

Anna Kamińska¹, Barbara Brzezińska¹, Michał Kamiński², Roman Junik¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Poradnia Endokrynologiczna, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Zastosowanie oktreotydu w leczeniu objawowym chorych z guzami neuroendokrynnymi — doświadczenia własne

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 8, 3: 113–119

Streszczenie

Guzy neuroendokrynnne (NET) to heterogenna grupa nowotworów wywodząca się z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie i tworzących rozlany system endokrynnny. Guzy czynne hormonalnie wytwarzają hormony lub aminy biogenne, od których zależy występowanie charakterystycznych objawów klinicznych. Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych z NET, zazwyczaj jednak nie jest radykalne. W leczeniu farmakologicznym NET dużą rolę odgrywają analogi somatostatyny. Leki te umożliwiają skuteczną kontrolę objawów zależnych od nadmiernej produkcji hormonów przez guzy neuroendokrynnne. Leczenie analogami somatostatyny poprawia komfort i przedłuża życie chorych z NET. W pracy autorzy opisują przypadki 4 pacjentów z guzami neuroendokrynnymi leczonych analogami somatostatyny — chorego z zespołem rakowiaka, pacjentki z objawami klinicznymi guza wydzielającego VIP i dwóch chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 4: 180–186

Słowa kluczowe: analogi somatostatyny, oktreotydu, guzy neuroendokrynnne

Wstęp

Guzy neuroendokrynnne (NET, *neuroendocrine tumors*) to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokrynnny [1]. Są to nowotwory rzadko występujące, najczęściej wolno rosnące, małe, w większości przypadków złośliwe. Mogą wykazywać czynność hormonalną lub być jej pozbawione. Guzy czynne hormonalnie wytwarzają hormony lub aminy katecholowe, od których zależy

występowanie charakterystycznych objawów klinicznych. Większość NET (ok. 50%) stanowią rakowiaki [1, 2]. Ze względu na coraz większą dostępność nowoczesnych metod diagnostycznych rozpoznawalność NET rośnie [1, 3].

Postępowaniem z wyboru w NET, również w razie obecności przerzutów do wątroby, jest leczenie chirurgiczne. W większości przypadków jednak, ze względu na zaawansowanie zmian, całkowite usunięcie nowotworu jest niemożliwe [4, 5]. U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, postępowanie terapeutyczne ma na celu poprawę

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Kamińska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii CM UMK
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel.: 052 585 40 20
faks: 052 585 40 41
e-mail: amikam@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 4, 180–186
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

wę komfortu życia. Obejmuje ono zastosowanie analogów somatostatyny jako leków pierwszego rzutu, a w niektórych przypadkach interferonu α , terapii radioizotopowej lub chemioterapii [4, 6].

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET odgrywają analogi somatostatyny, zwłaszcza formy długo działające [4, 7]. Leczenie analogami somatostatyny uznaje się za złoty standard postępowania u chorych z guzami neuroendokrynnymi i objawami hipersekcji hormonalnej [8].

Cel

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia oktreotydem 4 pacjentów: chorego z zespołem rakowiaka, chorej z objawami klinicznymi guza wydzielającego wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) i dwóch chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii CM UMK w Bydgoszczy w latach 2001–2006.

Przypadek 1. — chory z zespołem rakowiaka

W 1997 roku u 43-letniego pacjenta (T.G.) pojawiły się pierwsze objawy zespołu rakowiaka — napadowe zaczerwienienie skóry twarzy (*flush*) i biegunka. W wątrobie w obrazie tomografii komputerowej (TK) stwierdzono dwa ogniska sugerujące zmiany o charakterze przerzutów, a w kątnicy (w kolografii) obecność guza. Rozpoznanie zespołu rakowiaka potwierdzono oznaczeniem dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) w moczu — 775,4 $\mu\text{mol/g}$ kreatyniny (norma ≤ 23). U chorego przeprowadzono zabieg prawostronnej hemikolektomii (w badaniu histopatologicznym — rakowiak). Po zabiegu pacjenta przez rok leczono długodziałającym analogiem somatostatyny — lanreotydem PR (30 mg co 4 tygodnie *i.m.*). Dzięki terapii zmniejszyła się liczba napadów *flush* i luźnych stolców. W badaniach obrazowych (TK, scyntygrafia receptorów somatostatynowych — oktreoskan) nie stwierdzono nowych zmian w wątrobie. We wrześniu 1999 roku chory zaprzestał leczenia w poradni endokrynologicznej i nie otrzymywał analogu somatostatyny. W maju 2001 roku pacjent zgłosił się do Poradni Endokrynologicznej Szpitala Uniwersyteckiego CM UMK w Bydgoszczy z powodu znacznego nasilenia objawów zespołu rakowiaka (napady *flush*, biegunka, spadek masy ciała, osłabienie).

Podjęto próbę usunięcia przerzutów rakowiaka, widocznych w oktreoskanie jako dwa ogniska

w prawym płacie wątroby. W czasie laparotomii stwierdzono jednak liczne zmiany o charakterze przerzutów rakowiaka i odstąpiono od leczenia chirurgicznego. W tym czasie u pacjenta rozpoznano również przewlekłą niewydolność nerek, prawdopodobnie w przebiegu zwłóknienia pozaotrzewnowego, oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej z prawokomorową niewydolnością serca. W sierpniu 2001 roku rozpoczęto leczenie oktreotydem 0,1 mg 3 razy dziennie s.c. przez 2 tygodnie, a następnie chory otrzymywał lek w postaci o powolnym uwalnianiu (LAR) 10 mg co 4 tygodnie *i.m.* przez rok. W tym czasie nastąpiła zdecydowana poprawa samopoczucia, wzrosła tolerancja wysiłku, liczba napadów *flush* zmniejszyła się z 10–15 do 2 na dobę, a liczba stolców z 7–8 do 3 na dobę. Zmniejszyło się także dobowe wydalanie 5-HIAA w moczu (ze 130 mg/d. w sierpniu 2001 do 80 mg/dobę w marcu 2002 roku). W okresie od sierpnia 2002 do lutego 2003 roku, z powodu odmowy refundacji kosztów leczenia przez Kasę Chorych, pacjent nie otrzymywał leku. Wobec braku możliwości leczenia oktreotydem, rozważano terapię znakowaną ^{131}I metajodobenzylguanidyną (^{131}I -MIBG), jednak ze względu na ryzyko zaostrzenia niewydolności nerek chory został zdyskwalifikowany z leczenia izotopowego. W lutym 2003 roku rozpoczęto podawanie oktreotydu LAR, początkowo 20 mg, następnie 30 mg raz w miesiącu w ramach hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Diabetologii. Leczenie to spowodowało poprawę samopoczucia chorego, złagodzenie objawów zespołu rakowiaka i zmniejszenie wydalania 5-IHAA, obserwowano jednak postępujące wyniszczenie, progresję niewydolności nerek i nasilenie objawów niewydolności serca. W sierpniu 2004 roku pacjent zmarł.

Przypadek 2. — chora z objawami klinicznymi VIP-oma

W 2000 roku u 28-letniej pacjentki (J.M.) pojawiły się bóle brzucha i biegunki. Chora oddawała w ciągu doby nawet do 30 wodnistych stolców, którym towarzyszyła hipokaliemia. W celu ustalenia przyczyny dolegliwości przeprowadzono badania w kierunku chorób zakaźnych, alergii pokarmowej, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W wykonanej wówczas gastrokopii stwierdzono mnogie owrzodzenia przełyku, które uległy wygojeniu po kilkumiesięcznym leczeniu inhibitorem pompy protonowej; natomiast w USG jamy brzusznej, pasażu przewodu pokarmowego i fiberosigmoidoskopii nie stwierdzono odchyleń od stanu prawidłowego. Biegunki utrzymy-

wały się u chorej przez dwa lata i doprowadziły do wyniszczenia. W 2002 roku na podstawie ultrasonografii endoskopowej w głowie trzustki zlokalizowano zmianę o średnicy 8 mm. Wykonany oktreskan (znakowany ^{111}In) nie wykazał patologicznego ogniskowego gromadzenia znacznika w obrębie jamy brzusznej. Stwierdzono prawidłowy poziom gastryny. U chorej rozpoczęto leczenie krótko działającym oktreotydem, uzyskując w ciągu kilku dni poprawę stanu klinicznego i ustąpienie dolegliwości. Następnie kontynuowano leczenie preparatem o przedłużonym działaniu 20 mg co 28 dni. W maju 2003 roku wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową hipoechogenicznej zmiany w głowie trzustki, widocznej w USG, uzyskując niecharakterystyczną treść białkową. Spiralna TK jamy brzusznej i endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) nie potwierdziły obecności guza trzustki. Również kolonoskopia i angiografia tętnic krezkowych i pnia trzewnego nie wykazały nieprawidłowości. Dobowe wydalanie kwasu 5-HIAA mieściło się w normie. W październiku 2003 roku wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET), w której nie stwierdzono zmian patologicznych. Stężenie chromograniny A oznaczone w czasie leczenia oktreotydem było w okolicy górnej granicy normy (19,4 j./l).

W 2004 roku w związku z nasileniem dolegliwości zwiększono częstość podawania oktreotydu LAR 20 mg do 2 razy w miesiącu, uzyskując znaczną poprawę stanu zdrowia chorej.

W 2005 roku w wykonanej scyntygrafii receptorowej z użyciem ^{99m}Tc stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w obrębie głowy trzustki. W wykonanych TK i rezonansie magnetycznym (RM) jamy brzusznej oraz arteriografii pnia trzewnego nie potwierdzono obecności zmiany ogniskowej w trzustce. Mimo to w lipcu 2006 roku pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego usunięcia guza.

W czasie zabiegu u chorej przeprowadzono scyntyografię, badanie endoskopowe żołądka i dwunastnicy oraz USG, w których nie stwierdzono zmian patologicznych w narządach jamy brzusznej. Pobrano węzły chłonne z okolicy tętnicy wątrobowej wspólnej do doraźnego badania histopatologicznego — nie wykazano zmian nowotworowych. W związku z tym ostatecznie odstąpiono od zabiegu resekcji głowy trzustki.

Pacjentka nadal otrzymuje oktreotydy LAR 20 mg co 14 dni, oddaje około 3 uformowanych stolców na dobę. Okresowo pojawiają się zaostrzenia procesu chorobowego, z nasileniem wodnistej biegunki i hipokaliemią wymagającą dożylną suplementacji potasu. Stan chorej jest dobry, wspomniane okre-

sowe dolegliwości nie zaburzają codziennej aktywności życiowej. Pacjentka pracuje zawodowo.

Przypadek 3. — chory z zespołem ektopowego wydzielania ACTH w przebiegu raka grasicy

W 1995 roku u 31-letniego chorego (J.B.) stopniowo narastało osłabienie, pojawiły się zaniki mięśni kończyn, zaokrąglenie twarzy, rozstęp skóry, bóle grzbietu i hipokaliemia. W 1996 roku na podstawie objawów klinicznych i wysokiego stężenia kortyzolu w surowicy ze zniesieniem dobowego rytmu wydzielania (godz. 8.00 — 627 ng/ml, 24.00 — 625 ng/ml) rozpoznano zespół Cushinga. Bardzo wysokie stężenia ACTH (godz. 8.00 — 888 pg/ml; godz. 22.00 — 756 pg/ml), brak zmian w badaniach obrazowych w nadnerczach i przysadce oraz obecność guza w górnym śródpiersiu w TK pozwoliły na wysunięcie podejrzenia zespołu ektopowego wydzielania ACTH. Po przygotowaniu aminoglutetymidem (inhibitor steroidogenezy nadnerczowej) pacjent został poddany zabiegowi usunięcia guza śródpiersia (w badaniu histopatologicznym rak grasicy z przerzutami do węzłów chłonnych). W badaniu immunohistochemicznym potwierdzono neuroendokrynną czynność guza (dodatnie markery NET — neuronospecyficzna enolaza i chromogranina A). Po zabiegu u chorego zastosowano radioterapię i chemioterapię. Objawy zespołu Cushinga ustąpiły.

Od 2003 roku ponownie zaobserwowano stopniowo narastające osłabienie i zaokrąglenie twarzy. W wykonanej na początku 2005 roku TK stwierdzono obecność guza śródpiersia. Dokonano resekcji zmiany (w badaniu histopatologicznym wznowa raka grasicy), a ponownie zastosowano chemioterapię. Objawy kliniczne zespołu Cushinga ustąpiły na kilka miesięcy. Pod koniec 2005 roku w oktreskanie uwidoczniło się patologiczne gromadzenie znacznika przykręgosłupowo w śródpiersiu po prawej stronie. W TK nie uwidoczniło się guza, jednak wobec utrzymujących się objawów zespołu Cushinga wykonano kolejną torakotomię i usunięto tkankę tłuszczową śródpiersia (marzec 2006). Ze względu na utrzymującą się po zabiegu hiperkortyzolemię rozpoczęto leczenie oktreotydem LAR 20 mg raz w miesiącu *i.m.* Nastąpiła niewielka poprawa samopoczucia, ale nadal utrzymywała się hipokaliemia i osłabienie siły mięśniowej. W maju 2006 roku rozpoznano cukrzycę i rozpoczęto leczenie insuliną.

W sierpniu 2006 roku chory zgłosił się do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii CM UMK w Bydgoszczy z powodu znacznego osłabienia siły mięśniowej

i głębokiej hipokaliemii (stężenie potasu 2,1 mmol/l). Stwierdzono bardzo wysokie stężenie kortyzolu w surowicy (godz. 8.00 — 111,2 $\mu\text{g/dl}$, przy normie 4,0–38 $\mu\text{g/dl}$). Zastosowano wówczas aminoglutetymid i zwiększono dawkę oktreotydu do 30 mg raz w miesiącu. W trakcie hospitalizacji wystąpiły kliniczne i biochemiczne objawy niedoczynności kory nadnerczy — odstawiono inhibitor steroidogenezy nadnerczowej. Chory wymagał przejściowo podawania hydrokortyzonu. Kolejne iniekcje oktreotydu LAR 30 mg pacjent otrzymał we wrześniu i październiku 2006 roku. W czasie dwóch ostatnich miesięcy leczenia wyższą dawką oktreotydu samopoczucie chorego zdecydowanie się poprawiło. Oznaczone w październiku 2006 roku stężenia kortyzolu (10,0 $\mu\text{g/dl}$) oraz potasu (4,7 mmol/l) są prawidłowe. Utrzymują się prawidłowe wartości glikemii, nie ma potrzeby podawania insuliny. Pacjent pracuje zawodowo.

Przypadek 4. — chory z zespołem ektopowego wydzielania ACTH i niezlokalizowanym guzem neuroendokrynnym

W listopadzie 2003 roku u 26-letniego chorego (D.B.) pojawiły się szybko narastające objawy zespołu Cushinga — charakterystyczna redystrybucja tkanki tłuszczowej, osłabienie, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, sinofioletowe rozstępy skórne. W grudniu 2003 roku w czasie hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Diabetologii CM UMK w Bydgoszczy stwierdzono hiperkortyzolemię (godz. 8.00 — 40,7 $\mu\text{g/dl}$, godz. 20.00 — 29,4 $\mu\text{g/dl}$) oraz bardzo wysokie wartości ACTH (godz. 8.00 — 924 pg/ml, godz. 20.00 — 618 pg/ml). Wynik testu hamowania deksametazonem wskazywał na przysadkowe pochodzenie zespołu Cushinga. W badaniu MR nie uwidoczniło mikrogruczolaka przysadki, ale w scyntygrafii $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI wykazano patologiczne gromadzenie znacznika w przysadce. Po przygotowaniu mitotanem (inhibitor steroidogenezy nadnerczowej) w marcu 2004 roku chory został poddany przeklinowej częściowej resekcji przysadki. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono utkania gruczolaka. Po zabiegu nadal utrzymywała się hiperkortyzolemia i wysokie stężenia ACTH (godz. 8.00 — 162 pg/ml; godz. 20.00 — 144 pg/ml). Stwierdzono również podwyższone stężenie chromograniny A w surowicy — 22 j./l. Ponownie wykonany test hamowania deksametazonem wskazywał na nadnerczową lub ektopową przyczynę hiperkortyzolemii. W wykonanych badaniach, mających na celu ustalenie źródła hiperkortyzolemii — TK i RM jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, USG tarczycy, ga-

stroskopii i kolonoskopii — nie stwierdzono nieprawidłowości. W TK klatki piersiowej w segmencie 4 płuca prawego uwidoczniło ognisko o wymiarach 11 × 6 mm. Po konsultacji pulmonologicznej wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*), w której nie wykazano wzrostu metabolizmu w okolicy zmiany opisywanej w TK. W tym samym badaniu w okolicy przedkręgosłupowej na wysokości pierwszego kręgu szyjnego stwierdzono zgrubienie tkanek i wzrost metabolizmu glukozy. W RM tej okolicy nie uwidoczniło jednak ogniska opisywanego w PET. W maju 2005 roku w scyntygrafii ^{131}I -MIBG całego ciała w okolicy lewej kopuły przepony oraz lewej komory serca uwidoczniło obszar gromadzenia radioznacznika, a w badaniu echokardiograficznym przy bocznej ścianie lewej komory hipoechogeniczny obszar o wymiarach 26 × 8 mm. Opisywanych zmian nie potwierdzono jednak w RM śródpiersia. Ze względu na postępujące osłabienie i pogarszanie się stanu chorego utrzymującą się, pomimo leczenia ketokonazolem (inhibitor steroidogenezy nadnerczowej), hiperkortyzolemię u chorego rozpoczęto leczenie oktreotydem 0,1 mg 3 razy dziennie s.c. Uzyskano wzrost siły mięśniowej i dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego przy mniejszych dawkach leków hipotensyjnych. W trakcie leczenia konieczne było włączenie substytucyjnej dawki hydrokortyzonu ze względu na objawy niedoczynności kory nadnerczy. W związku z niejasnym obrazem klatki piersiowej w maju 2005 roku u chorego, po przygotowaniu oktreotydem, przeprowadzono torakotomię, jednak nie znaleziono guza neuroendokrynnego. W związku z utrzymującą się hiperkortyzolemią, postępującym wyniszczeniem organizmu chorego i wobec nieustalenia źródła ektopowego wydzielania ACTH, w czerwcu 2005 roku przeprowadzono obustronną adrenalectomię. Zabieg okazał się jednak niedoszczętny i nadal utrzymywały się objawy zespołu Cushinga. Z tego względu w czerwcu 2005 roku rozpoczęto leczenie oktreotydem LAR 20 mg/dobę co 4 tygodnie. W czasie leczenia oktreotydem u pacjenta wystąpiły kliniczne i biochemiczne objawy niedoczynności kory nadnerczy, co wymagało zastosowania substytucyjnych dawek hydrokortyzonu. Uzyskano zdecydowaną poprawę samopoczucia, wzrost siły mięśniowej, zmianę wyglądu (ustąpienie charakterystycznego dla zespołu Cushinga rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, rozstępów i zaokrąglenia twarzy), normalizację glikemii i obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. W marcu 2006 roku, planując wykonanie oktreoskanu, odstawiono oktreotydu i utrzymano substytucyjną dawkę hydrokortyzonu. Oznaczone podczas kolejnych wizyt kontrolnych stę-

zenie kortyzolu mieściło się w dolnych granicach normy. Od 9 miesięcy pacjent nie otrzymuje oktreotydu. Nie stwierdza się u niego klinicznych cech zespołu Cushinga, a w badaniach laboratoryjnych utrzymują się prawidłowe wartości glikemii i kortyzolu. Chory, mimo niepodawania oktreotydu, nadal wymaga substytucyjnych dawek hydrokortyzonu.

Omówienie

Natywna somatostatyna i jej analogi (oktreotydy, lanreotydy, wapreotydy) wywierają działanie biologiczne przez łączenie się z receptorami somatostatynowymi. Dotychczas zidentyfikowano 5 podtypów receptora somatostatynowego (SSTR-1 do SSTR-5). Obecność tych receptorów wykazano między innymi na powierzchni komórek guzów przysadki mózgowej, rakowiaków i guzów wewnątrzwydzielniczych trzustki [7, 9]. W 90% rakowiaków i 80% guzów wewnątrzwydzielniczych trzustki stwierdza się ekspresję SSTR-2. Somatostatyna wiąże się w równym stopniu ze wszystkimi podtypami receptora, podczas gdy jej analogi wykazują wysokie powinowactwo do SSTR-2 i SSTR-5, pośrednie do SSTR-3, a bardzo niskie lub nie wykazują powinowactwa do SSTR-4 i SSTR-1 [10].

Ze względu na krótki okres półtrwania somatostatyny (< 3 minut) jedynie ciągły wlew dożylny wywołuje efekt terapeutyczny. Analogi somatostatyny można podawać w postaci wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych w ciągu doby. Formy o powolnym uwalnianiu podaje się domięśniowo raz na 4 tygodnie (oktreotydy LAR) lub raz na 2 tygodnie (lanreotydy PR) [9].

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od 2–3-krotnych wstrzyknięć podskórnych i kontynuowanie ich jeszcze przez dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia postacią o powolnym uwalnianiu. Pozwala to na szybkie osiągnięcie docelowego stężenia leku w surowicy (po podaniu postaci LAR stężenie to ustala się dopiero po kilkunastu tygodniach od podania) i stosunkowo szybkie opanowanie objawów choroby [2, 11]. Takie postępowanie zastosowano u opisywanych chorych w okresie dużego nasilenia objawów wynikających z nadprodukcji hormonalnej. Podskórne, wielokrotne podawanie leku umożliwia również kontrolę objawów niepożądanych, do których należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, dysfunkcja pęcherzyka żółciowego, kurcze łydek. Przy przewlekłym stosowaniu analogów somatostatyny może dojść do wystąpienia kamicy żółciowej [2, 7, 11]. U żadnego z przedstawionych pacjentów w czasie leczenia oktreotydem nie doszło do wystąpienia wymienionych objawów. Leczenie analogami somatostatynowymi jest na ogół dobrze tolerowane, a przerwanie leczenia z powodu wystąpienia objawów niepożądanych należy do rzadkości [7].

mi somatostatyny jest na ogół dobrze tolerowane, a przerwanie leczenia z powodu wystąpienia objawów niepożądanych należy do rzadkości [7].

Główny efekt działania analogów somatostatyny polega na hamowaniu wydzielania aktywnych peptydów i hormonów z komórek guzów neuroendokrynnych i tym samym na łagodzeniu objawów zależnych od hipersekcji hormonalnej [7, 9, 10, 12, 13]. Działanie to jest najlepiej udokumentowane w zespole rakowiaka. Skuteczność lanreotydu podawanego *i.m.* w dawce 30 mg co 2 tygodnie wykazali Ruszniewski i wsp. [12] w wieloośrodkowym badaniu prospektywnym obejmującym 39 chorych z zespołem rakowiaka. Po 6 miesiącach leczenia liczba napadów *flush* i luźnych stolców zmniejszyła się o połowę u odpowiednio 54 i 56% chorych. U 42% pacjentów dobowe wydalenie 5-HIAA z moczem zmniejszyło się co najmniej o połowę. Wysoką skuteczność terapeutyczną oktreotydu LAR w leczeniu objawów zespołu rakowiaka podają Tomassetti i wsp. [13]. U 9 spośród 10 badanych biegunki ustąpiły, u 1 chorego liczba wypróżnień zmniejszyła się z 5 do 2 na dobę. Napady *flush* ustąpiły również u 9 chorych, u 1 pacjenta zmniejszyła się ich liczba, ale ustąpiły całkowicie po zwiększeniu dawki leku z 20 do 30 mg co 4 tygodnie.

W wieloośrodkowym europejskim badaniu przeprowadzonym w grupie 55 chorych z NET, w tym 48 chorych z rakowiakiem, otrzymujących lanreotydy 30 mg *i.m.* co 2 tygodnie, stwierdzono zmniejszenie objawów klinicznych u 38% pacjentów z zespołem rakowiaka [14].

W opisywanym w niniejszej pracy przypadku chorego z zespołem rakowiaka zastosowanie oktreotydu również spowodowało złagodzenie dolegliwości i zmniejszenie wydalania 5-HIAA. Pomimo progresji choroby i coraz trudniejszej kontroli objawów w ostatnich miesiącach życia chorego leczenie oktreotydem zmniejszyło jego cierpienie.

U chorych z guzem wydzielającym wazoaktywny peptyd jelitowy i uporczywymi objawami (biegunka, hipokaliemia) leczenie oktreotydem jest postępowaniem z wyboru. Dotyczy to zwłaszcza przypadków guzów nieoperacyjnych lub nieskuteczności chemioterapii [15]. U 80% chorych w trakcie leczenia oktreotydem dochodzi do zmniejszenia lub ustąpienia biegunki. Poprawie klinicznej nie zawsze towarzyszy zmniejszenie stężenia VIP w surowicy. Sugeruje to możliwość bezpośredniego wpływu oktreotydu na czynność jelit. Wykazano również, że w wyniku leczenia oktreotydem może dochodzić do modyfikacji cząsteczki VIP, co prowadzi do mniejszej aktywności biologicznej hormonu [10]. U opisywanej chorej z typowymi objawami klinicznymi

guza wydzielającego VIP leczenie oktreotydem spowodowało zmniejszenie liczby stolców, poprawę parametrów gospodarki wodno-elektrolitowej i stanu ogólnego. Należy podkreślić, że mimo zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych nie udało się ustalić lokalizacji guza u pacjentki. Rozpoznanie ustalono na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych, wykluczenia innych schorzeń, nieco podwyższonego stężenia chromograniny A (marker guzów neuroendokrynnych), a także dobrego efektu leczenia oktreotydem.

Skuteczność oktreotydu w łagodzeniu objawów zespołu Cushinga w przebiegu ektopowego wydzielania ACTH wykazano po raz pierwszy w 1988 roku [16]. Leczenie oktreotydem prowadzi do zmniejszenia stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy oraz do ustąpienia bądź zmniejszenia objawów klinicznych hiperkortyzolemii [17, 18].

U obu opisywanych chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH leczenie oktreotydem spowodowało normalizację stężenia kortyzolu oraz ustąpienie lub zmniejszenie cech klinicznych zespołu Cushinga.

Poza łagodzeniem objawów wynikających z nadmiernej produkcji hormonów przez guzy neuroendokrynnne, analogi somatostatyny wywierają także działanie przeciwnowotworowe. Działanie to odbywa się pośrednio między innymi przez hamowanie wydzielania czynników wzrostu, np. insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i epidermalnego czynnika wzrostu (EGF), modulujących wpływ na układ immunologiczny, indukcję apoptozy (poprzez receptor SSTR-3) i hamowanie angiogenezy [10, 19]. Efekt antyproliferacyjny analogów somatostatyny nie jest tak dobrze udokumentowany jak ich wpływ na czynność hormonalną NET. Wyniki większości badań wskazują na niewielki lub umiarkowany wpływ tych leków na regresję lub zahamowanie wzrostu guza [10]. W badaniu Arnolda i wsp. [20] oktreotydy wywoływał efekt antyproliferacyjny polegający na zahamowaniu wzrostu guza u chorych z przerzutami NET przewodu pokarmowego, ale podawany był w wysokich dawkach (200–300 μg 3 razy dziennie s.c.). W badaniu Aparicio i wsp. [21] zastosowanie standardowych dawek analogów somatostatyny (oktreotydy 3 razy dziennie 100 μg s.c. lub lanreotydy 30 mg co 14 dni i.m.) spowodowało zahamowanie wzrostu guza u 57% chorych z NET.

U jednego z chorych opisywanych przez autorów niniejszej pracy, pacjenta z zespołem ektopowego wydzielania ACTH i z guzem o nieznanym charakterze (rodzaj nowotworu) oraz lokalizacji, można rozważyć ewentualne działanie antyproliferacyjne oktreotydu. W trakcie leczenia oktreotydem

u chorego doszło do całkowitego ustąpienia wszystkich odwracalnych objawów zespołu Cushinga i efekt ten utrzymuje się również po zaprzestaniu podawania leku. Chory wymaga oczywiście dalszej obserwacji.

Kolejnym aspektem leczenia analogami somatostatyny jest ich wpływ na poprawę rokowania u chorych z NET. W badaniu epidemiologicznym prowadzonym w Holandii obejmującym 2391 pacjentów z rakowiakiem zdiagnozowanym pomiędzy 1989 a 1997 rokiem wykazano, że u chorych z przerzutami odległymi średnie przeżycie zależało od czasu rozpoznania (przed lub po 1992 roku — kiedy to wprowadzono do leczenia oktreotydy). Zwiększyło się ono z 24 do 43 miesięcy. Przeżycie 3-letnie wzrosło z 29 do 60%. W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, płeć, lokalizację ogniska pierwotnego, ośrodek prowadzący leczenie i czas rozpoznania choroby (przed lub po 1992 roku), jedynie ten ostatni okazał się niezależnym czynnikiem rokowniczym [22].

Wydaje się, że leczenie oktreotydem, mimo że stosowane z przerwami, przedłużyło życie pacjentowi z zespołem rakowiaka. Z pewnością wydłużyła ono także życie chorym z zespołem ektopowego wydzielania ACTH. Udowodniono bowiem, że 5-letnia śmiertelność u chorych z nieleczoną hiperkortyzolemią wynosi aż 50% [23]. U obu chorych z zespołem ektopowego wydzielania ACTH leczenie oktreotydem stało się skuteczną i przedłużającą życie formą przewlekłej terapii, jaką przy współczesnym stanie wiedzy można im zaoferować. U chorego z rakiem grasicy wyczerpano już inne — może poza obustronną adrenalectomią — możliwości leczenia (leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia). Zastosowanie oktreotydu u pacjenta z nieustaloną lokalizacją guza neuroendokrynnego pozwala mieć nadzieję, że chory dożyje do czasu, gdy uda się zlokalizować ognisko ektopowego wydzielania ACTH. Nie można również wykluczyć, o czym wspomniano wcześniej, że w wyniku leczenia oktreotydem doszło do regresji guza nowotworowego.

Terapia analogami somatostatyny, zwłaszcza w postaci o powolnym uwalnianiu, poprawia komfort życia chorych i współpracę w procesie leczenia [10, 14]. Wykazano to po raz pierwszy w cytowanym już wieloośrodkowym badaniu prowadzonym u chorych z guzami neuroendokrynnymi. Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono istotną poprawę w zakresie czynności poznawczych, stanu emocjonalnego, poczucia zdrowia i zaburzeń snu chorych leczonych lanreotydem PR [14].

Obserwacje autorów niniejszej pracy dotyczące chorych z NET pozwalają sądzić, że leczenie oktreotydem LAR spowodowało poprawę komfortu życia.

Ustąpienie lub zmniejszenie biegunki u chorego z zespołem rakowiaka i u chorej z objawami VIP-oma umożliwiło im normalne funkcjonowanie społeczne. Wzrost siły mięśniowej i poprawa samopoczucia pozwoliły chorym z zespołem ektopowego wydzielania ACTH na samodzielne wykonywanie codziennych czynności, a nawet na pracę zawodową. Normalizacja glikemii uwolniła pacjentów od konieczności stosowania insuliny. Ustąpienie charakterystycznego dla zespołu Cushinga wyglądu poprawiło samoocenę i stan psychiczny chorego z nieustaloną lokalizacją NET.

Podsumowanie

Leczenie chorych z guzami neuroendokrynnymi oktreotydem o powolnym uwalnianiu powoduje zmniejszenie objawów wynikających z nadmiernego wydzielania hormonów i amin katecholowych, poprawia komfort życia chorych i prawdopodobnie je wydłuża. Terapia ta staje się jedyną skuteczną metodą łagodzenia dolegliwości u chorych w zaawansowanym stadium choroby, gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe lub nieskuteczne, oraz u chorych z nieustaloną lokalizacją guza neuroendokrynnego.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B., Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów endokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 174–186.
2. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors — a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 1999; 10: S3–S8.
3. Ćwikła J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych. *Onkologia po Dyplomie 2005; wydanie specjalne (sierpień):* 31–41.
4. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: S1–S16.
5. Cichocki A. Chirurgiczne leczenie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie 2005; wydanie specjalne (sierpień):* 42–46.
6. Deptała A., Asendrych A., Omyła-Staszewska J., Rzymkowska J. Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006; 1: 10–15.
7. Delaunoy T., Rubin J., Neczyporenko F., Erlichman C., Hobday T.J. Somatostatin analogues in the treatment of

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 502–506.
8. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001; 12: S111–S114.
9. de Herder W.W., Lamberts S.W.J. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14: 53–57.
10. Öberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47: 40–53.
11. Rubin J., Ajani J., Schirmer W. i wsp. Octreotide acetate long — acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 600–606.
12. Ruszniewski P., Ducreux M., Chavaille J.A. i wsp. Treatment of the carcinoid syndrome with the long-acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996; 39: 279–283.
13. Tomassetti P., Migliori M., Corinaldesi R., Gullo L. Treatment of gastropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 557–560.
14. Wymenga A.N.M., Eriksson B., Salmela P.I. i wsp. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1111–1117.
15. Wood S.M., Kraenzlin M.E., Adrian T.E., Bloom S.R. Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long-acting somatostatin analogue: symptomatic and peptide response. *Gut* 1985; 26: 438–444.
16. Hearn P.R., Reynolds C.L., Johansen K., Woodhouse N.J.Y. Lung carcinoid with Cushing's syndrome: control of serum ACTH and cortisol levels using SMS 201-995 (Sandostatatin). *Clin. Endocrinol.* 1988; 28: 181–185.
17. Von Werder K., Muller O.A., Stalla G.K. Somatostatin analogues in ectopic corticotrophin production. *Metabolism* 1996; 45: 129–131.
18. Gill G.V., Young A., Power E., Ramage J. Carcinoid-associated ectopic ACTH syndrome with variable response to octreotide. *Postgraduate Medical Journal* 1999; 880: 98–100.
19. Bajetta E., Bichisao E., Artale S., Celio L., Ferrari L., Di Bartolomeo M. New clinical trials for the treatment of neuroendocrine tumors. *Q. J. Nucl. Med.* 2000; 44: 96–101.
20. Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W., Benning R., Neuhaus C., Jurgensen R. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38: 430–438.
21. Aparicio T., Ducreux M., Baudin E. i wsp. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 1014–1019.
22. Qvaedvlig P.F.H.J., Visser O., Lamers C.B.H.W., Janssen-Heijnen M.L.G., Taal B.G. Epidemiology and survival in carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1295–1300.
23. David C.A., Finding J.W., Tyrell J.B. Glucocorticoids and adrenal androgens. W: Greenspan F.S., Gardner D.G. (red.). *Basic and clinical endocrinology. VI Lange Medical Books/Mc Graw-Hill Medical Publishing Division* 2001; 334–376.