

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Kobieta w wieku 49 lat z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego

49 years old woman with midgut carcinoid — case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wawelska 15, Warszawa
e-mail: adkolasińska@yahoo.com

STRESZCZENIE

W badaniu PROMID wykazano efekt analogów somatostatyny nie tylko w zakresie redukcji objawów zespołu rakowiaka, lecz także kontroli wzrostu guza w rozszianych dobrze zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych (NET) jelita cienkiego. Przedstawiono opis przypadku 49-letniej chorej z rozszianym dobrze zróżnicowanym NET jelita cienkiego, leczonej oktreotydem LAR z dobrym efektem klinicznym i długotrwałą stabilizacją, potwierdzając antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyny. Dodatkowo przedstawiono postępowanie diagnostyczne, uwzględniając diagnostykę biochemiczną i obrazową. Chociaż nie określono definitywnie roli zabiegów chirurgicznych ogniska pierwotnego w przypadku rozsiewu NET, to wydaje się, że resekcja jelita, guza w krezce może poprawić kontrolę objawów i jakość życia chorych z NET jelita cienkiego.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne, analogi somatostatyny, oktreotyd LAR

ABSTRACT

The PROMID Study Group demonstrated the ability of somatostatin analogs to control not only in symptoms, but also the growth of well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs). The presented case shows the efficacy of octreotide LAR not only in controlling the symptoms of the disease, but also in obtaining tumor size stabilization for 2 years. Moreover the biochemical and imaging investigations in the diagnosis of GI carcinoids have been described, including the use of 24-hour urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) collection, chromogranin A and imaging — the use of somatostatin scintigraphy, computed tomography (CT). Although the definitive role of surgery in metastatic disease has not been established, resections of the intestine, mesenteric tumors may improve symptoms and quality of life substantially in patients with metastatic hepatic carcinoids.

Key words: neuroendocrine tumor, carcinoid, somatostatin analog, octreotide LAR

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G20–G23

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, supl. G, G20–G23
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Opis przypadku

Chora w wieku 49 lat zgłosiła się do lekarza z powodu nawracających dolegliwości bólowych w jamie brzusznej o charakterze spastycznym, z towarzyszącymi objawami dyspeptycznymi. Objawy te utrzymywały się od około 1,5 roku, wykonano gastroskopię, stwierdzając owrzodzenie dwunastnicy oraz dodatni test urazowy. Pacjentce zlecono leki eradykujące *H. pylori*, po których ustąpiły objawy dyspeptyczne, lecz nadal utrzymywały

się spastyczne bóle brzucha. Dodatkowo chora zaobserwowała napadowe zaczerwienienie skóry twarzy, które wiązała z okresem menopauzalnym. W wynikach rutynowych badań dodatkowych krwi — morfologii i biochemii — nie zanotowano istotnych nieprawidłowości. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej wykonanym w ośrodku rejonowym uwidoczono kilka zmian w wątrobie o morfologii mogącej odpowiadać naczyniakom, wymagających dalszej diagnostyki. W związku z obciążonym wywiadem w kierunku no-

wotworu neuroendokrynnego pacjentka zgłosiła się na konsultację onkologiczną.

Z wywiadu wynikało, że u chorej 2 lata wcześniej wykonano kolonoskopię z powodu krwawień z odbytu. Wówczas obejrzano całe jelito grube i końcowy odcinek jelita krętego. W *ileum terminale*, około 2 cm od ujścia zastawki Bauchina, uwidoczniło się twarde, obłą zmianę podnabłonkową o średnicy 15 mm, błona śluzowa pokrywająca zmianę z płytkimi, podłużnymi nadzerczkami — pobrano wycinki. W proksymalnej wstępnicy stwierdzono 2 kręte, dość wąskie 3-milimetrowe żyłaki, pozostałe odcinki jelita grubego były prawidłowe. W opisie histopatologicznym badania mikroskopowego odnotowano obecność drobnych fragmentów błony śluzowej jelita cienkiego objętych naciekiem nowotworowym o charakterze wysokokróźnicowanego nowotworu neuroendokrynnego jelita cienkiego (NET, *neuroendocrine tumor*). W utkaniu nowotworowym nie stwierdzono obecności mitoz. Indeks proliferacyjny Ki-67 poniżej 2%. Badania immunohistochemiczne były dodatnie dla chromograniny i synaptofizyny. U pacjentki nie przeprowadzono wówczas pogłębionej diagnostyki i nie wdrożono dalszego leczenia. Choroby współistniejące u opisanej kobiety to nadciśnienie tętnicze i otyłość. Chora przyjmowała bisoprolol. W wywiadzie rodzinnym odnotowano: babcia ze strony ojca — rak żołądka, ojciec — rak trzustki.

Badanie przedmiotowe

Chora była w dobrym stanie ogólnym. Czynność serca miarowa 68/min, bez szmerów dodatkowych nad sercem, ciśnienie tętnicze 130/75 mm Hg, bez hipotensji ortostatycznej. Osłuchowo szmer płucny prawidłowy nad polami płucnymi. Brzuch miękki, tkliwy przy badaniu palpacyjnym, bez tworów i oporów patologicznych. Wątroba, śledziona niepowiększone. Perystaltyka wzmożona, dobrze słyszalna. Niewielkiego stopnia obrzęki obwodowe.

Postępowanie diagnostyczne

W związku z rozpoznaniem 2,5 roku wcześniej NET jelita cienkiego chora została skierowana na badania obrazowe w celu lokalizacji guza pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Niewielkie rozmiary guza pierwotnego często utrudniają jego znalezienie, dodatkowo opisywane zmiany w wątrobie w USG wymagały dalszej diagnostyki. Do tego celu wykorzystuje się tomografię komputerową (TK) z użyciem środka cieniującego (ważna jest także ocena w fazie tętnicznej), scyntyografię z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyn oraz badania endoskopowe przewodu pokarmowego, które u chorej wykonano 2,5 roku wcześniej.

Wyniki TK jamy brzusznej i klatki piersiowej trójfazowe: wątroba niepowiększona z widocznymi zmianami o morfologii meta, uwidoczniło się zmiany w segmencie 3 o wielkości 26 × 20 mm, w segmencie 6/7 — 18 × 22 mm, w segmencie 4a — 16 mm i segmencie 6 — 16 mm, poza tym liczne drobne zmiany ogniskowe. W pęcherzyku żółciowym złoż o wielkości 13 mm. W prawym dole biodrowym w obrębie jelita końcowego widoczna zmiana o wielkości 26 × 19 mm z przylegającą zmianą znajdującą się w krezce jelita o wielkości 26 × 20 mm. Pozostałe narządy jamy brzusznej, miednicy mniejszej i klatki piersiowej bez nieprawidłowości.

Wyniki scyntygrafii z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyn: badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych SRS wykonane w technice tomograficznej SPECT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów — *single-photon emission computed tomography*) centrowane na jamę brzuszną i klatkę piersiową (^{99m}TcHYNIC TOC, 800MBq) uwidoczniło przynajmniej 5 patologicznych ognisk w wątrobie z patologicznym, intensywnym gromadzeniem radioznacznika, zmiany widoczne w prawym i lewym płacie wątroby. Intensywność gromadzenia: Krenning 4. W jamie brzusznej w okolicach prawego dołu biodrowego, najpewniej okolica zastawki krętnico-kątniczej, widoczne przynajmniej 2 patologiczne ogniska z gromadzeniem na poziomie Krenning 4. Innych zmian ogniskowych z patologicznym gromadzeniem radioznacznika nie uwidoczniło.

Diagnostyka biochemiczna

Chromogranina A

Chromogranina A (CgA) stanowi najczęściej używany wskaźnik nieswoisty dla nowotworów neuroendokrynnych, ponieważ jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym przez komórki neuroendokryne i wydzielanym do krwi razem z innymi hormonami na drodze egzocytozy. Stężenia CgA są znacząco podwyższone w większości NET, jednak wynik w granicach normy nie wyklucza guzów neuroendokrynnych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*). Również stężenie przekraczające wartości referencyjne nie zawsze wynika z obecności NEN i nie jest równoznaczne z ustaleniem rozpoznania, dlatego wymaga ostrożnej interpretacji; oznaczenie ma większą swoistość w bardziej zaawansowanej chorobie: w NEN z przerzutami do wątroby. U chorej wyjściowa wartość CgA wynosiła 198 ng/ml przy normie do 94 ng/ml.

Kwas 5-hydroksyindoloctowy — markery swoiste

Serotonina jest produktem przemian tryptofanu, a jej metabolitem jest kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA,

5-hydroxyindoleacetic acid). Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest 2-krotne oznaczenie dobowego wydalania 5-HIAA w moczu, przy zachowaniu odpowiedniej diety. U pacjentki w 2-krotnej dobowej zbiórce moczu wartości 5-HIAA były podwyższone: 20 i 60 mg/d., przy wartościach prawidłowych poniżej 8 mg/d.

Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Przypadek chorej omówiono na posiedzeniu zespołu wielodyscyplinarnego. Zdecydowano o skierowaniu do chirurga onkologa w celu resekcji ogniska pierwotnego, zgodnie z zaleceniami *European Neuroendocrine Tumour Society* (ENETS), gdyż wiele badań sugeruje, że usunięcie ogniska pierwotnego NET jelita cienkiego poprawia skuteczność dalszego leczenia uogólnionej choroby nowotworowej oraz wpływa na przedłużenie czasu przeżycia tych chorych. Wykonano laparotomię, prawostronną hemikolektomię oraz stwierdzono makroskopowo 4 ogniska w wątrobie.

Potwierdzenie histopatologiczne NET: jelito cienkie objęte naciekiem średniozłościwowym (G2) NET [chromograniana (+), synaptofizyna (+)] o średnicy 2,6 cm. Indeks mitotyczny 5 mitoz/10 HPF. Indeks proliferacyjny Ki-67 (+) w 5% komórek nowotworu. Utkanie nowotworowe obecne jest w błonie śluzowej, podśluzowej, mięśniówce właściwej, błonie surowiczej oraz ogniskowo w tkance tłuszczowej krezki jelita. Obecne zatopy komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych. Przerzuty nowotworowe obecne w 2 z 13 węzłach chłonnych. Stwierdzono przekraczanie torebki węzła. Marginesy proksymalne (jelito cienkie) oraz dystalne (jelito grube) wolne od utkania nowotworowego. Obraz mikroskopowy według klasyfikacji TNM dla nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego odpowiada pT3N1. Ostateczne zaawansowanie choroby: pT3N1M1 (ze względu na przerzuty w wątrobie).

Po operacji chora w stanie ogólnym dobrym, zgłaszała biegunki do 4 na dobę oraz napadowe zaczerwienienie skóry twarzy. Wydaje się, że biegunki mogły być wynikiem resekcji jelita. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia długo działającymi analogami somatostatyny — oktreotydem LAR (podawany w dawce 30 mg co 4 tygodnie) — ze względu na ich hamujące działanie na wydzielanie hormonów oraz działanie antyproliferacyjne, stabilizujące i opóźniające progresję choroby. W badaniu PROMID (badanie III fazy, z randomizacją) oktreotydem LAR w dawce 30 mg znamienne wydłużał czas do progresji guza u chorych z zaawansowanymi NET wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanej ognisku pierwotnym.

Przed rozpoczęciem leczenia oznaczono CgA (wartości były w normie) oraz wykonano kontrolne badanie TK jamy brzusznej jako badanie wyjściowe do monitorowania dynamiki choroby.

Wyniki TK jamy brzusznej i klatki piersiowej trójfazowe: wątroba niepowiększona z widocznymi zmianami o morfologii meta, uwidoczniono zmiany w segmencie 3 o wielkości 29 × 24 mm (poprzednio 26 × 20 mm), w segmencie 6/7 — 21 × 20 mm (poprzednio 18 × 22 mm), w segmencie 4a — 17 mm (poprzednio 16 mm) i segmencie 6 — 14 mm (poprzednio 16 mm), poza tym liczne drobne zmiany ogniskowe. Zmiany w wątrobie wydają się nieznacznie większe, jednak biorąc pod uwagę skalę *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) stwierdzono stabilizację zmian. W pęcherzyku żółciowym zółg o wielkości 13 mm. Stan po operacji guza jelita cienkiego w operowanej okolicy bez cech wznowy. Pozostałe narządy jamy brzusznej, miednicy mniejszej bez nieprawidłowości.

Pacjentka od 2 lat jest leczona oktreotydem LAR z bardzo dobrą tolerancją kliniczną, ustąpiły zaczerwienienia twarzy, biegunki jedynie okresowe po błędzie dietetycznym. W kolejnych badaniach kontrolnych TK jamy brzusznej i miednicy utrzymuje się stabilizacja, przy czym w ostatnim badaniu TK jamy brzusznej obserwuje się zmniejszenie zmian targetowych o 15%. Różnica ta jednak według RECIST nadal spełnia kryteria stabilizacji.

Dyskusja

Nowotwory/guzy neuroendokrynne wykazują duże zróżnicowanie pod względem stopnia złośliwości, umiejscowienia i przebiegu klinicznego. Z tego powodu wymagają one zastosowania różnych metod obrazowania zarówno anatomicznego, jak i czynnościowego [1]. Podstawowym leczeniem tego typu nowotworów jest leczenie chirurgiczne. W każdym przypadku NET z przerzutami do wątroby zaleca się wykonanie scyntygrafii receptorowej [1–3]. Badanie to umożliwia ocenę zaawansowania procesu chorobowego i ułatwia podjęcie decyzji dotyczącej dalszej terapii. Zgodnie z zaleceniami ENETS wskazana jest resekcja ogniska pierwotnego, nawet w przypadku rozsiewu, gdyż wiele badań sugeruje, że usunięcie ogniska pierwotnego NET jelita cienkiego poprawia skuteczność dalszego leczenia uogólnionej choroby nowotworowej oraz wpływa na przedłużenie czasu przeżycia tych chorych. Obecność receptorów somatostatynowych w obrębie guza i jego przerzutów (charakterystyczna cecha wysoko- i średniozłościwanych NEN/NET) umożliwia zastosowanie analogów somatostatyny (w przypadku istnienia czynności hormonalnej guza) lub włączenie terapii radioizotopowej.

Analogi somatostatyny hamują sekrecję oraz proliferację poprzez oddziaływanie na receptory dla somatostatyny z największym powinowactwem do podtypu receptora SST 2,3 i 5 [4]. Biologiczny efekt analogów uzyskiwany jest głównie poprzez oddziaływanie na receptor SST 2. Pozwalają one na redukcję objawów zespołu rakowiaka u około 75–85%, lecz dane te dotyczą nowotworów ze środkowej części prajelita (*midgut carcinoid*) NET [4]. Dodatkowo opisany przypadek jest dowodem na działanie antyproliferacyjne analogów w tej grupie chorych potwierdzone w badaniu PROMID [5].

Piśmiennictwo

1. Cwikła J.B., Królicki L., Buscombe J.R., Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 1: 18–31.
2. 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.
3. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. i wsp. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
4. Plöckinger U., Rindi R., Arnold R. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
5. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp. 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: a report from the PROMID Study Group. *JCO* 2009; 27: 4656–4663.