

Łukasz Hajac

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Leczenie oktreotydem w różnych dawkowaniach rozsialego guza neuroendokrynnego — opis przypadku

Treatment with different doses of octreotide in disseminated neuroendocrine tumor — case study

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Hajac
Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
e-mail: hajac.l@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Pacjent, lat 56, z powodu bólów brzucha i pojawienia się krwi w stolcu został poddany diagnostyce, w wyniku której rozpoznano guza neuroendokrynnego końcowego odcinka jelita grubego. Chory był leczony operacyjnie, zabieg miał charakter radykalny. Niestety w niedługim czasie nastąpił rozsiew w miednicy — wykonano metastazektomię. Następnie doszło do dalszego mnogiego rozsiewu choroby, którego zasięg potwierdzono w scyntygrafii receptorów somatostatynowych z zastosowaniem tektreotydu. Wdrożono leczenie oktreotydem, co pozwoliło na kontrolę objawów wydzielniczych choroby i jej stabilizację. Po progresji eskalacja dawki oktreotydu umożliwiła dalszą kontrolę procesu nowotworowego.

Słowa kluczowe: guz neuroendokrynnego, oktreotydyd, dawkowanie

ABSTRACT

Patient age 56 experiencing abdominal pain and blood in the stool was diagnosed with neuroendocrine tumor of distal part of the colon. He was operated on, procedure seemed to be potentially curative. Unfortunately, soon there was recurrence of the disease in pelvis minor; metastasectomy was performed. After some time there was further multiorgan dissemination found, confirmed with somatostatin receptor scintigraphy with tectreotide. Medication with octreotide was applied, with good control of both endocrine function related symptoms and stabilization of metastases. While progression appeared dose of octreotide was escalated and disease still remains under control of this treatment.

Key words: neuroendocrine tumor, octreotide, dosage

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G9–G11

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, supl. G, G9–G11
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynnego stanowią grupę nowotworów wywodzących się z komórek endokrynnych (DES, *diffuse endocrine system*) rozproszonych w całym organizmie. Ich wykrywalność stale wzrasta, między innymi dzięki postępowi w diagnostyce obrazowej i mikroskopowej. Około 70% stanowią guzy przewodu pokarmowego (GEP NET, *gastroenteropancreatic*

neuroendocrine tumours); 30% zmian występuje w innej lokalizacji (płuca, oskrzela, grasicca, tarczyca) [1]. Ponad połowa z nich zachowuje zdolność do produkcji, magazynowania i sekrecji peptydów, hormonów oraz cytokin. Mogą one powodować endokrynnopatie, najczęściej w formie zespołu rakowiaka. Mechanizm ten może być wykorzystywany w terapii za pomocą leczenia analogami somatostatyn, hamującymi zarówno objawy nowotworu, jak i jego proliferację [2].

Opis przypadku

W lipcu 2010 roku 56-letni mężczyzna bez istotnej przeszłości chorobowej i nałogów został przyjęty interwencyjnie na Oddział Chorób Wewnętrznych w Boleśławcu z powodu bólów brzucha, kruczenia, przelewania oraz pojawienia się żywoczerwonej krwi w stolcu. Wykonano badania obrazowe i endoskopowe. Rentgen klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej oraz gastroscopia nie wykazały klinicznie istotnych odchyleń. W kolonoskopii uwidoczono egzofityczną zmianę anatomiczną na wysokości 14–17 cm, obturującą 80% światła jelita; pobrano wycinki do badania histopatologicznego. W wyniku patomorfologicznym — *neoplasma epitheliale malignum* EMA (+) chromogranina (+++) Ki-67 < 1%; obraz morfologiczny odpowiada rakowiakowi (*carcinoid*) NET G1 według klasyfikacji WHO z 2010 roku. W badaniach laboratoryjnych bez odchyleń poza niewielką anemią (hemoglobina 13,5 mg%).

Chory został przekazany na lokalny Oddział Chirurgiczny, gdzie dodatkowo wykonano tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej. W obrazie TK wykazano policykliczne pogrubienie ściany bańki odbytnicy na odcinku 6 cm, zmiana naciekała powięzie i tkankę tłuszczową okołodbytniczą. Chorego skierowano do Oddziału Chirurgii Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Wykonano zabieg operacyjny przedniej amputacji odbytnicy, przebieg niepowikłany. W wyniku histopatologicznym z resekcji odnotowano guz średnicy 6 cm, zajęte 2 węzły z 9 zbadanych. Zabieg miał charakter radykalny (R0), potwierdzono charakter guza jako NET G1. Następnie pacjent pozostawał w obserwacji po leczeniu.

Ze względu na niejasny obraz TK w kontrolnym badaniu w marcu 2011 roku — podejrzenie zmian węzłowych w miednicy małej — w maju 2011 roku wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), które wykazało obecność pakietów patologicznych węzłów chłonnych wzdłuż naczyń biodrowych — do 2,3 cm średnicy. Badania laboratoryjne, w tym chromogranina A, pozostawały w zakresie wartości referencyjnych, chory nie zgłaszał objawów choroby, WHO PS 0. W lipcu 2011 roku pacjent był ponownie operowany na Oddziale Chirurgicznym Dolnośląskiego Centrum Onkologii — usunięto guz o średnicy 3 cm okolicy tętnicy biodrowej wspólnej; mikroskopowo — *carcinoid metastaticum in lymphonodulo*, przerastający torebkę i tkankę tłuszczową; chromogranina (+) synaptofizyna (+) Ki-67 5% (NET G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku).

Chory ponownie pozostawał w obserwacji onkologicznej. W listopadzie 2011 roku wykonano kontrolne badanie TK brzucha — w widocznym fragmencie śródpiersia stwierdzono miękkotkankowe zmiany metastazyjne do 1,8 cm oraz w przestrzeni zaotrzewnowej do 0,9 cm; nie uwidoczono wznowy w miednicy małej

ani też zmian w kościach czy narządach mięszzowych. Z uwagi na naturę procesu chorego skierowano na scyntyografię receptorów somatostatyny tektreotydem Tc99m — wykazano wzmożone gromadzenie radioznacznika w lewym węzle chłonnym pachwinowym, węzle okolicy aorty brzusznej, zmianie podopłucnowej szczytu płuca prawego, w płucu lewym, w węzłach chłonnych osierdziowych oraz szczytce lewego przewodu nosowego. Ze względu na zmiany wykryte w scyntygrafii potwierdzono je badaniami TK klatki piersiowej (zmiany do 1,8 cm) oraz MRI twarzoczaszki — zmiana o charakterze przerzutowym 1,4 cm, zlokalizowana pozagałkowo w oczodole lewym. W badaniu okulistycznym bez odchyleń. Chromogranina A pozostawała w normie, 10,8 mg/ml.

Od grudnia 2012 roku u pacjenta rozpoczęły się objawy choroby w postaci coraz bardziej nasilonych biegunk, do kilkunastu luźnych stolców na dobę. Ze względu na dominujące objawy neuroendokrynne zespołu rakowiaka zdecydowano o rozpoczęciu podawania oktreotydu LAR w dawce 20 mg/4 tygodnie; pacjent rozpoczął leczenie w styczniu 2012 roku. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, biegunki ograniczyły się do pojedynczych luźnych wypróżnień. Zdecydowano o zwiększeniu dawki oktreotydu LAR do 30 mg co 4 tygodnie w celu pełnej kontroli objawów. Niestety po zwiększeniu dawki nastąpiło nasilenie się biegunek. Tymczasem w kontrolnych badaniach TK z kwietnia 2013 roku zobrazowano regresję części zmian, m.in. w śródpiersiu, do 1,4 cm, w sumie w granicach stabilizacji według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST).

Powrócono do dawki 20 mg. Tolerancja leczenia była lepsza, biegunki znacznie mniejsze, jedynie pojedyncze luźniejsze stolce. Chory kontynuował leczenie wobec dobrej kontroli objawów oraz skutecznej kontroli choroby. Na podstawie kolejnej kontroli tomograficznej we wrześniu 2012 roku stwierdzono dalszą stabilizację choroby, wciąż z tendencją do regresji zmian w śródpiersiu (do 1,0 cm). Chromogranina A pozostawała w normie, stężenie hemoglobiny stabilne, 15,1 mg%, utrzymywała się niewielka leukocytoza — 11 tys. białych krwinek. Parametry wątrobowe pozostawały w normie.

W badaniach kontrolnych z lutego 2013 roku zaobserwowano progresję zmian w śródpiersiu o 25%; chory zaczął zgłaszać coraz gorszą kontrolę biegunek — do 10 stolców dziennie. Zdecydowano o próbie ponownego zwiększenia dawki oktreotydu LAR do 30 mg/4 tygodnie. Tolerancja leczenia tym razem była dobra, liczba luźnych stolców zmniejszyła się do 3 razy/dobę. Po 2 dawkach obserwowano niewielki spadek wartości chromograniny A do 7,53 mg/ml, po 2 kolejnych — do 2,08 mg/ml. Po 4 dawkach 30 mg biegunki ustąpiły całkowicie. W badaniach TK z czerwca 2013 roku ponownie stwierdzono stabilizację choroby, z tendencją do regresji

zmian rzędu 10% sumy największych wymiarów. Zdecydowano o kontynuacji leczenia.

Na ostatniej wizycie chory był w październiku 2014 roku — bez żadnych objawów choroby, w bardzo dobrym stanie ogólnym, WHO PS 0. Na podstawie badań obrazowych ponownie stwierdzono stabilizację choroby. Dalszy spadek wartości chromograniny A do 0,67 mg/ml. Z innych badań laboratoryjnych zwraca jedynie uwagę nieco podwyższona gamma-glutamylotransferaza (GGTP) ($1,7 \times$ norma) oraz utrzymująca się leukocytoza — 12 tys. białych krwinek. W związku z powyższym leczenie analogami somatostatyny jest u pacjenta kontynuowane w dotychczasowych dawkach.

Dyskusja

Guzy neuroendokrynnie zaliczane do „*hindgut*” wydają się mieć stosunkowo bardziej agresywny przebieg oraz częściej wykazywać większą złośliwość i ryzyko rozsiewu procesu. Zespół rakowiaka rzadko występuje w NET w tej lokalizacji. Pomimo potencjalnie niewielkiej agresywności histologicznej u opisywanego chorego taki właśnie był przebieg w tym przypadku. Najbardziej wartościowym badaniem umożliwiającym pełną ocenę zaawansowania choroby okazała się scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Wysoki wychwyty znacznika izotopowego w tym badaniu koresponduje z dobrą odpowiedzią na leczenie analogami somatostatyny [2–4].

W zależności od stadium rozwoju choroby pacjent wymagał innego dawkowania oktreotydu — początkowo większe dawki nie tylko nie były konieczne do kontroli choroby, ale też nie do końca dobrze tolerowane przez pacjenta. Wraz z powolnym rozwojem choroby odpowiednio większe dawkowanie pozwoliło na jej dalszą kontrolę, poprawiła się także tolerancja tych leków.

Podsumowanie

Oktreotydy okazał się lekiem dobrze kontrolującym objawy rakowiaka, dodatkowo wykazującym działanie antyproliferacyjne potwierdzone wynikami badań obrazowych i laboratoryjnych. Eskalacja dawki leku pozwoliła kontrolować progresję objawów rakowiaka występującą przy jego mniejszej dawce.

Piśmiennictwo

1. Jann H., Roll S., Couvelard A. i wsp. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117: 3332–3341.
2. Arnold R., Müller H., Schade-Brittinger C., Rinke A. Report from the PROMID Study Group. *JCO* 2009; 27: 4656–4663.
3. Ramage J.K., Ahmed A., Adrill J. i wsp. Guidelines for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *GUT* 2012; 61: 6–32.
4. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 418–443.