

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Chora 78-letnia z rozszianym nowotworem neuroendokrynnym o typie gastrinoma, leczona oktreotydem LAR z dobrą kontrolą czynności hormonalnej i długotrwałą stabilizacją zmian przerzutowych

78-years old woman with malignant metastatic gastrinoma treated octreotide LAR with good symptoms control as well as stabilization of tumor's metastases

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
Klinika Onkologii i Radioterapii
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa
e-mail: adkolasinska@yahoo.com

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Grupa badawcza PROMID wykazała zdolność analogów somatostatyny do kontrolowania nie tylko objawów, lecz także wzrostu dobrze zróżnicowanych przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych w środkowej części jelita lub o nieznanym punkcie wyjścia (NET). Opisano przypadek potwierdzający skuteczność oktreotydu LAR nie tylko w kontrolowaniu objawów choroby, ale także w uzyskiwaniu stabilizacji wielkości guza przez długi czas u pacjentki ze zdiagnozowanym złośliwym *gastrinoma* z przerzutami do wątroby. Ponadto opisano badania biochemiczne i obrazowe w diagnostyce *gastrinoma*. Chociaż nie ustalono ostatecznej roli operacji w przerzutach, resekcje guzów pierwotnych mogą znacznie poprawić objawy i jakość życia u pacjentów z przerzutowymi zmianami w wątrobie.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne, gastrinoma, analogi somatostatyny, oktreotyd LAR

ABSTRACT

The PROMID Study Group demonstrated the ability of somatostatin analogs to control not only symptoms, but also the growth of well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors of midgut or unknown primary site (NETs). The presented case shows the efficacy of octreotide LAR not only in controlling the symptoms of the disease, but also in obtaining tumor size stabilization for long time in patient diagnosed malignant gastrinoma with liver metastasis. Moreover the biochemical and imaging investigations in the diagnosis of gastrinoma have been described. Although the definitive role of surgery in metastatic disease has not been established, resections of the primary tumors may improve symptoms and quality of life substantially in patients with metastatic hepatic lesions.

Key words: neuroendocrine tumors, gastrinoma, somatostatin analog, octreotide LAR

Wstęp

Badanie PROMID wykazało efekt antyproliferacyjny analogów somatostatyny (oktreotydy LAR 30 mg *i.m.* co 28 dni) w rozsianych wysokozróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych (NET, *neuroendocrine tumors*) jelita cienkiego lub o nieznanym punkcie wyjścia, zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie [1]. Dodatkowo analogi somatostatyny poprzez swoje działanie kontrolują objawy nadczynności hormonalnej w ok. 70% przypadków. W pracy przedstawiono opis przypadku 78-letniej chorej z wysokozróżnicowanym NET okolicy trzustki, czynnym hormonalnie, o typie *gastrinoma*, z przerzutami do wątroby, leczonej oktreotydem LAR 30 mg *i.m.* co 28 dni z dobrym efektem klinicznym, kontrolą objawów nadczynności hormonalnej i długotrwałą stabilizacją, co potwierdza przeciwnowotworowe działanie analogów somatostatyny. Opisano postępowanie diagnostyczne, uwzględniając diagnostykę zarówno biochemiczną, jak i obrazową. Chociaż w badaniach prospektywnych nie określono definitywnie roli zabiegów chirurgicznych dotyczących ogniska pierwotnego w przypadku rozsiewu NET, to wydaje się, że resekcja zmiany pierwotnej może poprawić kontrolę objawów, jakość życia chorych z NET oraz skuteczność leczenia.

Opis przypadku

Chora w wieku 78 lat została skierowana do Centrum Onkologii w celu pogłębienia diagnostyki nawracających od 2 miesięcy krwawień do przewodu pokarmowego (smoliste stolce), z silnymi bólami brzucha, owrzodzeniami przełyku i części zstępującej dwunastnicy, z niedokrwistością i zaburzeniami elektrolitowymi wymagającymi wielokrotnych hospitalizacji w celu wyrównania elektrolitowego i przetoczeń masy erytrocytowej — w sumie przetoczono 40 j. preparatów krwiopochodnych. W wykonanych podczas wcześniejszych hospitalizacji badaniach endoskopowych stwierdzono zmiany zapalno-nadżerkowe w przełyku, żołądka i dwunastnicy, będące prawdopodobną przyczyną krwawienia. Ponadto w wywiadach od kilku lat występowały niewyjaśnione epizody wymiotów, bólów brzucha i biegunki z dyselektrolitemią. W ciągu kilku tygodni nastąpiła utrata ok. 10 kg masy ciała, chora była wyniszczona, w badaniach dodatkowych zaobserwowano niedobory. Ponownie wykonano enteroskopię typu *push* w warunkach bloku operacyjnego, stwierdzając w dwunastnicy masywne owrzodzenia, bez cech aktywnego krwawienia. Zastosowano inhibitor pompy protonowej (IPP): bolus 80 mg + wlew ciągły 8 mg/h oraz włączono żywienie pozajelitowe ze względu na cechy wyniszczenia i liczne niedobory. Dodatkowo wykonano

tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej, uwidaczniając zmianę guzową przylegającą do ściany części zstępującej dwunastnicy oraz głowy trzustki o wymiarach 27 × 19 mm, wymiar cc ok. 40 mm. Guz ulegał niejednorodnemu silnemu wzmocnieniu kontrastowemu w fazie tętnicznej, zawierał pojedyncze zwapnienie. W wątrobie w fazie tętnicznej widoczne były 4 dobrze wzmacniające się zmiany od 6 do 12 mm — do kontroli. Poza tym nie odnotowano innych zmian. Na podstawie przebiegu choroby i przeprowadzonej diagnostyki wysunięto podejrzenie zespołu Zollingera–Ellisona (ZES, *Zollinger–Ellison syndrome*).

W wywiadzie: 2 lata wcześniej wykonano kolonoskopię i gastroskopię z powodu okresowych wymiotów treścią pokarmową, wodnistych biegunek i bólów brzucha. W czasie kolonoskopii obejrzano całe jelito grube i końcowy odcinek jelita krętego, nie stwierdzając zmian. W badaniu gastroskopowym zaobserwowano liczne nadżerki przełyku, żołądka i dwunastnicy bez zakażenia *H. pylori*. Pacjentka była przewlekle leczona IPP (pantoprazol) w dawkach 2 × 40 mg *p.o.*

U 90–95% chorych z *gastrinoma* objawy są podobne do symptomów powszechnie występującej choroby wrzodowej. Zwykle jest to uporczywy ból brzucha, mniej wrażliwy na leczenie. Czasami objawy mogą sugerować zaostrzenie choroby wrzodowej i jej powikłania, takie jak: fusowate wymioty, smoliste stolce, niedrożność ujścia żołądka — wymioty i perforacje z silnymi bólami brzucha i odczynem otrzewnowym. Inne symptomy obejmują refluks żołądkowo-przełykowy, uporczywą wodnistą biegunkę, biegunkę tłuszczową i utratę masy ciała, spośród których wszystkie są wtórne do nadmiernego wydzielania kwasu solnego w wyniku hipersekcji gastryny. Można również zaobserwować nieprawidłowe wchłanianie witaminy B₁₂. Przewlekły refluks może prowadzić do powikłań w obrębie przełyku, takich jak zapalenie i owrzodzenia przełyku, jego zwężenie, przełyk Barretta. Takie objawy mogą występować nawet u dwóch trzecich chorych z ZES [2, 3].

Choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze samoistne, migrenowe bóle głowy, gastroduodenopatia obrzękowa, niewydolność wpustu, nawracająca choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, cholecystektomia w 2000 roku, plastyka przepukliny w bliźnie w nadbrzuszu, stan po appendektomii w 1988 roku, stan po radijoterapii z powodu wola guzkowego tarczycy z wtórną niedoczynnością tarczycy leczoną substytucyjnie od 2015 roku, stan po polipektomii jelita grubego.

Przyjmowane leki: Bisoprolol 5 mg 1 × 1 tabl., IPP 40 mg 2 × 1 kaps., Betaserc 24 mg 1 × 1 tabl., Nebilet 5 mg 1 × 1 tabl., Prestarium 5 mg 1 × 1 tabl., Amlopin 5 mg 1 × 1 tabl., Euthyrox 75 µg 1 × 1 tabl., Lorafen 1 mg 1 × 1 tabl. przed snem, Kaldyum 3 × 1 kaps.

W wywiadzie rodzinnym: nie występowały choroby nowotworowe.

Badanie przedmiotowe: chora wyniszczona [stan 3 wg klasyfikacji *World Health Organization* (WHO)]; czynność serca miarowa (68 uderzeń/min), bez szmerów dodatkowych nad sercem, ciśnienie tętnicze 90/65 mm Hg, bez hipotensji ortostatycznej; osłuchowo szmer pęcherzykowy prawidłowy nad polami płucnymi; brzuch miękki, bolesny w nadbrzuszu przy badaniu palpacyjnym, bez tworów i oporów patologicznych; wątroba i śledziona niepowiększone; perystaltyka wzmożona, dobrze słyszalna; ciastowate obrzęki obwodowe.

Dalsze postępowanie diagnostyczne

Wykonano badania obrazowe w celu lokalizacji guza pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w związku z wysunięciem podejrzenia *gastrinoma*. Zarówno opisywane w CT zmiany w wątrobie, jak i zmiana w okolicy części zstępującej dwunastnicy wymagały dalszej diagnostyki. Większość guzów hormonalnie czynnych wydzielających gastrynę umiejscawia się w ścianie dwunastnicy (40–50% chorych). Tak położone guzy typu *gastrinoma* są na ogół małe i liczne. Rzadziej *gastrinoma* występuje w trzustce i najczęściej są to zmiany pojedyncze i o większym potencjale złośliwości w porównaniu z *gastrinoma* dwunastnicy [4, 5]. Bardzo rzadko guzy pierwotne o typie *gastrinoma* występują również w różnych miejscach ektopowych, w tym w żołądku, jelicie czczym, okołotrzustkowych węzłach chłonnych, śledzionie, sieci, wątrobie, pęcherzyku żółciowym, wspólnym przewodzie żółciowym i jajniku [5, 6]. W celu oceny stopnia zaawansowania choroby i poszukiwania ogniska pierwotnego wykonuje się CT trójfazową, obejmującą klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę, po dwuetapowym doustnym podaniu wody — 500 ml pół godziny przed badaniem i optymalnie 500 ml bezpośrednio przed badaniem (w zależności od możliwości i stanu klinicznego chorego) bezpośrednio przed badaniem, po to by optymalnie rozciągnąć światło żołądka i dwunastnicy, oraz po podaniu *i.v.* środka kontrastowego [4]. Badanie wykonuje się w celu oceny stadium zaawansowania choroby, jako badanie wstępne (wyjściowe) oraz — w zależności od stadium zaawansowania — jako badanie kontrolne w trakcie aktywnego leczenia. Dodatkowo należy wykonać scyntyografię z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny [w zależności od dostępności można wykonać tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT-CT, *single-photon emission-computed tomography*) lub pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) z galem] oraz badania endoskopowe przewodu pokarmowego.

Ponownie wykonano gastroskopię kontrolną i pobrano wycinki z owrzodzenia dwunastnicy. W badaniu

patologicznym stwierdzono błonę śluzową z cechami aktywnego nadżerkowego zapalenia błony śluzowej dwunastnicy.

Trójfazowa CT jamy brzusznej i klatki piersiowej: znaczna część mięszu płuc objęta mozaikowatymi zmianami o typie matowej szyby — zaburzenia perfuzji? Mięsz płucny bez zmian guzkowych. U podstawy obu płuc włókniste zmiany pozapalne. Węzły chłonne niezmiennione. Jamy opłucnowe bez płynu. Zmiana guzowata przylegająca do ściany części zstępującej dwunastnicy oraz głowy trzustki o wymiarach $27 \times 19 \times 40$ mm. Guz ulega niejednorodnemu silnemu wzmocnieniu kontrastowemu w fazie tętniczej, zawiera pojedyncze zwapnienie. Do dalszej diagnostyki. W wątrobie w fazie tętniczej widocznych kilka dobrze wzmocniających się zmian: w segmencie 6. 2 zmiany o wymiarach 12 i 10 mm oraz w segmencie 7. ognisko 10 mm, podejrzanego ognisko w segmencie 3. o średnicy 6 mm — niejednoznaczne. Do kontroli. Poza tym bez innych zmian.

Scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny: badanie scyntygraficzne receptorów dla somatostatyny wykonane w technice tomograficznej SPECT, centrowane na jamę brzuszną i klatkę piersiową (99mTcHYNIC TOC. 800MBq) uwidoczniało patologicznie wzmoczone gromadzenie znacznika w obrębie masy guzowatej przylegającej do głowy trzustki. Ponadto 2 ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika w segmencie 6. wątroby oraz 1 ognisko w segmencie 7. Intensywność gromadzenia w skali Krenning 4. Innych zmian ogniskowych z patologicznym gromadzeniem radioznacznika nie uwidoczniiono.

Diagnostyka biochemiczna

Chromogranina A (CgA) stanowi najczęściej wykorzystywany wskaźnik nieswoisty dla nowotworów neuroendokrynych, ponieważ jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym przez komórki neuroendokryne, wydzielanym do krwi razem z innymi hormonami na drodze egzocytozy. Stężenia CgA są znacząco podwyższone w większości NET, jednak wynik w granicach normy nie wyklucza nowotworu neuroendokrynnego (NEN, *neuroendocrine neoplasia*). Z kolei stężenie przekraczające wartości referencyjne nie zawsze wynika z obecności NEN, może zaś być wynikiem przyjmowania leków, na przykład IPP, i nie jest równoznaczne z ustaleniem rozpoznania, dlatego wymaga ostrożnej interpretacji; oznaczenie CgA ma większą swoistość w bardziej zaawansowanej chorobie: w NEN z przerzutami do wątroby. U opisywanej chorej wyjściowa wartość stężenia CgA wynosiła 1980 ng/ml przy normie do 94 ng/ml, należy jednak pamiętać, że pacjentka przyjmowała duże dawki IPP, które dają najczęściej wyniki fałszywie dodatnie.

Kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid) jest swoistym markerem używanym do oceny w kierunku zespołu rakowiaka. Serotonina stanowi produkt przemian tryptofanu, a jej metabolitem jest 5-HIAA. Badanie przesiewowe w kierunku zespołu rakowiaka polega na 2-krotnym oznaczeniu dobowego wydalania 5-HIAA w moczu, przy zachowaniu odpowiedniej diety. Badanie to wykonano u prezentowanej pacjentki i w dobowej zbiorce moczu wartości 5-HIAA (8 i 6 mg/d.) były prawidłowe.

Diagnostyka gastrinoma

Rozpoznanie ZES wymaga stwierdzenia hipergastrynemii na czczo w obecności hipersekcji kwasu solnego albo niskiego pH (< 2) środowiska żołądka. *Gastrinoma* rozpoznaje się, gdy stężenie gastryny na czczo jest zwiększone ponad 10-krotnie i pH żołądka wynosi mniej niż 2. W praktyce diagnostykę rozpoczyna oznaczenie w surowicy stężenia gastryny na czczo, które jest zwiększone u 98% chorych z ZES. Ten test przesiewowy jest wskazany dla pacjentów z podejrzeniem klinicznym *gastrinoma*, ale wymaga odstawienia leków: antagonistów receptora H2 na 1–2 dni, a IPP na 10–14 dni przed wykonaniem badania. Stężenia wyższe niż 1000 pg/ml z nadmiernym wydzielaniem kwasu z wysokim prawdopodobieństwem sugerują ZES. Ponieważ nagłe odstawienie IPP u chorego z ZES może spowodować wystąpienie powikłań wynikających z gwałtownego zwiększenia wydzielania kwasu solnego, obecnie część ekspertów zaleca przeprowadzanie diagnostyki bez odstawiania IPP bądź jedynie z próbą zmniejszenia dawki [7–9]. Niestety, ustalenie rozpoznania jest wówczas bardzo trudne, a zastosowanie testu sekretynowego niemożliwe ze względu na ryzyko wyniku fałszywie dodatniego [6, 8]. Niski poziom wydzielania kwasu żołądkowego (np. w zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka, złośliwej niedokrwistości, podczas stosowania IPP lub po wagotomii) może prowadzić do hipergastrynemii; dodatkowo można wykonać pH-metrię: poziom pH w żołądku wyższy niż 3,0 wyklucza *gastrinoma*. W większości przypadków zwiększonemu stężeniu gastryny towarzyszy zwiększone stężenie CgA w surowicy. Krew do oznaczeń gastryny powinna być pobierana na czczo. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest podwyższone mniej niż 10 razy, a pH soku żołądkowego wynosi maksymalnie 2, należy przeprowadzić test sekretynowy. U chorych z *gastrinoma* dożylnie podanie sekretyny w dawce 2 j./kg powoduje wzrost stężenia gastryny w surowicy do ponad 200 pg/ml w ciągu 2–10 minut. Ponieważ 20–25% przypadków *gastrinoma* jest składową zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*), u każdego chorego z ZES należy wykonać badania przesiewowe w kierunku MEN-1.

Do podstawowych badań przesiewowych w MEN-1 zalicza się oznaczenie stężeń wapnia zjonizowanego lub całkowitego, parathormonu (*intact PTH*), gastryny, prolaktyny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). U chorych, u których podejrzewa się MEN-1, należy rozważyć wykonanie badań molekularnych w celu stwierdzenia mutacji w genie *MEN-1* kodującym meninę [6, 8–10]. Jednak guzy związane z MEN 1 występują na ogół we wcześniejszym wieku niż guzy sporadyczne i często przebiegają łagodniej. Ponad 50% *gastrinoma* jest złośliwych i może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i wątroby.

U opisywanej pacjentki wykonano oznaczenie wapnia zjonizowanego, PTH, gastryny i prolaktyny. Jedynie stężenie gastryny było nieprawidłowe. Jednak ze względu na czynne krwawienie z przewodu pokarmowego oznaczenie gastryny wykonano w trakcie terapii IPP, uzyskując wynik 3658 pg/ml (norma 13–115). Wysunięto podejrzenie sporadycznego *gastrinoma* zlokalizowanego okołotrzustkowo.

Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Przypadek prezentowanej chorej został omówiony na posiedzeniu zespołu multidyscyplinarnego. Zdecydowano o skierowaniu do chirurga onkologa w celu wykonania laparotomii i rewizji jamy brzusznej oraz resekcji zmiany okołotrzustkowej z pobraniem materiału ze zmian w wątrobie bądź metastazektomii. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Neuroendokrynnych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) na podstawie wyników badań retrospektywnych można przypuszczać, że usunięcie ogniska pierwotnego NET, szczególnie w przypadku nowotworów czynnych hormonalnie, poprawia skuteczność dalszego leczenia uogólnionej choroby nowotworowej oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych [8–10]. Wykonano laparotomię. Rozpreparowano zrosty po cholecystektomii. Na bocznej ścianie zstępującej części dwunastnicy zaobserwowano policykliczny guz (w największym wymiarze ok. 3,5 cm), niewnikający do jej światła. Trzustka palpacyjnie była prawidłowa, podobnie jak żołądek. Brak było cech rozsiewu nowotworowego. Wątroba była makroskopowo niezmienniona. Wykonano śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne wątroby, trzustki i żołądka, nie stwierdzając żadnych odchyłań od stanu prawidłowego, w szczególności nie odnotowano obecności opisywanych w badaniu scyntygraficznym receptorów dla somatostatyny i zmian ogniskowych w wątrobie zarówno w badaniu scyntyigrafii receptorów somatostatynowych, jak i w badaniu tomografii komputerowej. Nie było konieczności otwierania światła dwunastnicy z uwagi na wąską szypułę łączącą guz z jelitem.

Potwierdzenie histopatologiczne: dobrze zróżnicowany nowotwór neuroendokryny NET G1. Synaptofizyna (++) , SSTR2 (+++), CgA (+), CD × 2 (-), Ki-67 — ok. 1% IM 0–1/10 d.p.w. Guz w największym wymiarze 3,8 cm, na obrzeżu widoczne utkanie węzła chłonnego z torebką. Obraz histopatologiczny wskazuje na przerzut nowotworu neuroendokryny w węzle chłonnym. Usunięcie wydaje się całkowite.

W opisywanym przypadku zmiana pierwotna *gastrinoma* była zlokalizowana w węzle chłonnym okołotrzustkowym, co spotyka się zaledwie u 10–15% chorych z *gastrinoma*.

Dalsze postępowanie

Chora po operacji była w stanie ogólnym dobrym, zgłaszała niewielkie dolegliwości bólowe w nadbrzuszu, nie obserwowano biegunki ani wymiotów. Uwzględniając opisywane w CT i badaniu scyntygraficznym zmiany w wątrobie, zdecydowano o włączeniu długodziałającego analogu somatostatyny — oktreotydu LAR w dawce 30 mg *i.m.* co 28 dni — ze względu na jego hamujące działanie na wydzielanie hormonów oraz działanie antyproliferacyjne, stabilizujące i opóźniające progresję choroby. W badaniu PROMID (badanie III fazy, z randomizacją) oktreotydu LAR w dawce 30 mg znamienne wydłużał czas do progresji guza u chorych z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w przypadku zarówno nowotworów czynnych hormonalnie, jak i nieczynnych [1].

Przed rozpoczęciem leczenia oznaczono stężenie CgA, którego wartość była nadal podwyższona (pacjentka cały czas przyjmowała wysokie dawki IPP), jednak znacząco niższa niż przed zabiegiem, i wynosiła 950 ng/ml, oraz stężenie gastryny na czczo, które wynosiło 1500 pg/ml (norma 13–115) w trakcie przyjmowania IPP.

Pacjentka obecnie leczona jest od 2 lat oktreotydem LAR 30 mg *i.m.* co 28 dni, z bardzo dobrą tolerancją kliniczną, nastąpiła poprawa stanu ogólnego (WHO 1). Ustąpiły biegunki, wyrównane zostały niedobory żywieniowe, chora przybrała na wadze około 12 kg, w badaniach kontrolnych krwi nie stwierdza się niedokrwistości. W kolejnych badaniach kontrolnych CT jamy brzusznej i miednicy utrzymuje się stabilizacja, przy czym w ostatnim badaniu CT jamy brzusznej zaobserwowano zmniejszenie zmian targetowych o 15%. Różnica ta jednak według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) nadal spełnia kryteria stabilizacji.

Dyskusja

Nowotwory/guzy neuroendokryny NEN/NET wykazują duże zróżnicowanie pod względem stopnia

złośliwości, umiejscowienia i przebiegu klinicznego. Z tego powodu wymagają one zastosowania różnych metod obrazowania zarówno anatomicznego, jak i czynnościowego [4]. W każdym przypadku nowotworu neuroendokryny z przerzutami do wątroby zaleca się wykonanie scyntygrafii receptorowej techniką SPECT-CT lub PET-CT z galem w zależności od dostępności [4, 6, 8]. Badanie to umożliwia ocenę zaawansowania procesu chorobowego i ułatwia podjęcie decyzji dotyczącej dalszej terapii. Zgodnie z zaleceniami ENETS wskazana jest resekcja ogniska pierwotnego, nawet w przypadku rozsiewu, gdyż wyniki wielu badań sugerują, że usunięcie ogniska pierwotnego NET poprawia skuteczność dalszego leczenia uogólnionej choroby nowotworowej oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych [6, 8, 9]. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Nowotworów Neuroendokryny i ENETS nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego w *gastrinoma* musi być hamowane farmakologicznie, aby zapobiegać powikłaniom [6, 8]. Inhibitory pompy protonowej są lekami z wyboru, podawanymi 1 lub 2 razy na dobę, w dużych dawkach (3–4-krotność dawki standardowej). Różne preparaty wykazują podobną skuteczność. Według dostępnych wytycznych [6, 8] zalecana dawka początkowa w sporadycznych postaciach ZES wynosi dla omeprazolu 60 mg 1 ×/d., dla pantoprazolu 80 mg 1 ×/d., dla rabeprazolu 60 mg 1 ×/d., dla esomeprazolu 2 × 40 mg/d. U chorych z powikłaniami ZES [MEN-1 z hiperkalcemią, ciężkie objawy choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), poprzedzająca resekcja Billroth II] stosuje się większe dawki leków antysekrecyjnych (omeprazol do 120 mg, pantoprazol 160 mg, rabeprazol do 120 mg, esomeprazol do 160 mg — każdy z nich w 2 dawkach podzielonych) [6, 8]. W szczególnych przypadkach, takich jak aktywne krwawienie bądź brak możliwości terapii doustnej, IPP można podawać drogą dożylną (np. pantoprazol 80 mg co 8 h [7], jak w opisywanym przypadku). Dobra kontrola objawów wynikających z nadmiaru wydzielania kwasu solnego uzyskana poprzez terapię IPP umożliwia interwencję chirurgiczną [8–10]. Stosowanie IPP może być nadal konieczne nawet u chorych po operacji *gastrinoma*, gdyż u większości z nich występuje hipersekrekcja gastryny [11]. Preparaty antagonistów receptora histaminowego H2 mogą również być stosowane u chorych z ZES. Należy pamiętać, że stosując antagonistów receptora H2, obserwuje się krótszy okres działania leków w porównaniu z IPP oraz zjawisko tachyfilaksji, co czyni te preparaty lekami II wyboru. Długodziałające analogi somatostatyny nie są lekami I wyboru i powinny być stosowane jedynie w przypadkach złośliwych *gastrinoma* opornych na leczenie i/lub w fazie rozsiewu. W przypadku potwierdzenia zespołu MEN-1 przebiegającego z pierwotną nadczynnością przytarczyc konieczna jest chirurgiczna resekcja przytarczyc w celu zmniejszenia nadmiernego wydzielania kwasu solnego [11]. Obecność receptorów dla somatostatyny w obrębie

guza i jego przerzutów jest charakterystyczną cechą wysoko- i średniozróżnicowanych NEN/NET, która umożliwia zastosowanie analogów somatostatyny. Analogi somatostatyny hamują sekrecję substancji czynnych przez komórki nowotworowe oraz proliferację poprzez oddziaływanie na receptory dla somatostatyny z największym powinowactwem do podtypów receptorów 2, 3 i 5 [12]. Biologiczny efekt analogów uzyskiwany jest głównie poprzez oddziaływanie na receptor dla somatostatyny 2. Pozwalają one na redukcję objawów nadczynności hormonalnej u około 75–85% chorych [12]. Istnieją jeszcze wcześniejsze doniesienia na temat skuteczności przeciwnowotworowej oktreotydu w leczeniu złośliwych *gastrinoma*. Mozell i wsp. [13] w 1990 roku opisali przypadek z normalizacją hormonalną i częściową odpowiedzią radiologiczną u chorej ze złośliwym *gastrinoma* leczoną krótko działającym oktreotydem w dawce 200 g 3 ×/d. Odpowiedź radiologiczną obserwowano przez 19 miesięcy. Natomiast Grandberg i wsp. [14] opisali prawie całkowitą odpowiedź u chorej ze złośliwym *gastrinoma* trzustki z przerzutami do wątroby leczonej oktreotydem LAR przez 4 lata. Największa seria złośliwych *gastrinoma* leczonych analogami somatostatyny została opublikowana w 2002 roku w grupie 15 pacjentów, w tym 3 z MEN-1, z przerzutami do wątroby. Po 3 miesiącach leczenia oktreotydem u 53% chorych wystąpiła odpowiedź nowotworowa pod postacią stabilizacji u 7 osób, a nawet częściowej odpowiedzi u 1 chorego. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 25 ± 6 miesięcy (zakres 5,5–54,1 miesiąca) [15]. W przypadku chorej opisanej w niniejszej pracy udało się uzyskać dobrą kontrolę czynności hormonalnej ze stabilizacją zmian w wątrobie przez 2 lata, przy zachowanej bardzo dobrej jakości życia.

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. Harper S., Carroll R.W., Frilling A. i wsp. Primary lymph node gastrinoma: 2 cases and a review of the literature. *J. Gastrointest. Surg.* 2015; 19: 651–665.
3. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 610–617.
4. Ćwikła J.B., Królicki L., Buscombe J.R., Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 1: 18–31.
5. Rosentraeger M.J., Garbrecht N., Anlauf M. i wsp. Syndromic versus non-syndromic sporadic gastrin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum: comparison of pathological features and biological behavior. *Virchows Arch.* 2016; 468: 277–287.
6. 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: 79–110.
7. Poitras P., Gingras M.H., Rehfeld J.F. The Zollinger–Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 199–202.
8. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. i wsp.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 153–171.
9. Zaidi M.Y., Lopez-Aguilar A.G., Poultsides G.A. i wsp. for the US Neuroendocrine Tumor Study Group. The impact of failure to achieve symptom control after resection of functional neuroendocrine tumors: an 8-institution study from the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *J. Surg. Oncol.* 2019; 119: 5–11.
10. Partelli S., Bartsch D.K., Capdevila J. i wsp. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 255–265.
11. Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. i wsp. Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 139–154.
12. Plöckinger U., Rindi R., Arnold R. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
13. Mozell E., Woltering E.A., O'Dorisio T.M. i wsp. Effect of somatostatin analog on peptide release and tumor growth in the Zollinger–Ellison syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990; 170: 476–484.
14. Grandberg D., Jacobsson H., Oberg K. i wsp. Regression of a large malignant gastrinoma on treatment with Sandostatin LAR: a case report. *Digestion* 2008; 77: 92–95.
15. Shojamanesh H., Gibril F., Louie A. i wsp. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331–343.