

Joanna Omyła-Staszewska

Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

Opis przypadku pacjentki z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki z przerzutami do wątroby leczonej oktreotydem LAR

Treatment with octreotide LAR of the advanced neuroendocrine neoplasm of the pancreas with liver metastases — a case report

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Omyła-Staszewska
Klinika Onkologii i Hematologii
Centralny Szpital Kliniczny MSW
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: joannaomyla@gmail.com

STRESZCZENIE

Najczęstszym nowotworem złośliwym trzustki jest gruczolakorak przewodowy. Trzustka może być również pierwotnym miejscem rozwoju nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego, stanowiących heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z różnych komórek neuroendokrynnych licznie rozproszonych w układzie pokarmowym. Nowotwory te mogą wykazywać czynność hormonalną. Substancje wydzielane przez nowotwory neuroendokryne są odpowiedzialne za określone objawy kliniczne, co w wielu przypadkach ukierunkowuje proces diagnostyczny i ułatwia wcześniejsze rozpoznanie. W przypadku czynnych hormonalnie nowotworów neuroendokrynnych trzustki objawy kliniczne mogą zależeć od wydzielania insuliny, gastryny, glukagonu, wazoaktywnego peptydu itp. W pracy przedstawiono przypadek 45-letniej pacjentki z guzem neuroendokrynnym trzustki z przerzutami do wątroby, będący przykładem potwierdzającym skuteczność analogów somatostatyny w kontroli objawów klinicznych, radiologicznych i biochemicznych, ale wskazujący na konieczność wykonywania badania echokardiograficznego w celu wykluczenia powikłań ze strony serca (zespołu rakowiaka) w przypadkach niemych klinicznie ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne, GEP-NET, zespół rakowiaka, rakowiakowa choroba serca, analogi somatostatyny, oktreotyd LAR

ABSTRACT

A most frequent malignant tumour of the pancreas is adenocarcinoma. The pancreas can be also a primary site of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, which are a heterogeneous group of tumors derived from various neuroendocrine cells scattered within the gastrointestinal tract. These tumors can be secretory active. Production of hormones by neuroendocrine neoplasms are responsible for determined for the occurrence of characteristic clinical symptoms, what in many cases steers the diagnostics process and facilitates the earlier diagnosis. In case of secretory active neuroendocrine neoplasms of the pancreas clinical symptoms can depend from the secretion of the insulin, the gastrin, the glucagon, vasoactive peptide and etc. The current paper presents the case report of 45-years old patient with neuroendocrine tumour of the pancreas with liver metastases as an example confirming the effectiveness of somatostatin analogues in the control of clinical, radiological and biochemical syndromes and also an example of indicative of the necessity of the exercise of the echocardiography for the purpose of the exclusion of heart complications (carcinoid syndrome) in dumb clinically cases on the side of the cardiovascular system.

Key words: neuroendocrine neoplasms, GEP-NET, carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, somatostatin analogues, octreotide LAR

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, supl. G, G24–G28
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G24–G28

Tabela 1. Wartości stężenia chromograniny A w trakcie terapii oktreotydem LAR

Data	06.06. 2007 r.	03.07. 2007 r.	03.10. 2007 r.	28.07. 2008 r.	20.10. 2008 r.	04.03. 2009 r.	27.05. 2009 r.	28.09. 2009 r.
Stężenie Cg A (zakres normy 2–18 j./l)	16,5	13,67	6,3	145	140	256	317	58
Data	28.01. 2010 r.	14.06. 2010 r.	09.08. 2010 r.	15.05. 2011 r.	12.03. 2012 r.	16.04. 2012 r.	10.08. 2012 r.	
Stężenie Cg A (zakres normy 2–18 j./l)	15	11	10	17	23	16	159	

Cg A — chromogranina A w surowicy

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumors*) stanowią zaledwie 2–10% nowotworów tego narządu. Ich przebieg jest zdecydowanie mniej agresywny niż raka gruczołowego trzustki. Najczęściej występującymi pNET są *insulinoma* (najczęściej łagodny) i *gastrinoma* (zwykle złośliwy). Ze względu na czynność wydzielniczą nowotwory te można podzielić na niewydzielające i wydzielające. Substancje wydzielane przez pNET są odpowiedzialne za określone objawy kliniczne, co w wielu przypadkach ukierunkowuje proces diagnostyczny i ułatwia wcześniejsze rozpoznanie. W przypadku czynnych hormonalnie pNET objawy kliniczne mogą zależeć od wydzielania insuliny, gastryny, glukagonu, wazoaktywnego peptydu itp. [1, 2]. Objawy zespołu rakowiaka występują w NET trzustki bardzo rzadko. Zespół rakowiaka stwierdza się u około 4–10% pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi. Obecność zmian przerzutowych w wątrobie jest przyczyną bezpośredniego wydzielania serotoniny do krążenia systemowego, z czym wiąże się obecność klinicznych objawów zespołu rakowiaka (dotyczy to ok. 95% przypadków chorych z przerzutami do wątroby) [3]. Najpoważniejsze z punktu widzenia klinicznego następstwa hipersekrekcji serotoniny dotyczą objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, które manifestują się przede wszystkim chorobami zastawki trójdziałnej, pnia płucnego, rzadziej zastawki mitralnej aorty. Rozwój zmian sercowych określanych nazwą rakowiakowa choroba serca (CHD, *carcinoid heart disease*) jest główną przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem rakowiaka. Powikłanie to obserwuje się u 20–70% pacjentów z chorobą przerzutową [4].

Opis przypadku

U pacjentki w wieku 45 lat w październiku 2004 roku wykonano laparotomię z powodu guza trzustki ze zmianami przerzutowymi do wątroby — śródoperacyjnie stwierdzono guz o średnicy około 4–5 cm obejmujący

głowę i wyrostek haczykowaty trzustki naciekający żyłę kręzkową górną oraz 4 zmiany przerzutowe w wątrobie: 3 w płacie prawym i 1 w płacie lewym. Ze względu na nieoperacyjny charakter zmiany w trzustce wykonano paliatywne zespolenia żołądkowo-jelitowe, przewodowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y z cholecystektomią oraz pobrano wycinek z guza trzustki i jednej ze zmian w wątrobie do weryfikacji histopatologicznej procesu nowotworowego. W badaniu histopatologicznym wycinka z trzustki stwierdzono nacieki wykazujące wyraźne zróżnicowanie endokrynne [CKAE1+, E3 (+), synaptofizyna (+), śluz (–), CK19 (+)], a w pobranym fragmencie wątroby — przerzut raka endokrynnego [CKAE1+, E3 (+), synaptofizyna (+), śluz (2), CK19 (+), hepatocyty (–)]. Na podstawie badania mikroskopowego i badań immunohistochemicznych rozpoznano nowotwór neuroendokrynną NET G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku. W wykonanej po zabiegu operacyjnym w dniu 1 grudnia 2004 roku scyntygrafii receptorowej (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) po podaniu ¹¹¹In wykazano obecność licznych ognisk nieprawidłowego gromadzenia znacznika w rzucie wątroby, głowy trzustki oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych. W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych 30 listopada 2004 roku stwierdzono wysokie wartości chromograniny A w surowicy — 234 j./l (zakres normy 2,0–18,0 j./l) (tab. 1).

W wywiadzie pacjentka podawała trwające od ponad roku uporczywe biegunki, z uzyskanymi krótkotrwałymi okresami bezobjawowymi po leczeniu objawowym, napadowe zaczerwienienie twarzy typu „*flash*”, nieznaczne osłabienie ogólne oraz utratę masy ciała (chora schudła około 5 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed postawieniem diagnozy).

Po zabiegu chirurgicznym w okresie od 24 stycznia 2005 roku do 22 lipca 2005 roku pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii paliatywnej z zastosowaniem streptozotocyny w skojarzeniu z doksorubicyną. W dniu 10 grudnia 2005 roku do terapii włączono długodziałający analog somatostatyny (oktreotyd LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie). Pacjentka kontynuowała bioterapię, rozpoczętą w innym ośrodku onkologicznym,

w Klinice Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie od czerwca 2007 roku. W scyntygrafii receptorowej wykonanej w technice tomograficznej SPECT (*single-photon emission computed tomography*) 10 lipca 2007 roku potwierdzono stabilny obraz zmian ogniskowych w wątrobie oraz guza głowy trzustki z obecnością intensywnego gromadzenia radioznacznika w rzucie zmian patologicznych. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i klatki piersiowej wykonanym 5 września 2007 roku w protokole NET po dożylnym podaniu środka kontrastowego stwierdzono zmniejszenie liczby i wielkości zmian przerzutowych w wątrobie oraz prawie całkowitą regresję guza trzustki (częściowa odpowiedź kliniczna wg klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Kolejne badania obrazowe wykonane w 2008 roku (26.02.2008 r. i 25.08.2008 r.) wskazywały na dalszą regresję zmian przerzutowych w wątrobie, z prawie całkowitą regresją zmiany ogniskowej w trzustce. Scyntygrafia receptorowa SPECT z dnia 18 listopada 2008 roku w porównaniu z poprzednim badaniem z dnia 10 lipca 2007 roku potwierdziła stabilizację procesu nowotworowego z obecnością intensywnego gromadzenia radioznacznika w zmianach w wątrobie i węzłach chłonnych jamy brzusznej.

Badania obrazowe (rezonans magnetyczny jamy brzusznej), SRS oraz badania chromograniny A w surowicy (wykazujące prawidłowe wartości) wykonywane co 6 miesięcy w latach 2009–2012 potwierdzały stabilizację procesu nowotworowego. W trakcie terapii długodziałającym analogiem somatostatyny (oktreotyd LAR stosowany w dawce 20 mg co 4 tygodnie) obserwowano ustąpienie objawów klinicznych występujących przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania, takich jak biegunka, napadowe zaczerwienienie twarzy, osłabienie ogólne oraz utrata masy ciała. We wspomnianym okresie jakość życia i stopień sprawności chorej były bardzo dobre.

W lipcu 2012 roku nagle nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego pacjentki. Skarżyła się ona na utratę apetytu, zmniejszenie masy ciała (o 4 kg w ciągu miesiąca), pojawiły się luźne stolce o charakterze tłuszczowym oraz nasilone dolegliwości bólowe w nadbrzuszu. W kontrolnych badaniach biochemicznych wykonanych 10 sierpnia 2012 roku stwierdzono wzrost wartości chromograniny A w surowicy do 159 j./l (zakres normy: 2–18 j./l). Z powodu podejrzenia progresji procesu nowotworowego wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z ^{68}Ga -DOTA-TATE (10.09.2012 r.), w którym wykazano zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych zmian w wątrobie i trzustce, bez cech progresji procesu nowotworowego. Z powodu braku efektu terapeutycznego leczenia objawowego dolegliwości bólowych i biegunek w dniu 19 września 2012 roku wykonano gastroskopię, w której stwierdzono przepuklinę wślizgową rozworu

przełykowego, obecność zmian refleksowych w zakresie 1/3 dolnej przełyku, krwotoczne zapalenie błony śluzowej fałdów podwustowych żołądka i zaleganie w żołądku znacznej ilości płynnej silnie żółciowo podbarwionej treści. Nie wykazano zaburzeń drożności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Do terapii włączono leczenie objawowe choroby refluksowej, uzyskując ustąpienie dolegliwości bólowych oraz normalizację stolców.

W dniach 10–11 października 2012 roku pacjentka była hospitalizowana w trybie pilnym na Oddziale Gastroenterologii szpitala rejonowego w miejscu zamieszkania z powodu bardzo nasilonych dolegliwości bólowych jamy brzusznej z towarzyszącą uporczywą biegunką. W trakcie przeprowadzonej diagnostyki w gastrokopii potwierdzono obecność przepukliny rozworu przełykowego, bez cech aktywnego zapalenia błony śluzowej przełyku i żołądka. W kolonoskopii stwierdzono przekrwioną, łatwo krwawiącą błonę śluzową całego jelita grubego do kątnicy ze spłyceniem haustracji jelita oraz cechy zapalenia błony śluzowej końcowego odcinka jelita cienkiego, a w zstępnicy 3 polipy: jeden o średnicy 2 mm oraz 2 polipy o średnicy 5–6 mm. W trakcie badania endoskopowego wykonano polipektomię zstępnicy, pobrano wycinki z jelita cienkiego i jelita grubego. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków (17.10.2012 r.) wykazano obecność w błonie śluzowej jelita cienkiego przewlekłego nacieku zapalnego małego stopnia, a w wycinkach z jelita grubego w blaszce właściwej błony śluzowej nasilonego mieszanego nacieku zapalnego, ropni krypt, pseudopolipów zapalnych w zstępnicy i ogniskowej dysplazji małego stopnia — obraz histopatologiczny charakterystyczny dla nieswoistego zapalenia jelita grubego o charakterze wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*). W związku z powyższym do terapii włączono mesalazynę, uzyskując zadowalającą kontrolę terapeutyczną (ustąpienie biegunek, bólów brzucha i zahamowanie utraty apetytu). W kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej i klatki piersiowej wykonanym 5 listopada 2012 roku nie stwierdzono radiologicznych objawów progresji procesu nowotworowego. W związku z powyższym kontynuowano terapię z zastosowaniem oktreotydu LAR.

W dniu 25 marca 2013 roku podczas planowej wizyty w celu podania kolejnej dawki oktreotydu LAR w badaniu przedmiotowym obserwowano nieznaczne obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipoalbuminemię (albuminy 2,86 g/dl). Wykonano EKG serca, w którym stwierdzono zapis porównywalny z zapisem z poprzednich badań: rytm zatokowy, miarowy 80/min, bez cech niedokrwienia serca i zaburzeń rytmu. Pacjentka negowała inne istotne kliniczne objawy podmiotowe. Zaplanowano wykonanie badania echokardiograficznego. Do terapii włączono diuretyki, zalecono dietę wysokobiałkową.

Według informacji telefonicznej uzyskanej od rodziny w dniu 17 kwietnia 2013 roku pacjentkę hospitalizowano w trybie pilnym w szpitalu rejonowym w miejscu zamieszkania z powodu podejrzenia zawału serca. W trakcie hospitalizacji obserwowano gwałtownie postępujące objawy niewydolności krążenia. Pacjentka zmarła 22 kwietnia 2013 roku.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek kliniczny pacjentki z nieoperacyjnym guzem neuroendokrynnym trzustki z synchronicznymi zmianami przerzutowymi do wątroby o niskim stopniu złośliwości wydaje się typowy — powolny przebieg choroby, dobra kontrola objawów klinicznych pod wpływem leczenia przyczynowego, długi czas wolny od progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia mimo rozsianego charakteru procesu nowotworowego.

Głównym celem leczenia nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest złagodzenie objawów choroby oraz utrzymanie dobrej jakości życia. Leczenie farmakologiczne obejmuje analogi somatostatyny oraz leki objawowe stosowane w razie potrzeby [1, 2]. Zastosowanie analogów somatostatyny jest standardową terapią czynnych hormonalnie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (PNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*). W przedstawionym przypadku u pacjentki przed ostatecznym rozpoznaniem nowotworu neuroendokrynnego obserwowano kliniczne objawy zespołu rakowiaka: napadowe zaczerwienienie skóry twarzy, biegunkę, ogólne osłabienie.

Zespół rakowiaka występuje u około 4–10% przypadków pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, głównie dotyczy chorych z rozsianymi nowotworami zlokalizowanymi w jelicie krętym i wyrostku robaczkowym cienkim. Jego objawy kliniczne związane są z hipersekrecją i bezpośrednim wydzielaniem do krążenia systemowego serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (kininy, prostaglandyny, histaminy) [3, 5]. Napady zaczerwienienia twarzy wynikają głównie z nadmiernej produkcji tachykinin. U podłoża świstów i napadów astmy leży zwiększenie stężenia serotoniny i bradykininy. Serotonina odgrywa również kluczową rolę w patogenezie biegunek. Z hipersekrecji serotoniny wynikają także powikłania sercowe. Serotonina w warunkach fizjologicznych lub umiarkowanej nadprodukcji jest wydzielana do krążenia wrotnego, podlega metabolizmowi w wątrobie i nie wywołuje objawów klinicznych. W warunkach jej nadmiernego wytwarzania przez komórki przerzutowe wątroby nie są one w dostatecznym stopniu inaktywowane przez ten narząd, co umożliwia jej dotarcie do prawej połowy serca. Dlatego obecność zmian przerzutowych w wątrobie

jest przyczyną bezpośredniego wydzielania serotoniny do krążenia systemowego, z czym wiąże się obecność klinicznych objawów zespołu rakowiaka (dotyczy to ok. 95% przypadków chorych z przerzutami do wątroby). Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego manifestują się przede wszystkim chorobami zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej zastawki mitralnej aorty [4, 6].

Rakowiakowa choroba serca (CHD) jest główną przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem rakowiaka i zależy od działania wysokich stężeń serotoniny oraz innych związków wazoaktywnych na serce. Powikłanie to obserwuje się u 20–70% pacjentów z chorobą przerzutową. Charakteryzuje się ono występowaniem na zastawkach prawego serca płytkowych zgrubień endokardium wykazujących dużą skłonność do włóknienia. Najczęstszą wadą serca u tych chorych jest niedomykalność zastawki trójdzielnej, niekiedy ze współistniejącym zwężeniem tej zastawki. Często obserwuje się też izolowaną lub współistniejącą ze zwężeniem zastawkowym niedomykalność zastawki tętnicy płucnej. Natomiast lewa połowa serca jest objęta przez proces chorobowy w mniej niż 10% przypadków, najczęściej w postaci niedomykalności zastawki mitralnej z zachowaną funkcją skurczową lewej komory [6].

Wartości ciśnienia tętniczego w CHD mogą ulegać bardzo dużym wahaniom, co jest wynikiem zmiennych ilości i typu uwalnianych związków biogennych. Metodą referencyjną w diagnostyce CHD jest echokardiografia. Istotne znaczenie kliniczne przypisuje się również oznaczeniu peptydów natriuretycznych, szczególnie peptydowi natriuretycznemu typu B. Obraz kliniczny CHD jest niecharakterystyczny. Objawy kliniczne są początkowo słabo zaznaczone, w późniejszym okresie choroby dominują objawy prawokomorowej niewydolności serca (osłabienie, duszność wysiłkowa, obrzęki, wodobrzusze).

W opisanym przypadku klinicznym obserwowany w kilkuletnim okresie bioterapii dobry stopień sprawności chorej, brak dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego, ustąpienie objawów klinicznych zespołu rakowiaka, uzyskana częściowa remisja kliniczna procesu nowotworowego oraz długi czas przeżycia wolnego od progresji choroby uspiły czujność onkologiczną, wiążącą się z możliwością wystąpienia powikłań ze strony serca w przebiegu zespołu rakowiaka. Nagły zgon z powodu gwałtownie postępujących objawów niewydolności krążenia w opisanym przypadku nie wyklucza rakowiakowej choroby serca. U pacjentki nie przeprowadzono sekcji zwłok, dlatego też ostateczne ustalenie przyczyny zgonu pozostanie niewyjaśnione. Chorzy z zespołem rakowiaka powinni być monitorowani kardiologicznie ze względu na możliwość wystąpienia powikłań rakowiakowej choroby serca.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 418–443.
2. Kos-Kudła B. Bioterapia — zastosowanie analogów somatostatyny i interferonu. W: Kos-Kudła B. (red.). *Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego*. Via Medica, Gdańsk 2010; 161–168.
3. Walsh J.S., Newell-Price J.D., Debono M. i wsp. Circulating serotonin and bone density, structure and turnover in carcinoid syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2013; 98: 2902–2907.
4. Van der Horst-Schrivers A.N., Wymenga A.N., Links T.P. i wsp. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 28.
5. Asendrych A., Deptała A. Leczenie nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego za pomocą analogów somatostatyny. *Współczesna Onkol.* 2013; 17 (supl. 2): 13–16.
6. Palaniswamy C., Frishman W.H., Aronow W.S. Carcinoid heart disease. *Cardiol. Rev.* 2012; 20: 167–176.