

Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz^{1, 2}

¹Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku

²Oddział Onkologii Klinicznej im. dr Ewy Pileckiej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej w Białymstoku

Długotrwała stabilizacja choroby u chorej z przerzutowym rakowiakiem jelita cienkiego leczonej oktreotydem o przedłużonym działaniu

Durable disease stabilization associated with octreotide LAR treatment in a patient with metastatic carcinoid of the small intestine

Adres do korespondencji:

Lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz
 Białostockie Centrum Onkologii
 im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
 e-mail: barlukowicz@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Kobieta w wieku 59 lat zgłosiła się do Białostockiego Centrum Onkologii w październiku 2001 roku w celu leczenia rozpoznanego endoskopowo rakowiaka jelita cienkiego z przerzutami do wątroby. Wykonano hemikolektomię prawostronną oraz częściową resekcję końcowego odcinka jelita cienkiego. Z powodu nasilonych objawów zespołu rakowiaka włączono leczenie oktreotydem LAR. Ponadto chora została 2-krotnie poddana terapii znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny — 3,65GBq Y-90 DOTA TATE. Stabilizacja choroby utrzymuje się do tej pory. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oktreotydem LAR do chwili obecnej wynosi ponad 12 lat.

Słowa kluczowe: oktreotydy, długotrwała stabilizacja choroby, karcinoid, jelito cienkie

ABSTRACT

59-year old woman was admitted to the Comprehensive Cancer Center in Białystok in October 2001. Carcinoid of the small intestine with liver metastases was diagnosed. The patient underwent right hemicolectomy and partial resection of the small intestine. Treatment with octreotide LAR was initiated because of severe symptoms related to serotonin syndrome. Moreover, the patient has been treated with two doses of somatostatin analogue radioisotope (3,65GBq Y-90 DOTA TATE). Durable disease stabilization is being observed until now — above 12 years after octreotide LAR therapy initiation. Currently, treatment with octreotide LAR is being continued.

Key words: octreotide, durable disease stabilization, carcinoid, small intestine

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. G, G3–G5
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G3–G5

Wstęp

Rakowiak jest najczęściej występującym nowotworem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego, stanowi ponad 50% wszystkich spośród tych nowotworów. Najczęstsze umiejscowienie ogniska pierwotnego rakowiaka to wyrostek robaczkowy i jelito cienkie [1]. Większość nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego stanowią wysokodróżnicowane i powoli rosnące

guzy, ale uważa się, że rakowiaki końcowego odcinka jelita cienkiego są bardziej agresywne niż nowotwory neuroendokrynnego dwunastnicy i żołądka. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne ze względu na częste występowanie przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i wątrobie. Rozpoznanie następuje przeważnie na bardzo późnym etapie choroby. Przeżycie 5-letnie osiąga wówczas mniej niż 45% pacjentów. Rozpoznanie może ułatwiać występowanie zespołu

rakowiaka związanego ze zwiększonym wydzielaniem serotoniny, obecnego u około 10% pacjentów [2].

Opis przypadku

Kobieta w wieku 59 lat zgłosiła się do Białostockiego Centrum Onkologii w październiku 2001 roku w celu leczenia operacyjnego rozpoznanego endoskopowo w innym szpitalu guza okolicy krętniczno-kątniczej z przerzutami do wątroby. W trakcie przeprowadzonej wcześniej diagnostyki wykonano kolonoskopię, w której wykazano obecność guza wypełniającego prawie całkowicie światło jelita, w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono zaś obecność licznych przerzutów w wątrobie. W wywiadzie odnotowano otyłość [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 40 kg/m²], wieloletnie (około 7 lat) nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę typu 2. Pomimo stosowanego leczenia (3 leki — inhibitor konwertazy, chlorowodorek klonidyny, indapamid) utrzymywały się wysokie wartości ciśnienia tętniczego (do 220/130 mm Hg). Cukrzyca nie była leczona, stosowano jedynie dietę cukrzycową. Od grudnia 2000 roku obserwowano uporczywe biegunki. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. W dniu 15 października 2001 roku wykonano hemikolektomię prawostronną oraz częściową resekcję końcowego odcinka jelita cienkiego, ponieważ śródoperacyjnie okazało się, że guz wychodzi z końcowego odcinka jelita cienkiego, dochodząc aż do kątnicy. Wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie rakowiaka, na podstawie pobranych biopsji ze zmian w wątrobie rozpoznano przerzuty rakowiaka. W listopadzie 2001 roku chora została zakwalifikowana do chemioterapii według programu FAM (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid, mitomycyna). Otrzymała jedynie 2 kursy leczenia. Ze względu na utrzymujące się nadal wysokie parametry ciśnienia tętniczego, cukrzycę (wówczas już w trakcie leczenia metforminą) i uporczywe biegunki chora została skierowana na konsultację endokrynologiczną. Chemioterapia została przerwana. W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej nadal obserwowano liczne przerzuty w wątrobie podobnych rozmiarów i w podobnej liczbie jak w badaniu wyjściowym. Od lutego 2002 roku do stycznia 2003 roku u chorej nie stosowano leczenia przyczynowego. Była pod opieką poradni endokrynologicznej i onkologicznej. Nie obserwowano progresji przerzutów w wątrobie, jednak nadciśnienie, cukrzyca i biegunka nadal występowały. Parametry biochemiczne krwi (poza hiperglikemią i hipercholesterolemią) były w granicach wartości referencyjnych. Dopiero w lutym 2003 roku chora została hospitalizowana w Klinice Endokrynologii w celu diagnostyki. Wówczas bardzo nasiliły się biegunki — do 20 luźnych stolców na dobę, występowało napadowe nad-

ciśnienie do wartości powyżej 200/140 mm Hg. Stężenie glukozy we krwi również było znacznie podwyższone. Podejrzewając zespół rakowiaka, oznaczono stężenie serotoniny we krwi — wyniosło ono 876 ng/ml (norma do 100 ng/ml). Oznaczono również stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dobowej zbiorce moczu, które także znacznie przekraczało wartości referencyjne. Na tej podstawie rozpoznano zespół rakowiaka i w związku z tym wdrożono leczenie krótkodziałającą pochodną somatostatyny, a następnie formą przedłużoną — oktreotydem LAR w dawce 20 mg co 28 dni. Leczenie rozpoczęto w marcu 2003 roku. Już po 2 tygodniach od podania oktreotydu LAR zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia serotoniny do wartości 300 ng/ml oraz znaczne zmniejszenie nasilenia objawów zespołu rakowiaka. Leczenie jest kontynuowane do chwili obecnej, z niewielką przerwą w 2006 roku ze względu na brak możliwości refundacji terapii. Po uzyskaniu dostępu do badania scyntygraficznego receptorów somatostatynowych z użyciem Tc-99m, HYNIC TOC, 520MBq (tektretyd) zostało ono wykonane w czerwcu 2006 roku. W badaniu uwidoczniono intensywne gromadzenie znacznika w ogniskach przerzutowych w wątrobie. Stężenie serotoniny w osoczu wynosiło wówczas 152 ng/ml, a kwasu hydroksyindoloocetowego 1800 ng/ml, zaś stężenie w moczu 755 umol/24 h. Chora po konsultacji w Szpitalu MSWiA w Warszawie była leczona znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny — 3,65GBq Y-90 DOTA TATE. Otrzymała leczenie 2-krotnie w odstępie 3-miesięcznym. W kontrolnym badaniu scyntygraficznym receptorów somatostatynowych stwierdzono znacznie mniejsze gromadzenie znacznika w ogniskach przerzutowych niż w badaniu wyjściowym. Przerzuty w wątrobie w wykonywanych systematycznie badaniach obrazowych są stabilne. Stężenie chromograniny A jest nadal w granicach normy. Stabilizacja choroby utrzymuje się do chwili obecnej, tj. do kwietnia 2015 roku. Stan chorej jest bardzo dobry. Cukrzyca i nadciśnienie są kontrolowane. Obecnie u chorej nie występują objawy zespołu rakowiaka. Czas odpowiedzi na leczenie oktreotydem LAR do chwili obecnej wynosi ponad 12 lat.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek kliniczny chorej z przerzutowym rakowiakiem lezonej oktreotydem LAR stanowi pozytywny przykład skutecznego i długotrwałego leczenia rakowiaka ze środkowego odcinka prajelita z przerzutami w wątrobie. Choroba została rozpoznana u chorej w 2002 roku, wówczas informacje na temat rozpoznania i leczenia nowotworów neuroendokrynnych z przerzutami odległymi były bardzo skąpe. Z tego powodu chora była początkowo leczona chemioterapią.

Ze względu na występowanie objawów klinicznych związanych z wydzielaniem serotoniny (trudne do uregulowania nadciśnienie, oporna cukrzyca, nasilone biegunki) chorą poddawano leczeniu z zastosowaniem analogu somatostatyny — oktreotydu LAR. Był on stosowany początkowo w celu kontroli objawów rakowiaka, brak było wtedy jeszcze danych potwierdzających skuteczność antyproliferacyjną oktreotydu. Badanie PROMID (*Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors*) było pierwszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy, które wykazało antyproliferacyjne działanie okterotydu LAR u chorych na nowotwory neuroendokrynne typu *midgut*. Mediana czasu do progresji w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 14,3 i 6 miesięcy. Nowotwory hormonalnie czynne i nieczynne wykazywały podobną odpowiedź na leczenie. Po 6 miesiącach terapii oktreotydem LAR utrzymywała

się stabilizacja choroby u 67% chorych w porównaniu z 37% w grupie placebo. Brakuje danych dotyczących całkowitego przeżycia ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń (zgonów) w grupie leczonej analogami somatostatyny [3]. Uzyskane w tym przypadku długotrwałe przeżycie chorej z masywnymi przerzutami do wątroby jest dowodem potwierdzającym antyproliferacyjny efekt oktreotydu o przedłużonym działaniu.

Piśmiennictwo

1. Oberg K. Carcinoidtumors, carcinoidsyndrome and related disorders. W: Larsen P.R. (red.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia 2003: 1857–1874.
2. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego. Kos-Kudła B. (red.). *Via Medica*, Gdańsk 2010: 1–362.
3. Rinke A., Muller H.H., Shade-Brittinger C. i wsp. Placebo-controlled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octrotide LAR In the control of tumor growth In patients with metastatic neuroendocrine Miguttumors: A report from the PROMID study group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4656–4663.