

**Karolina Morawiec-Sławek, Anna Sowa-Staszczak, Marta Opalińska,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk**

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

Kilkuletnia stabilizacja choroby u pacjenta z uogólnionym nowotworem neuroendokrynnym o nieznanym punkcie wyjścia po leczeniu skojarzonym oktreotydem LAR i terapią izotopową

Several years of disease stabilization in a patient with metastatic neuroendocrine neoplasm with unknown primary tumor after treatment with long-acting octreotide and peptide receptor radionuclide therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Karolina Morawiec-Sławek
Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
Katedra i Klinika Endokrynologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie
ul. M. Kopernika 17, 31-501 Kraków
e-mail: karolina.morawiec-slawek@uj.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Analogi somatostatyny (SSA) znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego z uwagi na redukcję objawów aktywności hormonalnej guza oraz ich działanie antyproliferacyjne, co zostało potwierdzone w dwóch badaniach PROMID i CLARINET. W pracy przedstawiono przypadek 62-letniego pacjenta z rozpoznaniem wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego w stadium rozsiewu o nieznanym ognisku pierwotnym, przebiegającym z objawami zespołu rakowiaka, u którego po zastosowaniu terapii skojarzonej długodziałającym analogiem somatostatyny — oktreotydem LAR oraz terapią znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny uzyskano ustąpienie objawów klinicznych oraz kilkuletnią stabilizację radiologiczną choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: analog somatostatyny, terapia peptydowa znakowanym analogiem somatostatyny, zespół rakowiaka

ABSTRACT

Somatostatin analogs (SSA) are used in treatment of neuroendocrine neoplasm of the gastrointestinal tract. SSA reduce the secretion of hormones by tumors, control symptoms of the disease and have antiproliferative effect. This effect have been confirmed in two studies: PROMID and CLARINET. The following paper presents a case of 62-years old patient with metastatic well-differentiated neuroendocrine neoplasm with unknown primary tumor and carcinoid syndrome treated with long-acting octreotide and peptide receptor radionuclide therapy. After combined therapy with "cold" and "hot" somatostatin analogs was observed a good control of symptoms and stabilization of the disease.

Key words: somatostatin analog, peptide receptor radionuclide therapy, carcinoid syndrome

Wstęp

Guzy neuroendokrynne stanowią heterogenną grupę nowotworów, których częstość występowania w ostatnich latach wzrasta. Obecnie ogólny wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 35 przypadków/100 000 [1]. Guzy te mogą wykazywać czynność hormonalną, dając charakterystyczny obraz kliniczny, jednak znaczna część z nich nie produkuje wystarczającej ilości hormonów, aby dawać objawy kliniczne (guzy hormonalnie nieczynne), co istotnie opóźnia ich rozpoznanie [1]. U około 40–50% pacjentów z guzami neuroendokrynnymi w momencie rozpoznania choroby występują przerzuty odległe, głównie do wątroby i węzłów chłonnych, co jest często powszechne u chorych z guzami neuroendokrynnymi jelita cienkiego lub trzustki [1, 2]. U około 13% pacjentów z guzami neuroendokrynnymi nie udaje się rozpoznać ogniska pierwotnego (które często jest zlokalizowane w jelicie cienkim lub w płucach). Zastosowanie dodatkowych badań diagnostycznych (PET/CT – ^{68}Ga -SRI [somatostatin receptor imaging], ^{18}F -DOPA, badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym endoskopia kapsułkowa) lub dodatkowych barwień immunohistochemicznych (CDX-2, Islet-1, TTF-1) jest pomocne w lokalizacji ogniska pierwotnego. Jeśli jednak ognisko pierwotne jest nieznanne, dalsze decyzje terapeutyczne są podejmowane na podstawie stopnia zaawansowania histologicznego i klinicznego, ekspresji receptorów somatostatynowych, aktywności hormonalnej guzów neuroendokrynnych czy stopnia zajęcia wątroby przez zmiany przerzutowe [2].

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek 62-letniego pacjenta z rozszanym nowotworem neuroendokrynnym o nieznanym punkcie wyjścia (przerzuty do wątroby oraz węzłów chłonnych), przebiegający z objawami zespołu rakowiaka i rakowiakową chorobą serca. Chory od czerwca 2012 roku jest leczony analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR). W okresie od września 2013 roku do kwietnia 2014 roku przebył leczenie radioizotopowe $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE o łącznej aktywności 400 mCi.

Od około 2011 roku pojawiły się objawy w postaci dyskomfortu w jamie brzusznej, okresowych biegunek, napadowych zaczerwień twarzy, dodatkowo pacjent zgłaszał pogorszenie tolerancji wysiłku i duszność wysiłkową. Z powodu powyższych dolegliwości wykonano badanie ultrasonograficzne, a następnie tomografię komputerową jamy brzusznej, w których uwidoczniło niecharakterystyczne zmiany ogniskowe w wątrobie. W lutym 2012 roku przeprowadzono laparoskopię dia-

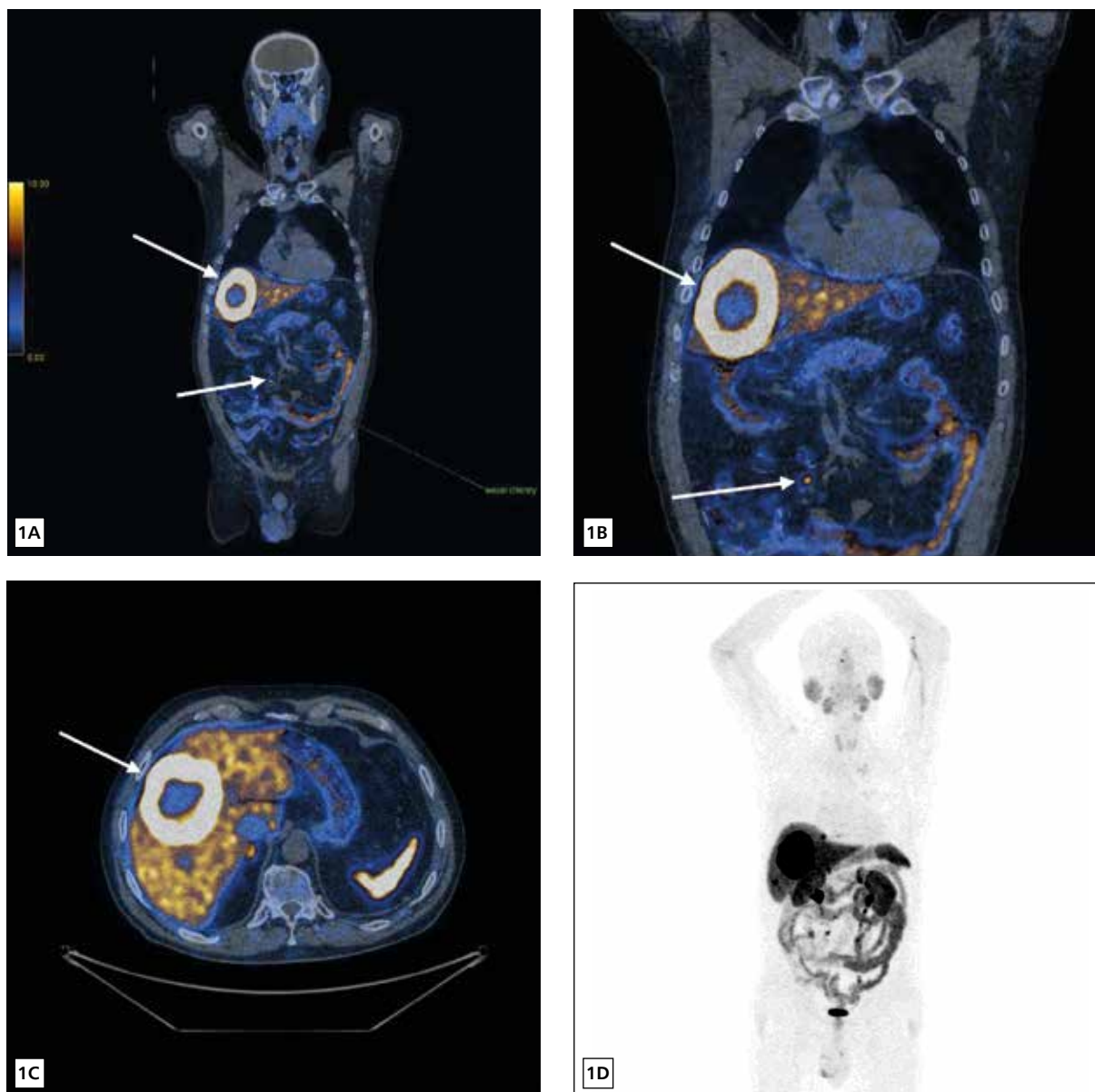
gnostyczną z pobraniem materiału ze zmian w wątrobie do badania histopatologicznego, w którym stwierdzono ogniska nowotworu neuroendokrynnego, Ki67 poniżej 2% [chromogranina (+), synaptofizyna (+), CDX2 (+), CK7 (-), CK19 (-)]. Ponadto w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie chromograniny A (CgA: 327 ng/ml przy normie do 94 ng/ml) oraz zwiększone wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA: 223 mg/d. przy normie do 8,2 mg/d.).

W kolejnym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej i klatki piersiowej (04.2012 r.) nie uwidoczniło ogniska pierwotnego, w segmencie 4. wątroby była widoczna masa guzowata o wymiarach $97 \times 88 \times 108$ mm z rozpadem w części centralnej, ponadto liczne zmiany w miąższu wątroby o charakterze meta (największa 17 mm) oraz pojedyncze granicznej wielkości węzły chłonne w krezce w śródbrzuchu. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło dużego stopnia niedomykalność zastawki trójdzielnej, łagodną stenozę zastawki pnia płucnego oraz małą niedomykalność zastawki mitralnej. Diagnostykę poszerzono o badanie ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT, w którym uwidoczniło liczne zmiany o zwiększonej ekspresji receptorów dla somatostatyny w wątrobie (największe w segmencie 8. o wymiarach 101×99 mm wg PET), węzły chłonne krezki oraz esicy (podejrzanie ogniska pierwotnego). W dwukrotnie wykonanym badaniu kolonoskopowym (2012 r. i 2013 r.) uwidoczniło polipy okrężnicy (w weryfikacji histopatologicznej polipy hiperplastyczne) oraz uchyłki esicy, natomiast w badaniu gastroscopowym stwierdzono nadżerkowe zapalenie błony śluzowej antrum żołądka. W badaniu ^{18}F -FDG PET/CT wykonanym w lipcu 2013 roku potwierdzono guza wątroby ze wzmocnionym brzeżnym gromadzeniem FDG, bez innych ognisk patologicznego metabolizmu FDG w badaniu PET/CT.

Na podstawie całości obrazu klinicznego i przeprowadzonej diagnostyki obrazowej i laboratoryjnej rozpoznano u chorego zespół rakowiaka w przebiegu nowotworu neuroendokrynnego (Ki67 < 2%) o nieznanym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych oraz niewydolność serca w przebiegu rakowiakowej choroby serca.

W czerwcu 2012 roku rozpoczęto u chorego leczenie analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR), początkowo w dawce 20 mg, a następnie 30 mg, w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie, uzyskując poprawę w zakresie obserwowanych objawów (częstość epizodów zaczerwienienia twarzy zmniejszyła się, biegunki ustąpiły).

W wykonanych kontrolnych badaniach obrazowych i laboratoryjnych w sierpniu 2013 roku stwierdzono cechy progresji choroby (w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniło powiększenie



Rycina 1. ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT (01.2019 r.) ogniska patologicznej ekspresji receptorów somatostatynowych w wątrobie odpowiadające zmianę o charakterze metastatycznym (największe w segmencie 8,4 i 5 z cechami rozpadu w centrum zmiany) oraz w węzle kręzkowym (rozśiew nowotworu neuroendokrynnego)

się guza w segmencie 4. wątroby oraz progresję zmian przerzutowych w wątrobie). Pacjenta zakwalifikowano do terapii radioizotopowej (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) i w okresie od września 2013 roku do kwietnia 2014 roku otrzymał leczenie celowane „gorącym” analogiem somatostatyny $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE o łącznej aktywności 400 mCi z dobrą tolerancją leczenia. Kontynuowano leczenie „zimnym” analogiem somatostatyny (oktreotyd LAR 30 mg), z dobrym efektem klinicznym, które pacjent stosuje do tej pory.

W czerwcu 2014 roku z uwagi na stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym kamieć pęcherzyka żółciowego wykonano u chorego laparoskopową cholecystektomię

bez powikłań. Podczas zabiegu nie zidentyfikowano miejsca wyjścia przerzutów do wątroby.

W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tektreotyd SPECT/CT, ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT, ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT) wykonywanych co około 6 miesięcy w ciągu 5 lat po zakończonej terapii PRRT stwierdza się stabilizację radiologiczną opisywanych zmian przerzutowych (ryc. 1).

Po przeprowadzonym leczeniu izotopowym nie obserwowano istotnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Po kilku latach od terapii wartości kreatyniny utrzymują się w zakresie normy, w badaniu morfologii krwi obserwuje się jedynie łagodnego stopnia

niedokrwistość. Zaplanowano wykonanie u chorego badania kolonoskopowego. Pacjent pozostaje w stałej kontroli kardiologicznej, w kolejnych badaniach echokardiograficznych obraz porównywalny do badań poprzednich, obecnie jest w trakcie leczenia zachowawczego. Pozostaje w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych brzucha, ze stabilną masą ciała, biegunki ustąpiły, okresowo występują zaczerwienienia twarzy.

Dyskusja

W przypadku nowotworów neuroendokrynych przebiegających z objawami zespołu rakowiaka złotym standardem leczenia jest zastosowanie długodziałających analogów somatostatyny, które redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia pacjentów [1, 2]. Analogi somatostatyny wykazują również działanie antyproliferacyjne, które po raz pierwszy zostało potwierdzone w badaniu PROMID, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyło 85 chorych z wysokozróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi typu midgut, czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, z przerzutami. Mediana czasu do progresji w grupie otrzymującej oktreotyd LAR 30 mg co 4 tygodnie i w grupie placebo wyniosła odpowiednio 14,3 i 6 miesięcy. Najbardziej korzystnym efektem była stabilizacja wzrostu guza przekładająca się na przedłużony czas do progresji [3].

W przedstawionym przypadku pacjenta z uogólnionym nowotworem neuroendokrynym o nieznanym punkcie wyjścia przebiegającym z objawami zespołu rakowiaka jako leczenie pierwszego rzutu zastosowano analogi somatostatyny (oktreotyd LAR), co pozwoliło na kontrolę objawów oraz poprawę jakości życia. Jednak z uwagi na obserwowaną w kolejnych badaniach obrazowych progresję choroby (po 14 miesiącach stosowania analogów somatostatyny) zdecydowano o zastosowaniu leczenia celowanego PRRT oraz kontynuacji „zimnego” analogu somatostatyny (oktreotyd LAR).

Leczenie izotopowe jest efektywną formą terapii, która u pacjentów z guzami neuroendokrynymi pozwala na uzyskanie stabilizacji choroby nowotworowej, a nawet jej regresję [4]. Do leczenia PRRT kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi guzami neuroendokrynymi w stopniu złośliwości G1 i G2 lub z progresją choroby, po potwierdzeniu wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w badaniu scyntygraficznym [1, 2, 4, 5]. Według danych z nierandomizowanych badań klinicznych odpowiedź na PRRT można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana czasu wolnego do wystąpienia progresji (PFS, *progression-free survival*) po

zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy [1, 5]. W piśmiennictwie nie ma zbyt wiele badań, w których jest opisywana skuteczność leczenia skojarzonego „ciepłym” i „zimnym” analogiem. W prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy — NETTER 1 oceniano efekt leczenia skojarzonego PRRT i SSA (¹⁷⁷Lu-DOTATE-TE+ 30 mg Octreotide LAR) vs. 60 mg Octreotide LAR (grupa kontrolna) u pacjentów z wysokozróżnicowanym NEN typu midgut z przerzutami. W grupie chorych leczonych PRRT stwierdzono 79-procentową redukcję ryzyka progresji choroby nowotworowej, odsetek odpowiedzi na leczenie radioizotopowe wyniósł 19%. Mediana PFS w grupie kontrolnej wynosiła 8,4 miesiąca, podczas gdy w grupie badanej nie została osiągnięta [6].

W przedstawionym przypadku pacjenta po zastosowaniu terapii skojarzonej PRRT oraz „zimnego” analogu somatostatyny uzyskano poprawę jakości życia oraz stabilizację choroby nowotworowej, która do tej pory obserwacji trwa 5 lat.

Nie obserwowano znaczących działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Zaproponowany sposób terapii okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany. Pacjent wymaga zarówno dalszego monitorowania choroby nowotworowej (badanie kliniczne, biochemiczne, badania obrazowe anatomiczne i czynnościowe), jak i stałej kontroli kardiologicznej, gdyż jedną z głównych przyczyn zgonu u pacjentów z zespołem rakowiaka są choroby serca (rakowiakowa choroba serca) [7].

Podsumowanie

W prezentowanym przypadku pacjenta z uogólnionym wysokozróżnicowanym guzem neuroendokrynym przebiegającym z zespołem rakowiaka, bez resekcji ogniska pierwotnego po zastosowanym leczeniu skojarzonym oktreotydem LAR i PRRT uzyskano kontrolę objawów choroby, poprawę jakości życia oraz kilkuletnią stabilizację choroby, przy jednoczesnej dobrej tolerancji zastosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2017; 68 (2): 79–110.
2. Pavel M., O'Toole D., Costa F. i wsp. ENETS Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinol.* 2016; 103: 172–185.
3. Rinke A., Müller 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. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (28): 4656–4663.
4. Pach D., Sowa-Staszczak A., Kunikowska J. i wsp. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)- Results and

- side-effects of the radioisotope 90-Y-DOTA TATE, 177-Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiother. Oncol.* 2012; 102 (1).
5. Sowa-Staszczak A., Stefańska A., Chrapczyński P. i wsp. Does combination of „cold” and „hot” somatostatin analogs prolong survival of patients with neuroenocrine neoplasms? *Endocrine Journal* 2017; 64 (2): 171–177.
 6. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. i wsp. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (2): 125–135.
 7. Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2017; 68 (2): 223–236.