah preiskovancev: 1 – s karcinoidnim sindromom in KSB; 2 – s karcinoidnim sindromom brez KSB; 3 – kontrolna skupina brez karcinoidnega sindroma in KSB.

srčno prizadetostjo pa najnižje. Razlike niso statistično značilne, niti če primerjamo celotno skupino bolnikov s karcinoidnim sindromom s kontrolno skupino, niti če primerjamo obe skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom med seboj.

RAZPRAVLJANJE

Primerjava bolnikov s karcinoidno srčno boleznijo in brez nje

Pojavnost karcinoidne srčne bolezni v Sloveniji je 0,28/100.000 prebivalcev, kar je podobno rezultatom avtorjev drugih geografskih področij (4, 15).

Bolnike smo razdelili v dve skupini glede na prisotnost oz. odsotnost karcinoidne srčne prizadetosti. Povprečna starost vseh naših bolnikov je bila 56 let. Takšno povprečno starost navajajo tudi drugi avtorji (18, 23), nekateri tudi nekoliko višjo (4, 19, 22).

Vsi bolniki so imeli prisotne zasevke, od tega je 11 bolnikov (92 %) imelo prisotne

zasevke v jetrih, kar ustreza podatkom iz literature, kjer avtorji navajajo, da imajo bolniki s karcinoidnim sindromom v 40–90 % prisotne jetrne zasevke (14, 17). Pri enem bolniku s karcinoidnim sindromom ni bilo zasevkov v jetrih, bili pa so v retroperitonealnih bezgavkah. Vse navedeno potrjuje tezo, da se karcinoidni sindrom pojavlja takrat, kadar se vazoaktivne snovi izogonej razgradnji pri prvem prehodu skozi jetra ter so tako v višjih koncentracijah prisotne v sistemskem krvnem obtoku. Do tega pride pri retroperitonealnih zasevkih, kjer drenaža venske krvi zaobide jetra, ali pa pri prisotnih jetrnih zasevkih, ki aktivno izločajo snovi, odgovorne za nastanek karcinoidnega sindroma (2, 11).

V celotni skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom je bilo 6 bolnikov (50 %), ki so imeli primarni karcinoidni tumor z embrionalno zasnovano v srednjem pračrevesu, kar se sklada s podatki iz literature (2, 13). Tumori na teh mestih so najpogostejše povezani s prisotnostjo karcinoidnega sindroma. V skupini bolnikov s karcinoidno srčno boleznijo pri 3 bolnikih (25 %) mesto tumorja ni bilo znano. Tako v naši raziskavi kot v raziskavi Robiolia in sodelavcev (24) je bila karcinoidna srčna bolezen pogostejša pri bolnikih, kjer mesto primarnega tumorja ni bilo znano. Možno je, da se pri bolnikih z znanim mestom karcinoidnega tumorja zaradi pravočasnega posega jetrni zasevki pojavijo kasneje, čeprav tej trditvi nasprotuje dognanje, da imajo tako bolniki s srčno prizadetostjo kot tisti brez nje statistično nepomembne razlike v času trajanja bolezni. Druga možnost je, da so pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo prisotne višje koncentracije fiziološko aktivnih snovi v sistemskem krvnem obtoku kot pri tistih brez nje. Pri bolnikih s karcinoidnim tumorjem, kjer mesto primarnega tumorja ni znano, bi bilo to lahko posledica številnejših aktivnih zasevkov v jetrih zaradi večjega metastatskega potenciala kirurško neodstranjenega tumorja. Navedeno kaže na velik pomen zgodnjega odkrivanja in pravočasne kirurške odstranitve primarnega karcinoidnega tumorja.

Med trajanjem težav obeh skupin bolnikov s karcinoidnim sindromom ni statistično pomembnih razlik, niti če primerjamo celotno trajanje težav, niti če pri skupini bolnikov

s KSB upoštevamo le trajanje do odkritja le-te. Do istih ugotovitev so prišli tudi drugi avtorji (18, 19, 22, 23). Sklepamo lahko, da nastanek karcinoidne srčne bolezni ni odvisen od trajanja simptomov oziroma časa izpostavljenosti endokarda fiziološko aktivnim snovem, pač pa je verjetneje, da je nastanek povezan z višjimi koncentracijami le-teh.

Ehokardiografske značilnosti karcinoidne srčne bolezni

V raziskavi smo obravnavali 5 bolnikov (42 %) s karcinoidno srčno boleznijo in 7 bolnikov (58 %) brez nje. Podatki o pogostosti karcinoidne srčne bolezni se med avtorji zelo razlikujejo in se gibljejo nekako od 19 do 66 % (23), večina pa navaja pogostost višjo od 40 % (2, 4, 18, 19, 22, 26, 56, 57). Pogostost karcinoidne srčne bolezni pri naših bolnikih s karcinoidnim sindromom je torej bližje spodnji meji navajane pogostosti, vendar je primerljiva s pogostostjo, ki so jo v svoji raziskavi ugotovili Denney in sodelavci in je znašala 35 % (23). Pogostost karcinoidne srčne bolezni je tako pri naših bolnikih kot pri bolnikih v raziskavi, ki so jo opravili Denney in sodelavci, verjetno nižja zaradi strogih meril, ki jih določa uporaba CVHD-točkovnega sistema.

Vsi bolniki s karcinoidno srčno boleznijo so imeli prisotne ehokardiografske spremembe, značilne za karcinoidno srčno bolezen, zgolj na desni strani srca. Sprememb na levi strani srca nismo ugotovili, saj v skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom ni bilo bolnikov s karcinoidnimi tumorji pljuč ali s pljučnimi zasevki. Desno-leve šante na nivoju srca smo izključili z ehokardiografskim pregledom. Vsi bolniki v tej skupini, tako tisti s tumorjem na znanem kot na neznanem mestu, so imeli najverjetneje karcinoidni tumor prebavil, ki je najpogostejše povezan s karcinoidno srčno boleznijo, izključno na desni strani srca (18, 19, 22, 24). Vzrok za pogostejšo prisotnost karcinoidnih sprememb na desnem srcu bi lahko bila večja izpostavljenost endokarda desnega srca višjim koncentracijam fiziološko aktivnih snovi, ki jih izločajo karcinoidni tumorji. Endokard levega srca bi lahko bil obvarovan pred spremembami zaradi prisotnosti monoamino oksidaze v pljučnem endoteliju, kar se

sklada s hipotezo o serotoninu kot glavnemu etiološkemu dejavniku karcinoidnih sprememb na srcu (22). Karcinoidne spremembe na levem srcu so pogostejše pri pljučnih karcinoidnih tumorjih, imajo fiziološko aktivne snovi, ki jih izloča pljučni karcinoid, preko pljučnega venskega obtoka neposreden dostop do leve strani srca brez predhodne presnove monoaminoooksidaznega sistema pljučnega endotelija. Izpostavljenost endokarda leve strani srca višjim koncentracijam fiziološko aktivnih snovi bi bila možna tudi pri gastrointestinalnem karcinoidnem tumorju s prisotnimi jetrnimi ali retroperitonealnimi zasevki, pri čemer pa bi moral biti prisoten tudi desno-levi šant v srcu (2, 19, 24).

Najpogostejša najdba pri obeh skupinah bolnikov s karcinoidnim sindromom je bilo popuščanje trikuspidalne zaklopke. Prisotna je bila pri vseh bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo ter pri štirih bolnikih brez nje. Tudi v raziskavi, ki jo je opravila Pellikka s sodelavci, so imeli vsi bolniki s KSB prisotno popuščanje trikuspidalne zaklopke (18). Drugi avtorji poročajo o nekoliko manjši pogostosti le-te (19, 22, 24, 57). Pri bolnikih brez karcinoidne srčne prizadetosti se je trikuspidalna insuficienca pojavila kar v 57%, vendar je imel le en bolnik je trikuspidalnim popuščanjem najhujše stopnje (stopnja 4 po CVHD-točkovnem sistemu). Pri njem smo ugotovili prolaps lističev trikuspidalne zaklopke, kar je tudi možen vzrok popuščanja trikuspidalne zaklopke. Ta bolnik je tudi po CVHD-točkovnem sistemu dosegel le 50%, vendar zaradi neizpolnjevanja drugega kriterija (prisotnost sprememb vsaj pri dveh merjenih ehokardiografskih parametrih) ni bil uvrščen v skupino s karcinoidno srčno boleznijo. Tu se je jasno pokazala prednost uvedbe drugega kriterija ter tako izognitev lažno pozitivnim rezultatom glede prisotnosti karcinoidne srčne bolezni.

Strukturno spremenjena trikuspidalna zaklopka je bila ugotovljena pri štirih bolnikih (80%) s KSB, kar je malo manj, kot so v svojih raziskavah ugotovili nekateri avtorji (18, 57). Drugi avtorji poročajo o mnogo manjših pogostnosti sprememb trikuspidalne zaklopke (19, 22). Vsekakor so strukturne spremembe trikuspidalne zaklopke pogosta najdba. Na ehokardiografskem prikazu so vid-

ne kot zadebelitev in zmanjšana pomičnost. Te spremembe so skorajda patognomonične za karcinoidno srčno bolezen, saj jih le redko najdemo pri drugih boleznih, npr. po prebolelem infekcijskem endokarditisu.

Zožitev pulmonalne zaklopke smo ugotovili le pri enem bolniku (20%) s KSB. Nekateri avtorji so dobili podobne rezultate (19, 22, 24), spet druge raziskave so dokazale veliko višjo pogostnost (18, 57). Pulmonalno popuščanje smo zabeležili pri treh bolnikih (60%), kar je mnogo manj kot poročajo Pellikka in sodelavci v svojem članku (18). O manjši pogostnosti pa poročajo nekateri drugi avtorji (19, 22, 24, 57). Določanje stopnje sprememb na pulmonalni zaklopki je težje in bolj problematično kot pri trikuspidalni zaklopki zaradi nejasnih kriterijev, ki bi razločevali še normalno od patološko spremenjenega. To še zlasti velja za pulmonalno popuščanje (23). Ugotavljanje morfoloških in hemodinamskih sprememb na pulmonalni zaklopki je pri odraslih bolnikih oteženo zaradi motečih odmevov s pljuč. V naši raziskavi je bila največja hitrost pretoka krvi preko pulmonalne zaklopke merilo stopnje pulmonalne zožitve. Kot še normalne hitrosti smo vzeli vse hitrosti do 2 m/s. Nekateri avtorji so kot patološke upoštevali tudi nižje hitrosti, poleg tega pa so kot eno od meril prisotnosti karcinoidne srčne bolezni upoštevali tudi strukturne spremembe pulmonalne zaklopke (18).

Biokemični označevalci pri karcinoidnem sindromu in karcinoidni srčni bolezni

Obe skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom sta se pomembno razlikovali v vrednostih kromogranina A. Te so bile pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo statistično značilno višje kot pri bolnikih brez nje. Višina koncentracije kromogranina A naj bi odražala velikost tumorja (38) in napredovanje bolezni (32). Možno je, da so karcinoidni tumorji pri bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo bolj agresivni, rastejo hitreje ter pogostejše in hitreje zasevajo. Številčnejši zasevki in večji primarni tumor bi lahko pospešeno izločali večje količine kromogranina A. Temu v prid govori tudi dejstvo, da je bilo pri treh bolnikih s karcinoidno srčno boleznijo mesto primarnega tumorja neznano. Ker primarni

tumor tu ni kirurško odstranjen, v njem verjetno prihaja do novih mutacij ter po mehanizmu stopenjske kancerogeneze do vedno agresivnejšega biološkega obnašanja tumorja (58).

Kolikor vemo, je to prva raziskava, ki je pri bolnikih s karcinoidnim sindromom ugotovila višje vrednosti kromogranina A pri tistih s KSB v primerjavi s tistimi brez nje. Biološka vloga kromogranina A je skoraj popolnoma nejasna (35). Preko avtokrinega in parakrinega vpliva bi lahko vplival na izločevalno sposobnost tumorskih celic (32) in jih vzpodbujal k izločanju še drugih substanc. Druga možnost je, da kromogranin A preprosto odraža metabolno sposobnost karcinoidnih celic. Ker je kromogranin A le eden od proizvodov teh celic, bi celice, ki pospešeno sintetizirajo in izločajo kromogranin A, pospešeno sintetizirale in izločale tudi druge substance (35). V obeh primerih bi višina kromogranina A sovpadala z višino drugih substanc v krvi. V prid temu govorijo tudi izsledki naše raziskave, kjer smo ugotovili statistično značilno pozitivno korelacijo med vrednostmi kromogranina A ter 5-HIAA (ki odraža višino serotonina v krvi). Sam kromogranin A naj ne bi neposredno povzročal simptomov in znakov karcinoidnega sindroma in sprememb pri karcinoidni srčni bolezni. Za to bi bile odgovorne druge fiziološko aktivne snovi, katerih višina sovpada z vrednostmi kromogranina A. Nekateri avtorji so mnenja, da so to aktivni razgradni produkti kromogranina A (36).

V skladu z našimi pričakovanji je imela skupina s KSB višje vrednosti 5-HIAA kot skupina brez prizadetosti srca. Padec koncentracij serotonina v času zdravljenja z oktreotidom pri skupini bolnikov s KSB je bil relativno manjši kot pri bolnikih brez karcinoidne srčne bolezni. Posledica je bilo povečanje razlik v vrednostih 5-HIAA med obema skupinama v obdobju od začetka zdravljenja z oktreotidom do ehokardiografske preiskave. To je razlog, da razlike v vrednostih 5-HIAA pred zdravljenjem z oktreotidom med skupinama niso statistično značilne, v času kontrole pa so statistično značilne.

Nekateri avtorji predpostavljajo, da je vrednost 5-HIAA nad 100 mg/24 h urinu tista meja, ki mora biti presežena za nastanek

karcinoidne srčne bolezni (22, 23). To se je do neke mere potrdilo tudi v naši raziskavi, saj so imeli s skupini s KSB pred zdravljenjem z oktreotidom štirje bolniki vrednosti 5-HIAA nad to mejo, v času kontrole pa so mejo presegli vsi bolniki. Bolnik, ki je imel vrednosti 5-HIAA pred zdravljenjem z oktreotidom pod postavljeno mejo, takrat še ni imel ugotovljene karcinoidne srčne bolezni, tako da se je ta razvila vzporedno s povečanjem 5-HIAA nad postavljeno mejo. V skupini bolnikov brez KSB je delež bolnikov z vrednostmi 5-HIAA nad postavljeno mejo manjši. Tako pred zdravljenjem z oktreotidom kot v času kontrole sta imela le dva bolnika vrednosti 5-HIAA nad postavljeno mejo. V tej skupini je le en bolnik tak, da je imel v obeh časovnih obdobjih vrednosti 5-HIAA nad postavljeno mejo, pri enem bolniku je začetna vrednost nad mejo padla pod njo, pri enem pa se je začetna vrednost pod mejo dvignila nad njo. Zaključimo lahko, da so z nastankom karcinoidne srčne bolezni povezane višje koncentracije serotonina v krvi (merjene preko vrednosti 5-HIAA v urinu), ki morajo vsaj za določen čas preseči neko mejno koncentracijo, da lahko spremembe sprožijo.

Kljub temu pa sam padec vrednosti 5-HIAA med obema časovnima obdobjema ni statistično značilen, niti če primerjamo skupino bolnikov s karcinoidnim sindromom kot celoto, niti če primerjamo skupini vsako posebej. Tudi druge raziskave niso ugotovile statistično pomembnega padca vrednosti 5-HIAA pri zdravljenju z oktreotidom (17). Pri naši raziskavi bi bilo treba upoštevati vrednosti 5-HIAA, ki so časovno različno oddaljene od začetka zdravljenja. Možno je namreč, da je padec vrednosti 5-HIAA takoj po uvedbi zdravljenja z oktreotidom res statistično značilen, med zdravljenjem pa pride do poslabšanja bolezni in ponovno višjih vrednosti 5-HIAA. Zdravljenje z oktreotidom tudi ni preprečilo nastanka karcinoidne srčne bolezni, saj je ta pri treh bolnikih kljub zdravljenju nastala na novo. Možno je, da je za preprečitev nastanka karcinoidne srčne bolezni potrebno bolj energično zdravljenje, ki ima za cilj večje znižanje vrednosti 5-HIAA oz. koncentracij serotonina v krvi. Glede na to, da nastanek karcinoidne srčne bolezni zelo poslabša prognozo pri bolnikih s karcinoid-

nim sindromom, je smiselno in upravičeno oblikovanje novih strategij zdravljenja in iskanje učinkovitejših terapevtskih prijemov pri tej bolezni.

Iz rezultatov naše raziskave je razvidna povezava med koncentracijami serotonina v krvi (merjenimi preko vrednosti 5-HIAA v urinu) in nastankom karcinoidne srčne bolezni. Kljub temu pa to ne kaže nujno na vzročno povezanost, saj so višje koncentracije serotonina lahko zgolj spremljevalec višjih koncentracij drugih fiziološko aktivnih snovi, ki utegnejo vplivati na nastanek karcinoidne srčne bolezni. Tako so Lundlin in sodelavci dokazali, da imajo bolniki s karcinoidno srčno boleznijo poleg povišanih vrednosti 5-HIAA še povišane vrednosti substance P in neuropeptida K (19). V nadaljnjih raziskavah bi bilo treba bolje opredeliti tako koncentracije drugih možnih aktivnih snovi kot tudi njihovo vlogo v patogenezi karcinoidne srčne bolezni.

Predlaganih je bilo več hipotez o delovanju serotonina na endokard. Ena od starejših hipotez trdi, da visoke koncentracije serotonina neposredno okvarijo endokard ter privedejo do popravljanja teh okvar z nastankom vezivnih leh (59). Novejša spoznanja so pokazala, da serotonin pospešuje rast fibroblastov in proizvodnjo veziva (2). Zanimivo je, da so se vezivne lehe, histološko povsem enake tistim pri karcinoidni srčni bolezni, pojavile tudi pri ljudeh, ki so se zaradi debelosti zdravili z nekaterimi zaviralci apetita, kot sta deksfenfluramin in fenfluramin (60, 61). Za ta zdravila je znano, da imajo serotoninski učinek. Delujejo na receptorje 5-HT₂, katerih stimulacija sproži mitogenezo fibroblastov in nastanek vezivnih leh na endokardu (61).

Serumske koncentracije TGF-β1 pri vseh bolnikih s karcinoidnim sindromom niso bile pomembno višje od tistih pri zdravih preiskovancih. Prav tako se obe skupini bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB ali brez nje) med seboj niso statistično značilno razlikovale v serumskih koncentracijah TGF-β1.

Avtorji sicer poročajo o povišanih koncentracijah TGF-β1 na karcinoidnih lehah (33), vendar do sedaj nihče ni ugotavljal koncentracij TGF-β1 v serumu pri bolnikih s karcinoidnim sindromom.

Koncentracije TGF-β1 v serumu pri zdravi populaciji niso znane, zato je bila za primerjavo nujna uvedba kontrolne skupine. Težava pri izbiri oseb v kontrolni skupini je, da še niso dovolj dobro opredeljeni mnogi dejavniki, ki vplivajo na indukcijo transkripcije ravnega dejavnika TGF-β1. Dokazano je na primer, da lahko proizvodnjo TGF-β v srčnih fibroblastih spodbudi tudi angiotenzin 2 (46, 62) in β-adrenergična stimulacija (47), kar je eden možnih vzrokov vezivnih sprememb na srcu pri miokardnem infarktu, srčnem popuščanju in hipertenziji (46, 47). Možni pa so tudi drugi, še neraziskani mehanizmi sprožanja transkripcije (27, 28). Ravno nezmožnost upoštevanja vseh teh dejavnikov je lahko botrovala napakam pri izbiri preiskovancev v kontrolni skupini.

Statistično neznačilne razlike v serumskih koncentracijah TGF-β1 med obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom bolj ustrezajo predlaganemu patogenetskemu mehanizmu, prikazanemu na sliki 2A. Po tem mehanizmu določena fiziološko aktivna snov neposredno deluje na endokard in ga okvarja. Temu mehanizmu nasprotujejo ugotovitve, ki smo jih dobili ob merjenju koncentracij 5-HIAA. Te govorijo v prid drugemu predlaganemu patogenetskemu mehanizmu, prikazanemu na sliki 2B. Po tej razlagi bi koncentracija neke fiziološko aktivne snovi morala preseči določeno mejo, ki je potrebna za začetno sprožitev transkripcije in tvorbe ravnega dejavnika. Ta rastni dejavnik nadalje preko pozitivne povratne zanke vzdržuje nadaljnjo delitev fibroblastov in produkcijo veziva tudi ob znižanju koncentracij prvotnega stimulusa.

V naši raziskavi se nakazuje, da bi tak začetni stimulus lahko bil serotonin. Pri tem bi pomembno vlogo lahko imeli 5-HT_{2A} receptorji. Dokazano je, da vezava serotonina na te receptorje spodbudi izražanje TGF-β1 v mežangijskih celicah (63). Možno je, da povišane koncentracije TGF-β1 najdemo samo neposredno ob ali v karcinoidnih lehah, v serumu pa so koncentracije TGF-β1 prenizke, da bi zaznali statistično pomembne razlike v primerjavi z ostalimi bolniki s karcinoidnim sindromom in zdravimi preiskovanci. Ker so nekateri avtorji dokazali povišane vrednosti TGF-β1 v serumu ob prisotni jetrni cirozi (45),

lahko sklepamo, da nastanek veziva ni tako obsežen kot pri cirozi jeter. Ena od možnosti določanja vrednosti TGF- β 1 bi bilo določanje v krvi, odvzeti neposredno iz prizadetih srčnih votlin. Zaradi invazivnosti preiskave pa to ne bi imelo vrednosti pri samem spremljanju poteka karcinoidne srčne bolezni.

TGF- β 1 in TGF- β 3 sta dve izomeri rastnega dejavnika TGF- β , ki naj bi bile vpletene v nastanek leh pri karcinoidni srčni bolezni (27). Vpliv drugih rastijskih dejavnikov v patogenezi karcinoidne srčne bolezni še ni raziskan. Rastni dejavniki torej ostajajo pomemben raziskovalni izziv pri pojasnjevanju te redke srčne bolezni.

Klinična pomembnost dobljenih rezultatov

Zaradi dokaj neenotnih meril pri ugotavljanju in spremljanju karcinoidne srčne bolezni smo v naši raziskavi uporabili CVHD-protokol, kot ga priporočajo Denney in sodelavci (23). Izkazalo se je, da je uporaba CVHD-protokola zanesljiva in priporočljiva za ugotavljanje in spremljanje bolnikov s karcinoidno srčno boleznijo.

Vrednosti kromogranina A in 5-HIAA so pomemben dejavnik za diagnozo in prognozo bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo. Priporočljivo bi bilo skrbno spremljanje nihanja koncentracij kromogranina A in 5-HIAA pri vseh bolnikih s karcinoidnimi tumorji. Ker smo v naši raziskavi prikazali statistično značilno razliko v koncentracijah kromogranina A pri bolnikih s KSB in brez nje, bi morali v prihodnje usmeriti napore v hitrejšo odkrivanje in pravočasno odstranjevanje karcinoidnih tumorjev ter tako v zniževanje koncentracij kromogranina A.

Prav tako bi morali stremeti k znižanju koncentracij 5-HIAA v urinu. Glede na trende, ki smo jih zasledili pri postavljeni mejni koncentraciji 5-HIAA 100 mg/24 ur, bi bilo smiselno koncentracije 5-HIAA vzdrževati pod to mejo. Serotonin je verjetno pomemben dejavnik pri nastanku karcinoidne srčne bolezni. K nastanku sprememb na srcu prispevajo verjetno tudi drugi dejavniki, ki jih bo treba še opredeliti.

Čeprav v naši raziskavi nismo uspeli dokazati pomembnosti rastijskih dejavnikov, se bo v prihodnje treba usmeriti tudi v raziskovanje le-teh.

Zaključimo lahko, da bolniki s karcinoidnim sindromom in še posebej s karcinoidno srčno boleznijo potrebujejo skrben nadzor in zdravljenje z vsemi razpoložljivimi sredstvi.

ZAKLJUČKI

Na osnovi ugotovitev naše raziskave lahko zaključimo:

1. Pojavnost karcinoidne srčne bolezni v Sloveniji je primerljiva z avtorji na drugih geografskih območjih. Ehokardiografske značilnosti karcinoidne bolezni srca so primerljive z drugimi avtorji.
2. Pojavnost karcinoidne srčne bolezni ni odvisna od trajanja simptomov in znakov karcinoidnega sindroma, kar potrjuje našo delovno hipotezo.
3. Serumske koncentracije kromogranina A se statistično značilno razlikujejo med obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB ali brez nje). Kromogranin A je uporaben označevalec pri diagnostiki in spremljanju bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo, kar potrjujejo tudi drugi avtorji. Rezultati so potrdili delovno hipotezo.
4. Bolniki s KSB so imeli v času kontrole statistično značilno višje vrednosti 5-HIAA, pred zdravljenjem z oktreotidom pa ne. S tem smo potrdili hipotezo 4 in ovrgli hipotezo 3. Rezultati nakazujejo pomembno vlogo serotonina v patogenezi karcinoidne srčne bolezni. 5-HIAA je uporaben označevalec pri diagnostiki in spremljanju bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo, kar se sklada z drugimi avtorji. Terapevtsko ukrepanje pri bolnikih s karcinoidnim sindromom bi moralo biti usmerjeno v čim temeljitejšo znižanje vrednosti 5-HIAA v urinu. Zdravljenje z oktreotidom ni statistično značilno znižalo koncentracij 5-HIAA v urinu, s čimer smo ovrgli našo hipotezo. Zdravljenje z oktreotidom ne prepreči nastanka karcinoidne srčne bolezni.

5. Serumske koncentracije TGF- β 1 pri bolnikih s karcinoidnim sindromom se niso statistično značilno razlikovale od tistih pri zdravih preiskovancih. Prav tako nismo ugotovili statistično značilnih razlik v koncentracijah TGF- β 1 med obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB ali brez nje). Z določanjem serumskih koncentracij TGF- β 1 nismo uspeli bolje pojasniti vloge tega rastnega dejavnika pri nastanku karcinoidne srčne bolezni. Določanje serumskih koncentracij TGF- β 1 zaenkrat ni uporabno pri diagnostiki in spremljanju bolnikov s karcinoidnim sindromom in karcinoidno srčno boleznijo.

Z našo raziskavo smo prišli do nekaterih novih ugotovitev, ki v nam znani literaturi do sedaj še niso bile opisane. Ugotovili smo, da se koncentracije kromogranina A v serumu značilno razlikujejo med skupinama bolnikov s KSB ali brez nje. Prvič smo uporabili tudi test za določanje TGF- β 1 v serumu, s katerim smo skušali

dokazati vlogo rastnih dejavnikov v patogenezi karcinoidne srčne bolezni. Izkazalo pa se je, da ni razlik v serumskih koncentracijah TGF- β 1 med bolniki s karcinoidnim sindromom in zdravimi preiskovanci, niti ni razlik med obema skupinama bolnikov s karcinoidnim sindromom (s KSB ali brez nje).

ZAHVALA

Zahvaljujeva se vsem bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi. Hvala prof. dr. Saši Markovič, dr. med. za dostop do dokumentacije bolnikov, ki so vođeni pri njej, ter za mnoge dobre ideje. Hvala prof. dr. Jošku Osredkarju, med. biol. spec., ki je omogočil izvedbo laboratorijskih meritev in podal kritične pripombe na zaključno besedilo naloge. Posebno zahvalo namenjava najini mentorici, prof. dr. Mirti Koželj, dr. med., za pomoč, usmerjanje in vzpodbudo pri raziskovalnem delu.

LITERATURA

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–68.
2. Anderson AS, Krauss D, Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart* 1997; 134: 693–702.
3. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GRK, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 349–62.
4. Norheim I, Öberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, Wide L, Wilander E. Malignant carcinoid tumors: An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115–25.
5. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–29.
6. Öberg K. Expression of growth factors and their receptors in neuroendocrine gut and pancreatic tumors, and prognostic factors for survival. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 46–55.
7. Mao C, Attar A, Domenico DR, Kim K, Howard JM. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 153–64.
8. Franko DM, Berger M. Carcinoid heart disease in association with a primary ovarian carcinoid tumor: diagnostic role of echocardiography. *Echocardiography* 2000; 17: 571–4.
9. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: A comparative study between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 285–92.
10. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 211–9.
11. Kocijančič A. Carcinoid. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. 2nd ed. Ljubljana: DZS; 1998. pp. 431–2.
12. Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. pp. 584–592.
13. Sweeney JF, Rosemurgy AS. Carcinoid tumors of the gut. *Cancer Control* 1997; 4: 18–24.
14. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 464–70.
15. Öberg K. Carcinoid tumors: Current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 1998; 3: 339–45.
16. Arora RR, Warner RRP. Do indole markers predict carcinoid heart disease?. *Chest* 1986; 90: 87–9.
17. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, Blumberg J, Ruzsniowski P. Treatment of carcinoid syndrome: A prospective crossover evaluation of Lancreotide versus Octreotide in terms efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88: 770–6.

18. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, Kvols LK. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87: 1188-96.
19. Lundin L, Norheim I, Landelius J, Öberg K, Theodorsson-Norheim E. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 264-9.
20. Schlegel PJ, Kralios AC, Terreros DA, Shami PJ. Malignant carcinoid tumor with myocardial metastases (letter to editor). *Am J Med* 1999; 107: 643-5.
21. Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 251-6.
22. Himelman RB, Schiller NB. Clinical and echocardiographic comparison of patients with the carcinoid syndrome with and without carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 347-52.
23. Denney WD, Kemp WE, Anthony LB, Oates JA, Byrd BF. Echocardiographic and biochemical evaluation of development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1017-22.
24. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison K, Sanders LL, Bashore TM, Feldman JM. Carcinoid heart disease: Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-5.
25. Lundin L, Funa K, Hansson HE, Wilander E, Öberg K. Histochemical and immunohistochemical morphology of carcinoid heart disease. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 73-7.
26. Lundlin L, Landelius J. Echocardiography for carcinoid heart disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 437-45.
27. Waltenberger J, Lundin L, Öberg K, Wilander E, Miyazono K, Heldin CH, Funa K. Involvement of transforming growth factor- β in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. *Am J Pathol* 1993; 142: 71-8.
28. Beauchamp RD, Coffery RJ, Lyons RM, Perkett EA, Townsend CM, Moses HL. Human carcinoid cell production of paracrine growth factors that can stimulate fibroblast and endothelial cell growth. *Cancer Res* 1991; 51: 5253-60.
29. Pirker RA, Pont J, Pöhl R, Schültz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of cromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumors. *Clin Chem Lab* 1998; 36: 837-40.
30. Soga J, Yyakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 133-41.
31. Baudin E, Gigliotti A, Ducrueux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and cromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer* 1998; 78: 1102-7.
32. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 33-8.
33. Sun Y, Zhang JQ, Zhang J, Ramires FJA. Angiotensin II, transforming growth factor- β 1 and repair in the infarcted heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1559-69.
34. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of cromogranin A by peptide producing endocrine neoplasms. *N Eng J Med* 1986; 314: 1145-51.
35. Round table discussion. Sandostatin LAR leaders meeting-European neuroendocrine tumor network ENET. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 98-107.
36. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Iasio R, Corinaldesi R, Gullo L. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 55-8.
37. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622-8.
38. Ferrari L, Seregni E, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. The biological characteristics of cromogranin A and its role as a circulating marker in neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 1999; 19: 3415-27.
39. Öberg K. The ultimate biochemical diagnosis of gastro-enteropancreatic tumors. *Digestion* 1996; 57 (suppl 1): 45-7.
40. Bergstrom M, Theodorsson E, Norheim I, Öberg K. Immunoreactive tachykinins in 24-h collections of urine from patients with carcinoid tumors: characterization and correlation with plasma concentrations. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 679-89.
41. Yeo CJ, Couse NF, Zinner MJ. Serotonin and substance P stimulate intestinal secretion in the isolated perfused ileum. *Surgery* 1989; 105: 86-92.
42. Vinik AI, Gonin J, England BG, Jackson T, McLeod MK, Cho K. Plasma substance-P in neuroendocrine tumors and idiopathic flushing: the value of pentagastrin stimulation tests and the effects of somatostatin analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1702-9.
43. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ. Stimulation of connective tissue cell growth by Substance P and substance K. *Nature* 1985; 315: 61-3.
44. Chaudhry A, Öberg K, Heldin CH, Funa K. Expression of transforming growth factors β 1, β 2, β 3 in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Anticancer Res* 1994; 14: 2085-92.
45. Flisiak R, Prokopowicz D. Transforming growth factor beta1 as a surrogate marker of hepatic dysfunction in chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1129-31.

46. Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, Zurbrügg HR, Neuss M, Warnecke C, Fielitz J, Graf K, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Angiotensin II directly increases transforming growth factor β 1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 463–75.
47. Taimor G, Schlüter KD, Frischkopf K, Flesch M, Rosenkranz S, Piper HM. Autocrine regulation of TGF β expression in adult cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2127–36.
48. Mirowitz SA, Gutierrez FR. MR and CT diagnosis of carcinoid heart disease. *Chest* 1993; 103: 630–1.
49. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 39–41.
50. Scott BA, Gatenby RA. Imaging advances in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 37–42.
51. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemsse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 2000; 46: 1588–96.
52. Onate A, Alcibar J, Inguanzo R, Pena N, Gochi R. Balloon dilatation of tricuspid and pulmonary valves in carcinoid heart disease. *Texas Heart Inst J* 1993; 20: 115–9.
53. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 747: 33–48.
54. Petz B. *Osnovne statističke metode za nematematičare* – III., dopunjeno izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1997.
55. Spiegel MR. *Theory and problems of statistics*. 2nd ed. Singapore: McGraw-Hill; 1992.
56. Callahan JA, Wroblewski EM, Reeder GS, Edwards WD, Seward JB, Tajik AJ. Echocardiographic features of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 762–8.
57. Moysakis IE, Rallidis LS, Guida GF, Nihoyannopoulos PI. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 625–30.
58. Kumar V, Cotran RS, Robbins S, eds. *Basic pathology*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992.
59. Ferrans VJ, Roberts WC. The carcinoid endocardial plaque; an ultrastructural study. *Hum Pathol* 1976; 7: 387–409.
60. Anonim. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U. S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1061–6.
61. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, Sun JH, Link JR, Abbaszade I, Hollis JM, Largent BL, Hartig PR, Hollis GF, Meunier PC, Robichaud AJ, Robertson DW. Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 75–81.
62. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000; 101: 1130–7.
63. Grewal JS, Mukhin YV, Garnovskaya MN, Raymond JR, Greene EL. Serotonin 5-HT_{2A} receptor induces TGF- β 1 expression in mesangial cells via ERK: proliferative and fibrotic signals. *Am J Physiol* 1999; 276: 922–30.

Prispelo 20. 12. 2001.