

Kamila Kaźmierczak¹, Joanna Kufel-Grabowska^{1, 2}, Tomasz Kozłowski³, Błażej Nowakowski^{1, 4}

¹Oddział Ginekologii Operacyjnej, Onkologicznej i Endoskopowej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁴Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kiedy powiedzieć „nie” chorej w złym stanie ogólnym z nowotworem jajnika?

When to say “no” to a patient with an ovarian tumour and in poor general condition?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kaźmierczak K, Kufel-Grabowska J, Kozłowski T, Nowakowski B. When to say “no” to a patient with an ovarian tumour and in poor general condition? *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Kamila Kaźmierczak

Oddział Ginekologii Operacyjnej,
Onkologicznej i Endoskopowej

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61–866 Poznań

e-mail: kamilka35@icloud.com

STRESZCZENIE

Nowotwory neuroendokrynne (NET) jajnika występują bardzo rzadko, stanowiąc około 0,52–1,7% wszystkich NET. Pierwotne rakowiaki stanowią około 0,1% nowotworów jajnika oraz 0,3% wszystkich rakowiaków. Rzadko wykazują czynność hormonalną. Rozpoznawane są najczęściej pooperacyjnie, na podstawie badania patomorfologicznego z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych. Ze względu na niewielką liczbę przypadków większość informacji dotyczących postępowania u chorych z tym rozpoznaniem pochodzi z badań retrospektywnych i opisów przypadków. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 63-letniej chorej, która trafiła na oddział ginekologii operacyjnej z rozpoznaniem 15-centymetrowego guza jajnika prawego, w bardzo złym stanie ogólnym z powodu nasilonej niewydolności oddechowej i ciężkiej niewydolności zastawki trójdzielnej. Obraz kliniczny oraz wykonane badanie echokardiograficzne budziły podejrzenie rakowiakowej choroby serca (zespołu Hedingera — kardiologicznego zespołu rakowiaka).

Dzięki zdeterminowaniu i współpracy wielospecjalistycznego zespołu medycznego, mimo bardzo złego rokowania, u chorej przeprowadzono operację. Bezpośrednio po operacji stan chorej był krytyczny, ale ulegał stopniowej poprawie. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym rozpoznano nowotwór neuroendokryny wysokorozdzielnicowy (G1) w stopniu zaawansowania IA według klasyfikacji FIGO. Chorą przekazano do kliniki endokrynologii, gdzie wykonano scyntyografię receptorową, nie stwierdzając innych ognisk nowotworu. Chora nie wymagała leczenia uzupełniającego. Podjęcie decyzji o leczeniu operacyjnym chorej w stanie ciężkim z prawdopodobnie odwracalną przyczyną niewydolności serca było słuszne i umożliwiło jej powrót do normalnej sprawności fizycznej.

Słowa kluczowe: nowotwór neuroendokryny, zespół rakowiaka, rakowiakowa choroba serca, zespół Hedingera

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NET) of the ovary are very rare, constituting about 0.52–1.7% of all NETs. Primary carcinoids constitute about 0.1% of ovarian tumours and 0.3% of all carcinoids. They rarely show hormonal activity. They are most often diagnosed post-operatively, based on pathomorphological examination using immunohistochemical methods. Due to the small number of cases, most information on the management of patients with this diagnosis comes from retrospective studies and case reports.

This paper presents a case report of a 63-year-old woman who was admitted to the department of surgical gynecology with the diagnosis of a 15-cm right ovary tumour. Her general condition was poor due to severe respiratory failure and severe tricuspid valve insufficiency. The clinical picture and the performed echocardiographic examination aroused the suspicion of carcinoid heart disease (Hedinger syndrome — a cardiological syndrome of carcinoids). Due to the determination and cooperation of a multidisciplinary medical team, despite a very bad prognosis, the patient underwent surgery. Immediately after the operation, the patient's condition was critical, but it gradually improved. In the postoperative pathomorphological examination, a highly differentiated

neuroendocrine tumour (G1) was diagnosed at stage IA according to the FIGO classification. The patient was referred to the endocrinology clinic, where the receptor scintigraphy was performed without revealing other tumour outbreaks. The patient did not require adjuvant therapy treatment. Making a decision about surgical treatment of a patient in a poor physical condition with a possibly reversible cause of heart failure was right and allowed her to return to normal physical activity.

Key words: neuroendocrine tumour, carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, Hedingger syndrome

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 164-167

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) jajnika występują bardzo rzadko, stanowiąc 0,52–1,72% wszystkich NET [1]. Pierwotne rakowiaki stanowią około 0,1% nowotworów jajnika oraz 0,3% wszystkich rakowiaków [2]. Wśród pierwotnych nowotworów neuroendokrynnych jajnika wyróżnia się rakowiaki, raka wielkokomórkowego i raka drobnokomórkowego o typie hiperkalcemicznym i płucnym [3]. Choroby te klasyfikuje się zgodnie z klasyfikacją FIGO. W ponad połowie przypadków rakowiaki są rozpoznawane we wczesnym stadium. Rokowanie jest wtedy bardzo dobre, a przeżycia 5-letnie wynoszą ponad 90% [4]. W stopniach bardziej zaawansowanych przeżycia są już znacznie gorsze i 5 lat przeżywa zaledwie 33% chorych [5].

Nowotwory neuroendokrynne najczęściej umiejscowiono są w przewodzie pokarmowym (75–85%), a rzadziej dotyczą układu oddechowego (15–25%). Większość z nich nie wykazuje objawów klinicznych i jest rozpoznawana przypadkowo. U 20–30% chorych pierwsze objawy są związane z produkcją hormonów, co umożliwia zdiagnozowanie zespołu rakowiaka. Najczęstsze objawy zespołu rakowiaka obejmują zaczerwienienie twarzy, biegunkę, objawy skurczu oskrzeli i uszkodzenia serca. Objawy te związane są z hipersekrecją serotoniny oraz innych substancji aktywnych i występują w przypadku znacznego zaawansowania choroby u chorych z przerzutami w wątrobie [6]. W przypadku niewydolności wątroby związanej z obecnością przerzutów nadmiar serotoniny bezpośrednio służy krążeniu żylnego trafia do prawego serca. Dokładny patomechanizm uszkodzenia zastawek przez serotoninę nie jest znany — widocznym efektem jest powstawanie zmian głównie w obrębie wsierdza i błony wewnętrznej dużych naczyń, które mają postać ostro odgraniczonych włóknistych zgrubień. Zmiany te powodują morfologiczne i — następnie — mechaniczne uszkodzenie aparatu zastawkowego głównie prawego serca, co prowadzi najczęściej do niedomykalności (rzadziej zwężenia zastawki trójdzielnej). Uszkodzenie serca dotyczy około 50% chorych z zespołem rakowiaka, co bardzo pogarsza ich rokowanie ze względu na postępującą prawokomorową niewydolność serca.

Kardiologiczny zespół rakowiaka (zespół Hedingera) bez innych klinicznych objawów występuje niezwykle rzadko. U przedstawionej chorej z nowotworem prawego jajnika krew żylna służyła bezpośrednio do żyły głównej dolnej z ominięciem krążenia wrotnego, przez co nadmiar serotoniny nie był metabolizowany w hepatocytach i doprowadził do uszkodzenia „prawego serca”.

Opis przypadku

W listopadzie 2017 roku 63-letnia chora z rozpoznaniem guza jajnika prawego o średnicy 15 cm została skierowana do Poradni Ginekologii Onkologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w celu kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Stan ogólny chorej był mierny, a uwagę zwracały sinica obwodowa oraz obrzęki kończyn dolnych i podbrzusza. Chora skarżyła się na duszność wysiłkową, stwierdzono zwiększone stężenia markerów CA-125 (*cancer antigen-125*; 88,66 j./ml) oraz HE4 (*human epididymis protein*; 159,50 pmol/l). W badaniu ginekologicznym zestawionym oraz ultrasonograficznym dopochwowym potwierdzono obecność guza prawego jajnika o średnicy około 15 cm, który już ze względu na swoją wielkość stanowił bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego. Obraz ultrasonograficzny macicy i lewych przydatków był prawidłowy. Chorą skierowano na oddział kardiologiczny w celu pełnej oceny stanu układu sercowo-naczyniowego. W ciągu 3 tygodni, które upłynęły od konsultacji ginekologicznej, stan ogólny chorej uległ znacznemu pogorszeniu — nasiliły się niewydolność oddechowa, obrzęki dolnej połowy ciała oraz sinica obwodowa, a także pojawiła się także sinica centralna. Chora była niezdolna do samodzielnego funkcjonowania i większą część dnia spędzała w pozycji półsiedzącej. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono ciężką niedomykalność zastawki trójdzielnej, brak koaptacji płatków, prawidłową kurczliwość lewej i prawej komory serca. Saturacja krwi obwodowej wynosiła 80%. Całość obrazu klinicznego budziła podejrzenie rakowiakowej choroby serca. Obserwowano także wzrost stężenia markerów, których wartości wynosiły — odpowiednio — Ca-125 (133 j./ml) i HE4 (496 pmol/l). Stwierdzono obustronny

zastój w nerkach z poszerzeniem moczowodów oraz obecność wolnego płynu w miednicy mniejszej.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną postępującej niewydolności prawokomorowej serca był ucisk żyły głównej dolnej przez olbrzymi guz jajnika prawego; z tego powodu chorą przekazano na oddział ginekologii onkologicznej. Chorą zakwalifikowano do operacji ze wskazań życiowych, informując o znacznym ryzyku powikłań okołoperacyjnych. Znieczulenie i przeprowadzenie chorej przez okres okołoperacyjny stanowiły złożony problem medyczny, ponieważ — oprócz prawokomorowej niewydolności serca — występowały objawy wynikające z ucisku guza na żyłę główną dolną. Przed zabiegiem dokonano szczegółowej oceny ryzyka powikłań okołoperacyjnych według skali NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*) — ryzyko poważnych komplikacji, w tym zgonu, oceniono na 22,7%. Wyniki szczegółowo omówiono w czasie spotkania zespołu anestesjologiczno-ginekologicznego, z powyższą oceną zapoznano także chorą i jej rodzinę. Podejmując decyzję o zabiegu, uwzględniono fakt, że planowane leczenie chirurgiczne mimo wysokiego ryzyka powikłań stanowiło jedyną szansę leczenia przyczynowego oraz umożliwiło ustalenie ostatecznego rozpoznania. Usunięcie ucisku guza na żyłę główną dolną stanowiło warunek ewentualnego dalszego leczenia kardiochirurgicznego.

Po zabiegu chora była w stanie ogólnym bardzo ciężkim — spędziła 16 dni na oddziale intensywnej terapii, w tym 9 dni w sedacji — została zaintubowana, poddana wentylacji mechanicznej — ze stężeniami podawanego tlenu do 65%, a także wymagała wsparcia farmakologicznego czynności układu sercowo-naczyniowego oraz stymulowania diurezy. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego. W chwili przekazywania chorej na oddział ginekologii była ona stabilna krążeniowo, oddychała bez duszności nawet w pozycji leżącej i tylko okresowo wspierana była tlenoterapią bierną oraz osiągnięto saturację krwi tlenem równą 95%. W ostatecznym badaniu patomorfologicznym rozpoznano nowotwór neuroendokryny o wysokim zróżnicowaniu (G1) jajnika prawego. W 20. dobie pooperacyjnej chorą przekazano do kliniki endokrynologii, gdzie przeprowadzono diagnostykę obrazową. Scyntygrafia receptorowa nie ujawniła obecności ognisk nowotworu neuroendokrynnego, chora nie wymagała leczenia uzupełniającego. Stan ogólny chorej znacznie się poprawił, a objawy zespołu żyły głównej dolnej ustąpiły.

Dyskusja

Średni czas życia chorych z sercowym zespołem rakowiaka z objawami umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (III/IV klasa wg NYHA, *New York Heart Association*) wynosi około 11 miesięcy. Większość umiera

z powodu postępującej niewydolności serca w przebiegu niedomykalności zastawki trójdzielnej. Średni czas opóźnienia rozpoczęcia leczenia kardiochirurgicznego — ze względu na brak jasno określonych standardów leczenia inwazyjnego w zespole Hedingera — wynosi aż 24 miesiące, co zdecydowanie pogarsza rokowanie [7]. Obecnie, na podstawie 20-letniej obserwacji ponad 200 chorych z sercowym zespołem rakowiaka w Klinice Mayo w Stanach Zjednoczonych, uważa się, że wczesne postępowanie kardiochirurgiczne u tych chorych może zwiększać ich szanse przeżycia [8]. Trzy lata przeżywa 31% chorych z sercowym zespołem rakowiaka w porównaniu z 60% pacjentów bez zajęcia serca [9].

Wiodącym objawem klinicznym u przedstawionej chorej były objawy ciężkiej niewydolności prawokomorowej serca i zespołu żyły głównej dolnej, które stanowiły o wysokim ryzyku leczenia operacyjnego. Obraz echokardiograficzny mógł sugerować rakowiakową chorobę serca, jednak brak objawów ogólnych wynikających z nadmiaru serotoniny przemawiał za inną etiologią uszkodzenia „prawego serca”. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych z 2017 roku, dotyczącymi diagnostyki i leczenia chorych z rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynych, nie wykonuje się już standardowo badania stężenia chromograniny A, której seryjne oznaczanie może być pomocne w monitorowaniu przebiegu choroby. W zespole rakowiaka wykorzystuje się obecnie oznaczenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego [10].

W przedstawionym przypadku nie występowały objawy zespołu rakowiaka, a wzrastające stężenia markerów CA-125 i HE4 oraz obecność wolnego płynu w miednicy budziły podejrzenie nowotworu złośliwego typowego dla jajnika. W badaniach obrazowych nie stwierdzono cech rozsiewu choroby, co stanowiło dodatkowy argument przemawiający za podjęciem ryzyka operacyjnego. Rozważając możliwość leczenia kardiochirurgicznego po ustąpieniu objawów zespołu żyły głównej dolnej, zdecydowano o przeprowadzeniu operacji wycięcia zmiany w jajniku. Decyzja o leczeniu chirurgicznym była niezwykle ryzykowna, ale próba wykonania zabiegu dawała szansę wyleczenia poprawienia rokowania, natomiast dalsze leczenie objawowe zakończyłoby się szybkim zgonem. Wprawdzie objawowe leczenie diuretykami, stosowanie glikozydów naporstnicy oraz ograniczenie podaży płynów i soli na początku zmniejszają natężenie objawów niewydolności prawego serca, jednak nie poprawiają ostatecznego rokowania. Usunięcie guza pierwotnego może się wiązać z całkowitym wyleczeniem chorego, ale nie prowadzi do cofnięcia się zmian zastawkowych [11, 12]. Jedynym skutecznym leczeniem wad zastawkowych serca w przebiegu rakowiaka jest leczenie chirurgiczne polegające na wymianie zastawek, co powoduje zmniejszenie dolegliwości i poprawę jakości życia. W przypadku opisywanej chorej aktywna postawa

doprowadziła do znacznej poprawy jej stanu ogólnego, a dzięki korzystnemu rozpoznaniu patomorfologicznemu możliwe jest dalsze leczenie kardiochirurgiczne, na które chora oczekuje.

Piśmiennictwo

1. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19(3): 271–280, indexed in Pubmed: 11144518.
2. Talerman A. Germ cell tumor of the ovary. W: Blaunstein's pathology of the female genital tract Kurman R (red). Springer-Verlag, New York 1993: 886–893.
3. Kuc-Rajca M, Dańska-Bidzińska A. Współczesne zasady leczenia nowotworów neuroendokrynnych kobiecych narządów płciowych. *Ginekol Pol.* 2011; 82: 685–689.
4. Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003; 22(4): 517–530, indexed in Pubmed: 15053292.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97(4): 934–959, doi: 10.1002/cncr.11105, indexed in Pubmed: 12569593.
6. Młodzianowski A. Zespół Hedingera — sercowe objawy zespołu rakowiaka. *Choroby Serca i Naczyń.* 2014; 11: 34–38.
7. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(2): 410–416, indexed in Pubmed: 7829795.
8. Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation.* 2005; 112(21): 3320–3327, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553750, indexed in Pubmed: 16286584.
9. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993; 87(4): 1188–1196, indexed in Pubmed: 7681733.
10. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych 2017.
11. Caowalit N, Connolly HM, Schaff HV, et al. Carcinoid heart disease associated with primary carcinoid heart disease. *Am J Med.* 1985; 79: 339–354.
12. Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer.* 1975; 36(2): 404–418, indexed in Pubmed: 1157010.