

Anna Kurzyńska, Anna Sowa-Staszczak, Alicja Hubalewska-Dydejczyk

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

Pacjent z zespołem rakowiaka i rakowiakową chorobą serca leczony oktreotydem o przedłużonym działaniu

Patient with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease treated with long-acting octreotide

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Kurzyńska
Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
Katedra i Klinika Endokrynologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego,
Collegium Medicum w Krakowie
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
e-mail: a.kurzynska@uj.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Analogi somatostatyny stanowią złoty standard leczenia guzów neuroendokrynnych przebiegających z objawami zespołu rakowiaka. Badanie PROMID wykazało antyproliferacyjne działanie oktreotydu u chorych z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części jelita. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 59-letniego pacjenta z rozsianym, dobrze zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym krezki jelita cienkiego, przebiegającym z objawami zespołu rakowiaka i rakowiakową chorobą serca, leczonego długodziałającym oktreotydem, u którego uzyskano dobrą kontrolę objawów klinicznych i stabilizację choroby. Ze względu na narastanie prawokomorowej niewydolności serca pacjent przeszedł zabieg kardiochirurgiczny wszczępienia biologicznej zastawki trójdzielnej i płucnej.

Słowa kluczowe: zespół rakowiaka, rakowiakowa choroba serca, oktreotydy

ABSTRACT

Somatostatin analogs are the golden standard for the treatment of neuroendocrine tumors with symptoms of carcinoid syndrome. The PROMID study showed antiproliferative effects in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors. The following paper presents a case of a 59-year-old patient with disseminated, well-differentiated neuroendocrine tumor of the mesentery of the small intestine, with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease, treated with long-acting octreotide, who has achieved a good symptoms control and disease stabilization. Due to exacerbation of right heart failure symptoms, the patient underwent cardiac surgery with implantation of biological tricuspid and pulmonary valves.

Key words: carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, octreotide

Wstęp

Według danych pochodzących z rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są najczęstszą lokalizacją wśród wszystkich guzów neuroendokrynnych (NET, *neuroendocrine tumors*) przewodu pokarmowego [1]. U około 20–30% chorych z przerzutami odległymi występują typowe objawy zespołu rakowiaka. W leczeniu farmakologicznym podstawę stanowią długodziałające

analogi somatostatyny, które nie tylko redukują symptomy, ale wykazują również działanie antyproliferacyjne, co zostało udowodnione między innymi w badaniu PROMID. Rakowiakowa choroba serca, będąca konsekwencją przewlekłej ekspozycji mięśnia sercowego na serotoninę, może występować u 20% do nawet 50% pacjentów z zespołem rakowiaka. Wciąż jest ona uznawana za jedną z głównych przyczyn śmiertelności w tej grupie chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 59-letniego pacjenta z rozsianym, dobrze

zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym krezki jelita cienkiego, przebiegającym z objawami zespołu rakowiaka i rakowiakową chorobą serca, leczonego oktreotydem LAR, u którego przeprowadzono zabieg kardiochirurgiczny wymiany zastawki trójdzielnej i pnia płucnego.

Opis przypadku

Pacjent z wywiadem nadciśnienia tętniczego oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B po raz pierwszy zgłosił się do lekarza w 2013 roku z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej, biegunk (do 10 stolców na dobę), utraty masy ciała (około 5 kg w czasie 6 miesięcy) oraz skoków ciśnienia tętniczego (maksymalnie do 190/120 mm Hg). Dodatkowo podawał napadowe zaczerwienienie twarzy. Wówczas z powodu wyżej wymienionych dolegliwości był hospitalizowany w oddziale internistycznym. U chorego wykonano gastroskopię, która nie ujawniła nieprawidłowości, oraz kolonoskopię, w której stwierdzono jedynie uchyłki esicy. Diagnostykę poszerzono o rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) jamy brzusznej (08.2013 r.), w którym opisano liczne zmiany ogniskowe w wątrobie (największa w prawym płacie wątroby o wymiarach 23 × 12 mm). Wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z ¹⁸FDG (10.2013), które nie wykazało zwiększonego metabolizmu FDG w zakresie zmian opisanych w MR. Przez około 2 lata pacjent nie podejmował dalszej diagnostyki, jednak ze względu na narastanie objawów w 2016 roku ponownie zgłosił się do lekarza. W wykonanej wówczas tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej (02.2016 r.) stwierdzono znaczną progresję wielkości zmian w wątrobie w porównaniu z badaniem MR z 2013 roku (największa zmiana w lewym płacie wątroby o średnicy 60 mm, w prawym płacie zmiana o średnicy 45 mm). Na podstawie badania TK wysunięto podejrzenie przerzutów do wątroby. Dodatkowo, w śródbrzuszu środkowym, w zakresie korzenia krezki, uwidoczniło nacieki o wymiarach 22 × 16 mm, o niejednorodnym wzmocnieniu pokontrastowym, z obecnością reakcji desmoplastycznej, mogący odpowiadać NET.

W celu pogłębienia diagnostyki chory został skierowany do Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Na podstawie zebranego wywiadu, badania przedmiotowego oraz dostarczonych wyników pozostałych wykonanych badań wysunięto podejrzenie zespołu rakowiaka. W oznaczeniach biochemicznych wykazano znacznie podwyższone stężenia chromograniny A (CgA): 116 ng/ml (norma 0–6 ng/ml) oraz kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) w dobowej zbiorce moczu: 277 mg/24 h (norma 0–8,2 mg/24 h). Na podstawie biopsji grubościennej zmiany przerzutowej w wątrobie rozpoznano nowotwór neu-

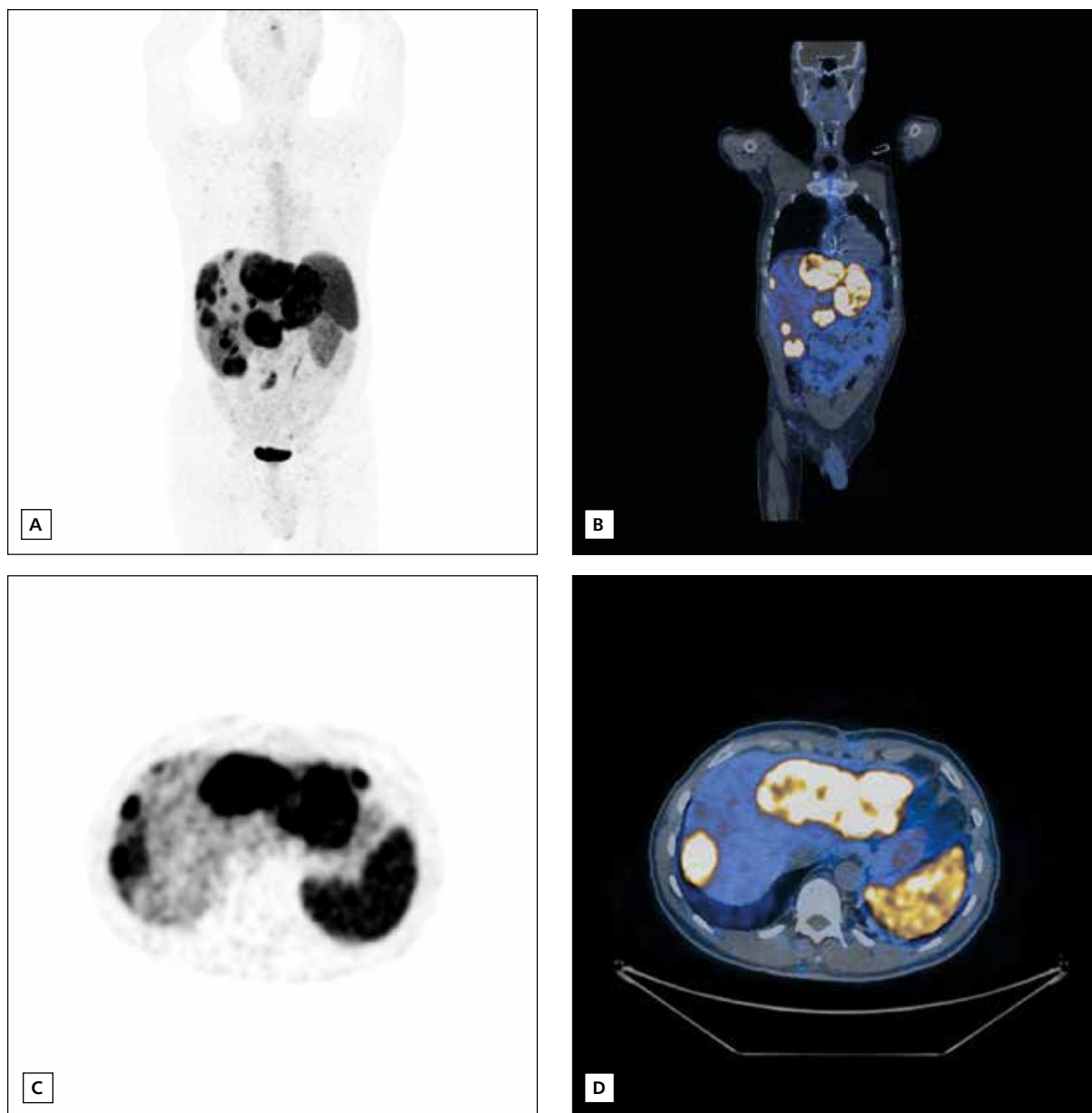
roendokrynnego korzenia krezki (NET G2, Ki-67 ok. 6%). W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET–CT, *positron emission tomography–computed tomography*) z ⁶⁸Ga-DOTA-TATE uwidoczniło liczne obszary patologicznej ekspresji receptorów dla somatostatyny w obydwu płatach wątroby (największy w segmentach 2./3./4. wątroby o wielkości 155 × 70 × 102 mm wg PET), obszar patologicznej ekspresji receptorów dla somatostatyny pośrodkowo w śródbrzuszu, w krezce o wielkości 16 × 23 × 31 mm wg PET na poziomie L4/L5 — w pierwszej kolejności meta do węzłów chłonnych krezki — oraz obszar patologicznej ekspresji receptorowej przy przedniej ścianie miednicy w pętli jelita cienkiego o wielkości 20 × 10 mm wg PET (podejrzenie ogniska pierwotnego) (ryc. 1).

Decyzją konsylium wielospecjalistycznego pacjenta zakwalifikowano do zabiegu usunięcia ogniska pierwotnego oraz wdrożono długodziałający analog somatostatyny, który chory otrzymywał od listopada 2016 roku (okterotyd LAR początkowo w dawce 20 mg, a następnie 30 mg w iniekcjach co 4 tygodnie).

Przy przyjęciu do Kliniki Endokrynologii (11.2016 r.) pacjent skarżył się na postępujące zmęczenie, duszność wysiłkową, zmniejszenie tolerancji wysiłku oraz pojawienie się obrzęków obwodowych. Ze względu na narastające objawy niewydolności serca chorego konsultowano kardiologicznie. W wykonanym badaniu echokardiograficznym stwierdzono ciężką niedomykalność zastawki trójdzielnej, umiarkowaną stenozę płucną i umiarkowaną niedomykalność płucną, z frakcją wyrzutową 60%. W TK serca uwidoczniło powiększoną prawą komorę z poszerzeniem drogi wypływu oraz znacznie powiększony prawy przedsionek. Wobec pogorszenia stanu ogólnego chorego odroczonego decyzję o zabiegu chirurgicznym usunięcia ogniska pierwotnego do czasu optymalizacji stanu kardiologicznego. Wdrożono typowe leczenie niewydolności serca. Pacjenta po konsultacji kardiochirurgicznej zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. W listopadzie 2017 roku przeprowadzono zabieg wszczepienia biologicznej zastawki trójdzielnej i płucnej.

Pacjent od ponad 2,5 roku jest leczony oktreotydem LAR, z bardzo dobrą tolerancją i odpowiedzią kliniczną. Już po pierwszej iniekcji chory zgłaszał znaczną poprawę w zakresie objawów zespołu rakowiaka — zmniejszeniu uległy częstość zaczerwienienia twarzy oraz liczba stolców (obecnie biegunki ustąpiły całkowicie, napadowe zaczerwienienia twarzy występują ok. 3 razy dziennie). Kolejne, wykonywane średnio co 6 miesięcy badania kontrolne (PET/CT z ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, PET/CT z ⁶⁸Ga-DOTA-TOC) potwierdzają stabilizację choroby.

Pacjent obecnie zakończył rehabilitację kardiologiczną, jest w stanie ogólnym dobrym, wyrównany krążeniowo, podaje znaczną poprawę w zakresie tole-



Rycina 1. PET/CT z ^{68}Ga -DOTA-TATE: rozsiew NEN jelita cienkiego z patologiczną ekspresją receptorów dla somatostatyny w obrębie zmian zlokalizowanych w wątrobie i krezce

rancji wysiłku. Aktualnie u chorego zaplanowano zabieg usunięcia ogniska pierwotnego.

Dyskusja

Szacuje się, że zespół rakowiaka może dotyczyć około 19% chorych z nowotworami neuroendokrynnymi. Według danych z rejestru SEER odsetek pacjentów z NET, u których rozpoznano zespół rakowiaka, wzrósł z 10,8% w 2000 roku do 18,6% w 2011 roku [2].

Klasyczne objawy zespołu rakowiaka, będące skutkiem wydzielania serotoniny i innych peptydów wazoaktywnych, takich jak histamina, tachykininy, bradykinina, bezpośrednio do krążenia systemowego, obejmują biegunkę, która dotyczy blisko 80% chorych, napadowe zaczerwienienie twarzy i szyi, bóle brzucha o charakterze kolkowym, skurcz oskrzeli i napady świszczącego oddechu. U około 20–50% pacjentów z zespołem rakowiaka występuje rakowiakowa choroba serca. Niektóre prace pokazują, że zmiany sercowe o różnym stopniu nasilenia dotyczą nawet 60% pacjentów [3].

Rakowiakowa choroba serca, znana również jako zespół Hedingera, jest wynikiem przewlekłego narazenia śródbłonka serca na serotoninę i inne substancje wazoaktywne, które docierają do prawej połowy serca, co stanowi konsekwencję zmniejszenia metabolizmu wątrobowego tych substancji na skutek przerzutowego zajęcia wątroby. Substancje te powodują powstawanie zmian, głównie we wsierdzu i błonie wewnętrznej dużych naczyń, które morfologicznie, a następnie mechanicznie uszkadzają aparat zastawkowy, przede wszystkim prawego serca. Zmniejszeniu ulegają ruchomość płatków zastawek i ich elastyczność, co prowadzi bezpośrednio do upośledzenia ich koaptacji i w rezultacie najczęściej do niedomykalności (rzadziej zwężenia) zastawki (najczęstsza wada to niedomykalność zastawki trójdzielnej). Zwykle powikłanie to pojawia się po średnim okresie 1,5 roku ekspozycji mięśnia sercowego na wyżej wymienione substancje. Wykazano, że zajęcie serca wiąże się z gorszym rokowaniem długoterminowym: szacowany 3-letni wskaźnik przeżycia wynoszący 31% jest o połowę niższy niż u chorych z zespołem rakowiaka bez zajęcia serca [4]. Rakowiakowa choroba serca wciąż jest jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie pacjentów. Początkowo przebiega skąpoobjawowo, natomiast w późniejszym etapie pojawiają się objawy prawokomorowej niewydolności serca, jak w przypadku opisywanego chorego (zmniejszona tolerancja wysiłku, duszność, obrzęki, ponadto hepato- i splenomegalia). Markerami przydatnymi w diagnostyce rakowiakowej choroby serca jest N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*), którego stężenie jest znacząco podwyższone u chorych z rakowiakową chorobą serca. Ponadto stężenia NT-proBNP korelują z postępem choroby i przeżyciem [5]. Dodatkowo przydatne są oznaczenia stężenia CgA oraz 5-HIAA, będącego metabolitem serotoniny. Podstawę rozpoznania stanowi badanie echokardiograficzne, w którym nieprawidłowości dotyczą najczęściej struktur prawego serca (u większości chorych obserwuje się powiększenie prawego przedsionka i komory). Mimo że leczenie farmakologiczne niewydolności serca, pozwala zredukować objawy, to jednak w dalszej perspektywie nie poprawia ono rokowania w tej grupie chorych. Również stosowanie analogów somatostatyny nie wpływa na zmniejszenie zmian zastawkowych [6]. Zabieg kardiochirurgiczny stanowi zatem jedyną skuteczną opcję leczenia, poprawiającą zarówno jakość życia, jak i całkowity czas przeżycia [7]. Leczenie operacyjne powinno być rozważane u pacjentów z objawami prawokomorowej niewydolności serca, dobrze kontrolowanymi objawami zespołu rakowiaka

oraz z co najmniej 12-miesięcznym prognozowanym czasem przeżycia.

Złoty standard leczenia farmakologicznego nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego przebiegających z objawami zespołu rakowiaka stanowią długodziałające analogi somatostatyny [8], które poza redukcją symptomów wykazują również działanie antyproliferacyjne. Zostało to dowiedzione między innymi w badaniu PROMID, w którym średni czas wolny od progresji choroby w trakcie leczenia długodziałającym oktreotydem w dawce 30 mg co 4 tygodnie wynosił około 14,3 miesiąca, natomiast w grupie placebo 6 miesięcy [9]. Nowotwory hormonalnie czynne i nieczynne wykazywały podobną odpowiedź na leczenie.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek pokazuje pozytywny wpływ oktreotydu o przedłużonym działaniu w zakresie kontroli objawów, jak również potwierdza jego działanie antyproliferacyjne. Dodatkowo powyższy opis obrazuje algorytm postępowania u chorego z rakowiakową chorobą serca. Wdrożona interwencja kardiochirurgiczna w istotny sposób zmieniła jego rokowanie, co umożliwiło podjęcie kolejnych kroków terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Dasari A., Shen C., Halperin D. i wsp. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1335–1342.
2. Halperin D.M., Shen C., Dasari A. i wsp. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 525–534.
3. Grozinsky-Glasberg S., Grossman A.B., Gross D.J. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment — “Something in the way it moves”. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 263–273.
4. Ram P., Penavler J.L., Lo K.B.U., Rangaswami J., Pressman G.S. Carcinoid heart disease: review of current knowledge. *Tex. Heart Inst. J.* 2019; 46: 21–27.
5. Bhattacharyya S., Toumpanakis C., Caplin M.E., Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 938–942.
6. Möller J.E., Pellikka P.A., Bernheim A.M. i wsp. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112: 3320–3327.
7. Connolly H.M., Nishimura R.A., Smith H.C. i wsp. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 410–416.
8. 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.
9. 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: 4656–4663.