

Marta Opalińska¹, Anna Sowa-Staszczak²

¹Pracownia Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Wieloletnia stabilizacja kliniczna i obrazowa u chorej z zespołem rakowiaka w przebiegu rozsianego nowotworu neuroendokrynnego jelita cienkiego

Long-term clinical and radiological stabilization in patient with carcinoid syndrome derived from disseminated neuroendocrine tumor of small intestine

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Opalińska
 Pracownia Medycyny Nuklearnej
 Kliniki Endokrynologii,
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
 e-mail: mopalinska@su.krakow.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN) tworzą zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych obejmujących guzy neuroendokrynnne (NET) oraz raki neuroendokrynnne (NEC). Obie te grupy różnią się znacząco przebiegiem klinicznym i rokowaniem, które jest wyraźnie lepsze w przypadku wysokozróżnicowanych NET. Zespół rakowiaka stanowi najczęstszą kliniczną manifestację nadczynności hormonalnej guzów neuroendokrynnnych i wiąże się z nadprodukcją serotoniny. Pojawia się on najczęściej przy obecności przerzutów NET z jelita cienkiego do wątroby, ale może wystąpić również w przebiegu NEN płuca, grasicy czy nerek. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku chorej z wieloletnią stabilizacją rozsianego NEN jelita cienkiego oraz ustąpieniem objawów klinicznych po zastosowaniu długodziałającego analogu somatostatyny.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynnne, zespół rakowiaka, analogi somatostatyny, oktreotyd LAR, PRRT

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a diverse group of tumors contains in their classification both neuroendocrine tumors (NETs) and neuroendocrine cancers (NECs). Those groups differ substantially in clinical course and prognosis which is significantly better for NETs. Carcinoid syndrome is the most common clinical manifestation of hormonal hypersecretion of NENs and is connected with serotonin overproduction. In this setting it appears in presence of concomitant metastasis to the liver. Carcinoid syndrome may also arise from the NENs of lungs, thymus, and kidneys. We present a case report of a 70-years-old women who had long-term stabilization of disseminated NET and withdrawal of carcinoid symptoms after use of long-acting somatostatin analogues.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, somatostatin analogs, octreotide LAR, PRRT

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN, *neuroendocrine neoplasia*) są heterogenną grupą nowotworów cechującą się bardzo zmiennym rokowaniem, zależnym od stopnia złośliwości histologicznej, umiejscowienia ogniska pierwotnego, zaawansowania klinicznego oraz ewentualnej czynności hormonalnej. W początkowej

fazie choroby kluczową rolę odgrywa właściwa ocena pacjentów, która wymaga prawidłowej oceny patomorfologicznej, wykonania badań hormonalnych oraz wykorzystania metod obrazowania czynnościowego i anatomicznego.

W każdym przypadku rozpoznania NEN podstawową formą leczenia jest leczenie chirurgiczne. W sytuacji podejrzenia rozsiewu zaleca się wykonanie scyntygrafii

receptorowej, najlepiej w technice pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*). Stwierdzenie wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w tkankach guza i ogniskach przerzutowych pozwala na włączenie do leczenia długodziałających analogów somatostatyny (w celu uzyskania efektu antyproliferacyjnego) lub zastosowanie terapii radioizotopowej (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). W przypadku aktywności hormonalnej guza włączenie do leczenia analogów somatostatyny wiąże się zwykle ze złagodzeniem objawów klinicznych wynikających z niekontrolowanego uwalniania nadmiaru hormonów.

Duże badania obserwacyjne wskazują, że resekcja ogniska pierwotnego guzów neuroendokrynnych jelita cienkiego, nawet w przypadku rozsiewu, poprawia skuteczność terapii i zmiennie wydłuża czas przeżycia.

W pracy przedstawiono opis przypadku chorej z rozsiewem nowotworowym NEN jelita cienkiego, u której zastosowanie długodziałającego analogu somatostatyny pozwoliło na uzyskanie wieloletniego okresu wolnego od postępu choroby i objawów klinicznych.

Opis przypadku

W lipcu 2006 roku do poradni endokrynologicznej zgłosiła się 70-letnia pacjentka z klinicznymi cechami zespołu rakowiaka oraz podejrzeniem zmian przerzutowych w wątrobie w uwidocznionych badaniach obrazowych.

Kilka miesięcy wcześniej u chorej pojawiły się dolegliwości pod postacią napadowego zaczerwienienia twarzy, bólu brzucha, biegunek, uczucia wzdęcia i przelewania, z okresową poprawą po stosowanym leczeniu objawowym. W tym okresie pacjentka schudła około 16 kg. W badaniu przedmiotowym chora była w stanie ogólny dobrym, wydolna oddechowo i krążeniowo, z widocznym niedoborem masy ciała. Czynność serca wynosiła około 80 uderzeń/min, ciśnienie tętnicze 120/70 mm Hg. Brzuch był tkliwy przy palpacji, bez objawów otrzewnowych, perystaltyka wzmożona. Nie zaobserwowano cech niewydolności serca.

Ze względu na duże podejrzenie guza neuroendokrynnego z towarzyszącym zespołem rakowiaka w sierpniu 2006 roku wykonano badanie z użyciem analogu somatostatyny, potwierdzając obecność zmian przerzutowych w wątrobie i wysuwając podejrzenie ogniska pierwotnego w jelicie cienkim.

Z uwagi na cechy zespołu rakowiaka i wynik scyntygrafii chorą zakwalifikowano do leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny. W ciągu kilku tygodni od włączenia terapii częstość biegunek i napadowych zaczerwienień twarzy znacząco się zmniejszyła. Dodat-

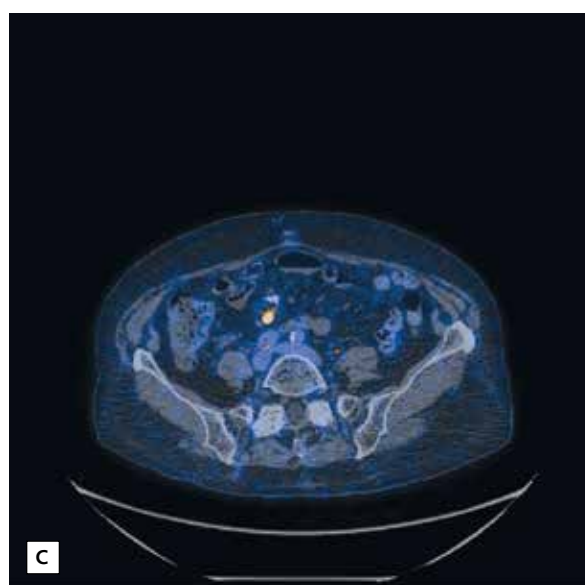
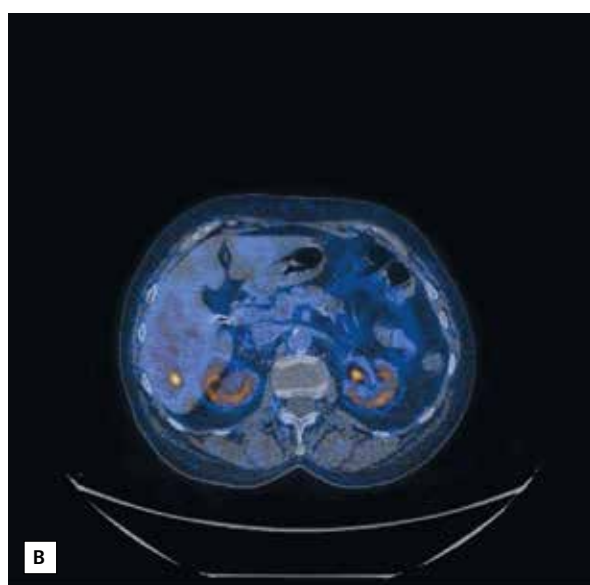
kowo pacjentka odzyskała apetyt i zaczęła przybierać na wadze. Tolerancja oktreotydu podawanego domięśniowo w dawce początkowo 20 mg, a potem 30 mg co 4 tygodnie była dobra. Ze względu na dobry stan kliniczny chorej zakwalifikowano ją do zabiegu usunięcia ogniska pierwotnego w jelicie cienkim. W celu zmniejszenia ryzyka przełomu rakowiaka w okresie okołozabiegowym w dniu operacji zastosowano dodatkowo wstrzyknięcia krótkodziałającego oktreotydu. W listopadzie 2007 roku wykonano odcinkową resekcję jelita cienkiego z jednoczasową cholecystektomią, co było związane z planowanym długotrwałym leczeniem analogiem somatostatyny i miało zapobiec wystąpieniu kamicy żółciowej. Przebieg leczenia chirurgicznego był niepowikłany. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność rakowiaka jelita cienkiego z obecnością przerzutowych węzłów chłonnych oraz stwierdzono naciekanie przylegającej tkanki tłuszczowej przez komórki nowotworu. Linia cięcia chirurgicznego zbiegała się z naciekiem nowotworowym. Stężenie chromograniny A w surowicy wynosiło 22 nmol/l (norma 0–6 nmol/l).

Biorąc pod uwagę zachęcające wstępne doniesienia literaturowe na temat PRRT w grudniu 2007 roku chorą zakwalifikowano do leczenia z użyciem 90Y-DOTA-TATE. W okresie od stycznia do lipca 2008 roku pacjentka otrzymała łącznie (w czterech dawkach) 280 mCi radioizotopu. Krótkoterminowa tolerancja leczenia izotopowego była dobra, niestety w kontrolnych badaniach biochemicznych obserwowano stopniowe pogarszanie funkcji nerek.

W kontrolnym badaniu CT jamy brzusznej z kontrastem, wykonanym we wrześniu 2008 roku, uwidoczniono całkowitą regresję zmian ogniskowych w wątrobie. Jednak w kontrolnym badaniu z użyciem analogów somatostatyny, również przeprowadzonym w 2008 roku, widoczne były ogniska zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w wątrobie, odpowiadające ogniskom meta. Z tego względu utrzymano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny. Tolerancja terapii była cały czas dobra. Nie występowały w tym okresie biegunki ani nasilone dolegliwości bólowe z jamy brzusznej.

W wykonanych w latach 2008–2012 konwencjonalnych badaniach kontrolnych obraz narządów jamy brzusznej był stabilny.

W przeprowadzonym (z uwagi na dostępność) w lipcu 2013 roku badaniu z użyciem analogu somatostatyny z 68Ga w technice PET/CT (ryc. 1) uwidoczniono w wątrobie 3 ogniska zwiększonej ekspresji receptorów dla somatostatyny o średnicy do 15 mm oraz w śródbrzuszu węzeł chłonny krezkowy o wymiarach 8 × 11 × 20 mm. Utrzymano leczenie oktreotydem w dawce 30 mg co 4 tygodnie. Przez cały czas obserwacji stężenia oznaczonej okresowo chromograniny A pozostawały niskie (2,4–8,52 nmol/l, norma 0–6 nmol/l).



Rycina 1. Wykonane w 2013 roku badanie PET/CT ze znakowanym ^{68}Ga analogiem somatostatyny, dokumentujące przerzuty guza neuroendokrynnego jelita do wątroby (A, B) i węzła chłonnego (A, C)

Ze względu na postępujące upośledzenie czynności nerek, prawdopodobnie związane z przebycią PRRT, w listopadzie 2015 roku chora została zakwalifikowana do dializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Nadal kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny.

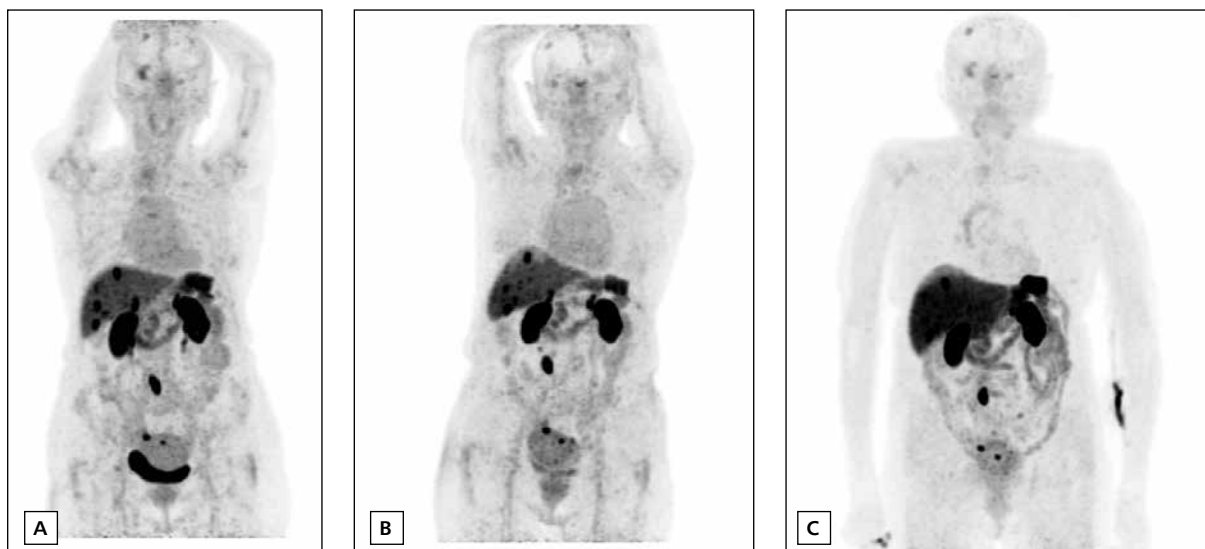
W kolejnych, wykonywanych w około 12-miesięcznych odstępach, kontrolnych badaniach PET/CT z ^{68}Ga analogiem somatostatyny obraz choroby był stabilny (ryc. 2), a pacjentka pozostawała w stanie ogólnym dobrym, bez dolegliwości ze strony jamy brzusznej. Korekty wymagały jedynie schorzenia współistniejące, będące głównie powikłaniem schyłkowej niewydolności nerek.

W listopadzie 2018 roku w trakcie diagnostyki nawracającej niedokrwistości wykonano kolonoskopię, w której

rozpoznano raka gruczołowego jelita grubego. Z uwagi na zaawansowanie miejscowe i choroby współistniejące pacjentki nie zakwalifikowano do chemioterapii.

W styczniu 2019 roku doszło u chorej do kompresyjnego złamania kręgosłupa w odcinku piersiowym, co spowodowało przerwanie kontroli w ambulatorium Kliniki Endokrynologii. W czerwcu 2019 roku ponownie zgłosiła się do tutejszej poradni. Ze względu na kilkumiesięczną przerwę w leczeniu długodziałającym analogiem somatostatyny zdecydowano o ponownym wykonaniu badania obrazowego. Ponownie stwierdzono stabilizację choroby (ryc. 2C), a chora nie zgłaszała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Decyzją zespołu wielospecjalistycznego, z uwagi na brak objawów klinicznych, stabilizację w badaniach



Rycina 2. Wybrane kontrolne badania PET/CT ze znakowanym ^{68}Ga analogiem somatostatyny, dokumentujące długoletnią remisję choroby nowotworowej, wykonane w latach 2016 (A), 2018 (B) i 2019 (C)

obrazowych, trudności w poruszaniu się i rozpoczynające się cechy zespołu otępiennego, zdecydowano o pozostawieniu pacjentki pod obserwacją i zalecono wykonanie kontrolnego badania PET/CT z ^{68}Ga -analogiem somatostatyny za 3 miesiące.

Dyskusja

Nowotwory neuroendokrynne należą do bardzo zróżnicowanej grupy nowotworów. Najczęstsza lokalizacja ogniska pierwotnego dotyczy przewodu pokarmowego. Niestety w wielu przypadkach już w chwili rozpoznania NEN stwierdza się przerzuty odległe, co warunkuje w większości przypadków konieczność leczenia systemowego. Dobór postępowania zależy od umiejscowienia ogniska pierwotnego i przerzutów oraz cech patomorfologicznych guza, w szczególności stopnia zróżnicowania histologicznego i wskaźnika proliferacji komórek.

Według zaleceń postępowania w nowotworach neuroendokrynnych, opracowanych przez ekspertów europejskich (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) i polskich (Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych), analogi somatostatyny stanowią podstawową formę farmakoterapii wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Zalecenia te wynikają z działania antyproliferacyjnego analogów somatostatyny, co zostało potwierdzone w badaniu PROMID [1] i następnie w badaniu CLARINET [2]. Efekt antyproliferacyjny analogów somatostatyny w wa-

runkach klinicznych przekłada się na opóźnienie progresji choroby, wydłużenie całkowitego przeżycia, a w niektórych przypadkach także na zmniejszenie masy guza. W świetle wyników potwierdzających antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyny oraz korzystny efekt ich włączenia do leczenia w jak najwcześniejszym okresie po rozpoznaniu (badanie CLARINET) powinno się rozważyć ten typ leczenia już w początkowym etapie postępowania z chorymi z nieoperacyjnym lub rozsianym NET G1 lub G2. Z drugiej strony należy pamiętać, że wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu PROMID nie potwierdziły jednoznacznie tej obserwacji. W tym badaniu całkowite przeżycie w większym stopniu zależało od całkowitej masy guza [3].

W części przypadków guzy neuroendokrynne cechują się zdolnością do wytwarzania hormonów, co wiąże się z występowaniem różnorodnych zespołów nadczynności, spośród których najczęstszy jest zespół rakowiaka. Objawy te wymagają dodatkowego leczenia, gdyż wynikające z nich dolegliwości mogą być dla chorego bardziej uciążliwe niż sama masa guza. Z tego powodu analogi somatostatyny są niezastąpione w leczeniu objawowym hipersekcji hormonalnej, co wynika z ich podstawowego mechanizmu działania, tj. zmniejszania wydzielania substancji biologicznie czynnych. Szczególnie efektywne jest przeciwdziałanie objawom w zespole rakowiaka, w przypadku którego zmniejszenie częstości biegunek i uderzeń gorąca obserwuje się u 60–70% chorych. Dlatego analogi somatostatyny są leczeniem z wyboru w przypadku czynnych i nieczynnych hormonalnie (po potwierdzeniu

w badaniu scyntygraficznym) NEN G1 i G2 jelita cienkiego. W sytuacji progresji choroby dodatkowo można rozważyć zastosowanie PRRT i w dalszej kolejności inhibitora mTOR (ewerolimus), który obecnie w Polsce nie jest refundowany [4, 5].

Przedstawiony przypadek chorej z zespołem rakowiaka związanym z rozszanym nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego wykazał skuteczność analogów somatostatyn w zakresie leczenia zarówno objawowego, jak i antyproliferacyjnego.

Dzięki zastosowaniu leczenia analogiem somatostatyny, resekcji ogniska pierwotnego i PRRT u chorej, u której wyjściowo występowały dość liczne przerzuty do wątroby, uzyskano ponad 13-letni okres stabilizacji choroby oraz wycofanie się objawów zespołu rakowiaka. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych leczenia, mimo stosowania oktreotydu LAR w ciągu ostatnich 5 lat, w schyłkowej fazie niewydolności nerek. Warto dodatkowo podkreślić fakt, że mimo kilkumiesięcznej przerwy w stosowaniu oktreotydu (wynikającej ze stanu ogólnego chorej, spowodowanego złamaniem odcinka piersiowego kręgosłupa) nie doszło do progresji choroby w badaniach obrazowych i nawrotu objawów klinicznych, co może wskazywać na trwalszy niż wynikający tylko z wiązania z receptorem somatostatynowym efekt działania analogów somatostatyny.

Podsumowanie

Oktreotyd LAR okazał się lekiem bardzo dobrze kontrolującym objawy zespołu rakowiaka, a dodatkowo — dzięki swojemu działaniu antyproliferacyjnemu — pozwolił na uzyskanie trwającej ponad 13 lat stabilizacji radiologicznej i biochemicznej rozszanej choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp.; PROMID Study Group. 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. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4656–4663.
2. Caplin M.E., Pavel M., Cwikła J.B. i wsp.; CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr. Relat. Cancer* 2016; 23: 191–199.
3. Rinke A., Wittenberg M., Schade-Brittinger C. i wsp.; PROMID Study Group. 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 (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 26–32.
4. Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2017; 68: 223–236.
5. Pavel M., O'Toole D., Costa F. i wsp.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172–185.