

Łukasz Hajac

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Leczenie celowane na receptory somatostatynowe rozsialego guza neuroendokrynnego — opis przypadku

Treatment targeting somatostatine receptors in disseminated neuroendocrine tumor — case study

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Hajac
 Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 Pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
 e-mail: hajac.l@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Pacjent, lat 56, z powodu dolegliwości dyspeptycznych został poddany diagnostyce, dzięki której po wykonaniu laparotomii zwiadowczej rozpoznano rozsiany nowotwór neuroendokrynnny. Chory był leczony kolejno zarówno „gorącymi” (promieniotwórczymi), jak i „zimnymi” analogami somatostatyny z uzyskaniem stabilizacji choroby i częściowego ustąpienia objawów rakowiaka. Z czasem nastąpiła progresja choroby, wtedy chory otrzymał klasyczną cytotoksyczną chemioterapię opartą na 5-fluorouracylu, która jednak nie okazała się skuteczna.

Słowa kluczowe: guz neuroendokrynnny, oktreotyd, terapia radioizotopowa

ABSTRACT

Patient age 56 experiencing heartburn and dyspepsia was diagnosed with advanced neuroendocrine tumor via explorative laparotomy. He was treated subsequently with both “hot” (radioactive) and “cold” somatostatine analogues with satisfactory effects — partial control of flush symptom and overall disease stabilization. Following those therapies there was disease progression and classical cytotoxic chemotherapy with 5-fluorouracil, but there were no effect of that type of treatment.

Key words: neuroendocrine tumor, octreotide, radioisotope therapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. G, G6–G8
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G6–G8

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynnne stanowią grupę nowotworów wywodzących się z komórek endokrynnnych (DES, *diffuse endocrine system*) rozproszonych w całym organizmie. Ich wykrywalność stale wzrasta, między innymi dzięki postępom w diagnostyce obrazowej i mikroskopowej. Około 70% stanowią guzy przewodu pokarmowego (GEP NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*); 30% zmian występuje w innej lokalizacji (płuca, oskrzela, grasicca, tarczycza). Ponad połowa z nich zachowuje zdolność do produkcji, magazynowania i sekrecji peptydów, hormonów oraz cytokin. Mogą one powodować endokrynopatie, najczęściej w formie zespo-

łu rakowiaka. Mechanizm ten może być wykorzystywany w terapii, dzięki czemu stosuje się zarówno leczenie radioizotopowe, jak i analogi somatostatyny hamujące objawy nowotworu oraz jego proliferację [1, 2].

Opis przypadku

W momencie rozpoznania choroby pacjent był w wieku 56 lat, dotychczas bez istotnej przeszłości chorobowej poza zabiegiem operacyjnym z powodu zmian degeneracyjnych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego w 2004 roku. Nałogowy palacz tytoniu, dane z wywiadu wskazują na około 30 paczkolet.

Pod koniec 2007 roku chory zaczął odczuwać pojawiające się po jedzeniu, stopniowo nasilające się pieczenie w przełyku, zgagę i niestrawność. Okresowo zaczęły występować bolesne zaczerwienienia twarzy w 2008 roku, wtedy chory zgłosił się do lekarza. Wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, które wykazało liczne zmiany, najprawdopodobniej przerzutowe, o wymiarach do 3 cm w wątrobie. Obraz tomografii komputerowej (TK) uzupełnił te dane o opis guzowatego powiększenia trzustki oraz rozsiewu do węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Chory został skierowany w celu dalszych decyzji terapeutycznych do Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Aby rozpoznać chorobę nowotworową i sprecyzować jej charakter, pacjentowi 3-krotnie wykonywano biopsję guzów wątroby przez powłoki jamy brzusznej; niestety nie udało się uzyskać reprezentatywnego materiału cytologicznego ani histopatologicznego. Wobec tego zdecydowano o wykonaniu laparotomii zwiadowczej, która odbyła się w styczniu 2009 roku. Śródoperacyjnie stwierdzono guz głowy trzustki, powiększone węzły chłonne okołotrzustkowe i wzdłuż dużych naczyń oraz bardzo liczne przerzuty do obu płatów wątroby — kruche, z martwicą i rozpadem wewnątrz. Pobrano wycinki z guza trzustki, węzła chłonnego oraz z 2 guzów wątroby do badania histopatologicznego. W badaniu histopatologicznym doraźnym w wycinkach z guzów wątroby ustalono wstępne rozpoznanie: *infiltratio carcinoma non microcellulare, probabiter adenogenes*. Rozpoznanie ostateczne po wykonaniu pełnego panelu badań immunohistochemicznych: guz neuroendokrynną trzustki G2.

Ze względu na charakter zmiany wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych tektreotydem — obserwowano wyraźny wychwyty w wątrobie i trzustce. Chory był konsultowany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie. Został zakwalifikowany do leczenia radioizotopowego opartego na preparacie Y90. Chory otrzymał 2 dawki radioizotopów w maju oraz sierpniu 2009 roku. Następnie w celu kontroli objawów wdrożono oktreotyd LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie i skierowano do dalszego leczenia w ośrodku rejonowym.

Chory został po raz pierwszy przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu we wrześniu 2009 roku. Przy przyjęciu stan ogólny dość dobry, oceniony na WHO PS 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). W badaniu fizykalnym zwracały uwagę nieco zwiększona tkliwość w nadbrzuszu i wątroba badalna 2–4 cm pod łukiem żebrowym. W badaniach laboratoryjnych nieznacznie podwyższone wartości fosfatasy alkalicznej (ALP) i gamma-glutamylotransferazy

(GGTP). W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) jamy brzusznej obecność licznych (ponad 50) zmian ogniskowych w obrębie wątroby, w obrębie głowy trzustki widoczna zmiana lita wielkości 27 x 24 x 30 mm. Rentgenogram klatki piersiowej nie wykazywał istotnych klinicznie odchyleń. Kontynuowano leczenie analogami somatostatyny z bardzo dobrą tolerancją — chory pozostawał bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia.

W styczniu 2010 roku stwierdzono nasilenie objawów typu „flush” na twarzy oraz tendencję w stronę progresji [choć stabilizacja według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)] zmian w jamie brzusznej. Ponownie konsultowano się z Zakładem Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie — chory został zakwalifikowany do kolejnych dawek radioizotopu, które otrzymał w lutym, a następnie w kwietniu 2010 roku. Następnie kontynuowano leczenie „zimnymi” analogami.

W pierwszym badaniu monitorującym stwierdzono odpowiedź na leczenie w postaci zahamowania progresji — stabilizacja w skali RECIST w wyniku MRI. Niestety jesienią wystąpiła kolejna progresja zmian w wątrobie. Chory otrzymał kolejną dawkę radioizotopów we wrześniu 2010 roku, tolerancja leczenia była dobra. W tym okresie również przeżył uraz — amputację palca piątej mechaniczną. Kontynuowano leczenie biologiczne. W MRI z grudnia 2010 roku — obraz dalszej stabilizacji zmian. Parametry wątrobowe również były stabilne, nie odnotowano działań ubocznych terapii, tolerancja leczenia była bardzo dobra. W styczniu 2011 roku pojawiły się silne bóle kostne. W wykonanej TK zobrazowano zmiany przerzutowe w kręgosłupie piersiowym — chory otrzymał paliatywną radioterapię do dawki 8 Gy z efektem. Odnotowano również znaczny wzrost ALP i GGTP, a także hepatomegalię — wątroba w badaniu klinicznym sięgająca linii pępka.

Ze względu na progresję podczas leczenia biologicznego i cechy zwiększonej agresywności choroby zdecydowano o wdrożeniu leczenia cytostatykami. Wypisano wnioski na import docelowy streptozocyny do Narodowego Funduszu Zdrowia, lecz niestety nie uzyskano zgody na stosowanie tej metody terapeutycznej z przyczyn formalnych. Wobec tego wdrożono paliatywną chemioterapię opartą na 5-fluorouracylu modulowanym folinianem wapniowym. Z uwagi na znacznie podwyższone parametry wątrobowe i stan ogólny chorego WHO PS 2 według ECOG leczenie prowadzono w monoterapii.

Chory otrzymał w sumie 3 podania cytostatyków, bez efektów. Niestety nastąpiła szybka progresja choroby podstawowej z rozwinięciem niewydolności wątroby. Chory został przekazany do dalszego leczenia objawowego w ośrodku rejonowym.

Dyskusja

Leczenie celowane na receptory somatostatynowe okazało się jedną z efektywniejszych metod terapii guzów neuroendokrynych wykazujących ich istotną ekspresję, nie tylko w kwestii zmniejszenia objawów związanych z wydzielaniem przez nie substancji o działaniu hormonalnym, ale także hamowania progresji choroby [3]. Dostępne są zarówno preparaty radioizotopowe, jak i analogi somatostatyny, zwane w kontraście do tych pierwszych „zimnymi” (niezawierającymi radionuklidów wydzielających promieniowanie jonizujące), które można stosować kolejno u tego samego chorego z dobrym efektem. W czasie prowadzenia leczenia chorego nie było jeszcze dostępności do programów lekowych zastosowania molekularnych terapii celowanych (ewerolimus lub sunitynib). Choć trudno o jednoznaczne ustalenie na podstawie medycyny opartej na faktach optymalnej sekwencji metod leczenia, mogą być one efektywniejszą formą leczenia od dawniej dostępnej jedynie klasycznej chemioterapii [4].

Podsumowanie

Stabilizacja choroby podczas leczenia ukierunkowanego na hamowanie receptorów somatostatyny wyniosła w sumie 17 miesięcy bez praktycznie żadnych toksyczności z nim związanych, co w przypadku zaawansowanej, rozsianej choroby nowotworowej można uznać za sukces terapeutyczny.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 418–443.
2. Devic Z., Rosenberg J., Braat A.J., Techasith T., Banerjee A., Sze D.Y., Lam M.G. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 1404–1410.
3. Arnold R., Müller H., Schade-Brittinger C., Rinke A. Report from the PROMID Study Group. *JCO* 2009; 27: 4656–4663.
4. Rougier P., Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 73–78.