

Dorota Kaczmarska-Turek¹, Magdalena Pryć¹, Aneta Jańczyk¹,
Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska², Bartosz Cieślak³, Krzysztof Woźniak⁴, Tomasz Bednarczuk¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Zakład Patomorfologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wielomiesięczny czas wolny od progresji u chorej z uogólnionym nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego po leczeniu skojarzonym oktreotydem LAR i terapią izotopową

A long progression free survival time in a patient with metastatic neuroendocrine neoplasm of small intestine after treatment with long-acting octreotide and peptide receptor radionuclide therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Dorota Kaczmarska-Turek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel: +48 (22) 599 28 73
Faks: +48 (22) 599 19 75
e-mail: dorota.e.kaczmarska@gmail.com

STRESZCZENIE

Leczeniem farmakologicznym z wyboru w nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego przebiegających z objawami zespołu rakowiaka są długodziałające analogi somatostatyny, redukujące objawy aktywności hormonalnej guzów oraz mające działanie antyproliferacyjne. Według danych badania PROMID średni czas wolny od progresji podczas leczenia długodziałającym oktreotydem wynosi 14,3 miesiąca. Prezentowany przypadek dotyczy 46-letniej kobiety z rozpoznaniem początkowo rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), leczonym chemioterapią paliatywną (doksorubicyna, deksametazon, cyklofosfamid), a następnie z powodu powikłań hematologicznych pozostawionym w obserwacji. Ze względu na nietypowy przebieg HCC poddano weryfikacji badanie histopatologiczne, rozpoznając przerzut wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego (G1 wg WHO 2010). W wykonanych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET/CT) uwidoczniło zmianę w jelicie cienkim, mogącą odpowiadać ognisku pierwotnemu. Rozpoznano wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego w fazie uogólnienia przebiegający z objawami zespołu rakowiaka. Po zastosowanym leczeniu skojarzonym długodziałającym analogiem somatostatyny — oktreotydem LAR oraz terapią znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uzyskano poprawę sprawności chorej o 2 stopnie w skali ECOG/WHO oraz 26-miesięczną stabilizację choroby.

Słowa kluczowe: zespół rakowiaka, nowotwór neuroendokrynnny, rak wątrobowokomórkowy, analogi somatostatyny

ABSTRACT

Long-acting somatostatin analogs are considered as a first line of treatment in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms with symptoms of carcinoid syndrome, because of relief symptoms and antiproliferative effect. According to the results of PROMID study (*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*), median time to progression is 14.3 months during treatment with octreotide. In this case report we presented 46-year-old woman with primary diagnosis of hepatocellular carcinoma, treated with palliative chemotherapy (doxorubicin, dexamethasone, cyclophosphamide) with hematologic

side effects and after that in follow-up. Because of uncommon course of HCC, histopathology examination was reviewed. The new diagnosis was metastases of well-differentiated neuroendocrine tumor (G1 in WHO 2010 classification). During diagnostic imaging (computed tomography of chest and abdomen, Gallium-68-DOTA-TATE PET/CT) primary tumor in small intestine was found. The final diagnosis was well-differentiated neuroendocrine neoplasm of small intestine with distant metastasis and carcinoid syndrome. Improvement of general condition and 26 months stabilization of the disease was observed after concomitant treatment with long-acting octreotide and peptide receptor radionuclide therapy.

Key words: carcinoid syndrome, neuroendocrine neoplasm, hepatocellular carcinoma, somatostatin analogs

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G15–G19

Opis przypadku

Kobieta w wieku 46 lat z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowych (HCC, *hepatocellular carcinoma*) zgłosiła się do Poradni Chirurgicznej przy Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu powiększającego się obwodu brzucha i stwierdzanej w kolejnych badaniach obrazowych [tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej] progresji choroby trwającej od 6 lat.

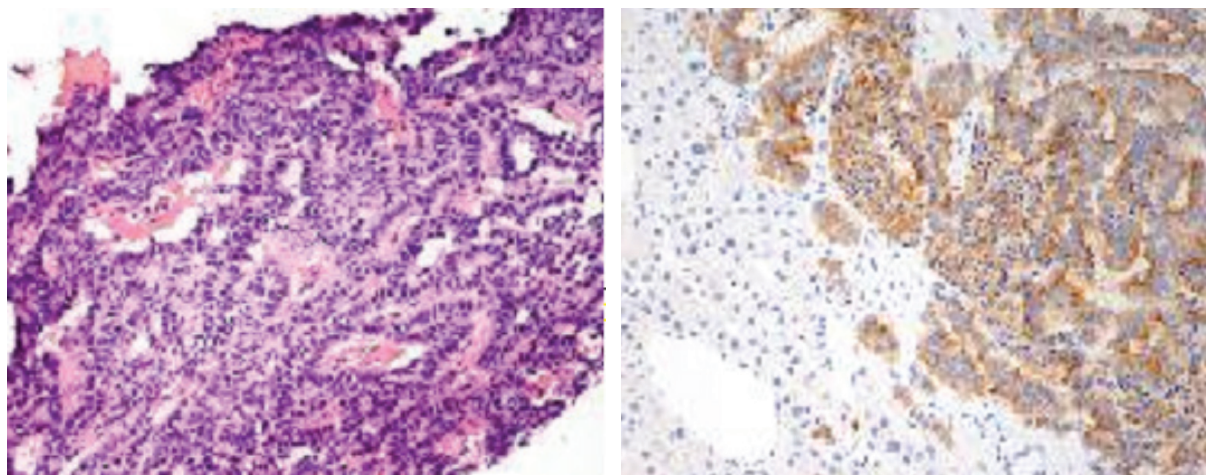
Z wywiadu wynikało, że w 2005 roku chora zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu dolegliwości bólowych w prawym podżebrzu. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczono liczne ogniska w wątrobie mogące odpowiadać zmianom przerzutowym. W TK jamy brzusznej potwierdzono obecność mnogich zmian w obrębie wątroby, wykazano ognisko o średnicy około 30 mm okolicy przymacicza prawego oraz 28-milimetrową zmianę na poziomie górnej części segmentu S1 kości krzyżowej po stronie lewej. W kwietniu 2005 roku wykonano laparotomię diagnostyczną z pobraniem wycinka z wątroby. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka wątrobowokomórkowego [*carcinoma hepatocellulare* G2, typ pseudogruczolowy, cytokeratyna (+ +)]. W okresie od 28 maja 2005 roku do 27 lipca 2005 roku chora otrzymała 3 kursy chemioterapii paliatywnej DCF (doksorybicyna, deksametazon, cyklofosfamid). Ze względu na powikłania hematologiczne leczenie przerwano i do 2011 roku pacjentka pozostawała pod obserwacją Poradni Onkologicznej. W kolejnych badaniach obrazowych jamy brzusznej (w latach 2005–2011) opisywano hepatomegalię z licznymi zmianami przerzutowymi w obu płatach wątroby. Obraz zmian na przestrzeni 6 lat ulegał stopniowej progresji.

Ze względu na pogorszenie stanu ogólnego i narastanie obwodu brzucha w czerwcu 2011 roku chora zgłosiła się do Poradni Chirurgicznej przy Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie wobec nietypowego dla HCC przebiegu choroby uznano za konieczne weryfikację rozpoznania. Po ponownej ocenie histopatologicznej fragmentu wątroby pobrane-

go w 2005 roku rozpoznano naciek wysokodojrzałego nowotworu neuroendokrynnego (NET G1 wg WHO 2010). Diagnozę potwierdzono barwieniami immunohistochemicznymi: CD56 (+), synaptofizyna i chromogranina A: słabo dodatnie, NSE (+/-), CKAE1/AE3 (+), HepPar1 (-), CK7 (-), CK19 (-), CD34 (-), TTF1 (-), CDX2 (-), CK20 (-), Ki-67 < 2%, aktywność mitotyczna < 2/10 HPF (ryc. 1). Zaproponowano, że jest to najprawdopodobniej zmiana przerzutowa.

W celu dalszej diagnostyki chorą przekazano do Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dane z wywiadu wskazywały, że objawy kliniczne występowały od 2005 roku pod postacią napadowego zaczerwienienia twarzy typu „*flash*” z uczuciem kołatania serca i wzmożoną potliwością. Dolegliwości pojawiały się kilka razy w tygodniu z towarzyszącą okresowo wodnistą biegunką z bólem/dyskomfortem w jamie brzusznej. Chora zgłaszała także postępujące osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłku i bóle kostno-stawowe. Ból w prawej okolicy podżebrzowej i znaczne powiększenie obwodu brzucha, wynikające z hepatomegalii, utrudniały chęć wykonywania codziennych czynności [wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 2], poruszanie się, schyłanie oraz leżenie na prawym boku. Objawy napadowe od 2005 roku nasilały się i w 2011 roku występowały do kilku razy w ciągu doby. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały teleangiektazje skóry twarzy i dekoltu, hepatomegalia (12 cm poniżej łuku żeberowego prawego), powiększenie obwodu brzucha (108 cm), skurczowy szmer nad sercem w punkcie Erba i na koniuszku serca. Wyniki badań biochemicznych przedstawiono w tabeli 1.

W celu ustalenia ogniska pierwotnego nowotworu wykonano TK klatki piersiowej i jamy brzusznej, w której uwidoczono owalną zmianę 16 × 4,5 mm w sąsiedztwie pętli jelitowej po stronie prawej, liczne zmiany węzłowe jamy brzusznej, w płucu prawym i wątrobie. W badaniu ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET/CT potwierdzono rozsiany proces neuroendokrynną z różną ekspresją receptorów somatostatynowych w opisywanych zmianach oraz ognisko pierwotne w pętli jelita krętego.



Rycina 1. Barwienie immunohistochemiczne hematoksyliną-eozyną (po lewej) i barwienie synaptofizyną (po prawej), powiększenie obiektu 20 ×

Tabela 1. Wyniki badań biochemicznych przed kwalifikacją do leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny

Markery nowotworowe	Wyniki	Zakresy referencyjne
Chromogranina A	33,87 ng/ml	0–94
beta-hCG	4,7 mjm./ml	< 5,0
5-HIAA (DZM)	3,2 mg/24 h	< 8,0
AFP	2,8 ng/ml	< 7,0
CEA	3,6 ng/ml	< 3,4
CA19.9	< 0,6 j./ml	< 39

hCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; 5-HIAA (DZM) — kwas 5-hydroksyindoloocetowy w dobowej zbiórce moczu; AFP — alfa-fetoproteina; CEA (*carcino-embryonic antigen*) — antygen rakowo- płodowy; CA19.9 (*carbohydrate antigen 19.9*) — antygen nowotworowy

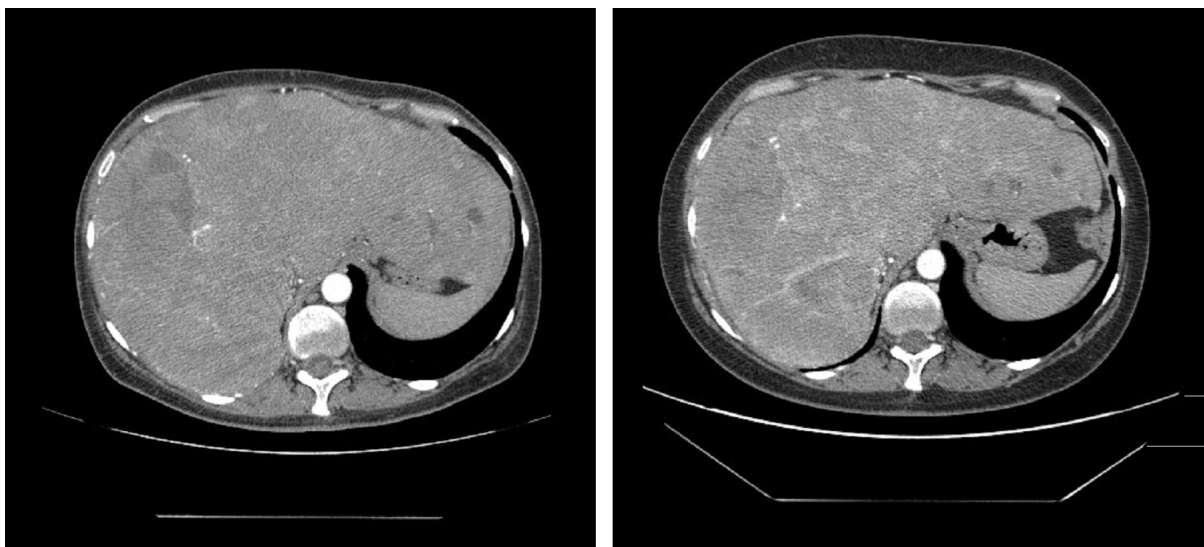
We wrześniu 2011 roku rozpoczęto leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR 30 mg *i.m.*) w iniekcjach co 4 tygodnie, uzyskując znaczną poprawę kliniczną. Wobec uogólnionego procesu nowotworowego i braku możliwości leczenia chirurgicznego podjęto decyzję o zastosowaniu terapii znakowanym izotopowo analogiem somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). W październiku 2011 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE o sumarycznej aktywności 400 mCi (26.10.2011–04.04.2012). Leczenie zimnym długodziałającym analogiem somatostatyny chora otrzymywała do listopada 2013 roku. Podczas terapii długodziałającym oktreotydem nie obserwowano znaczących klinicznie odchyleń w badaniach biochemicznych i działań niepożądanych leku. Uzyskano istotną poprawę stanu klinicznego chorej — ze stopnia sprawności ECOG 2 do ECOG 0 oraz zmniejszenie, a następnie całkowite ustąpienie objawów ogólnych choroby pod postacią napadów z zaczerwienieniem twarzy, kołatania serca, wzmożonej potliwości, biegunki i bólów brzucha. Dodatkowo w kontrolnych badaniach

obrazowych (KT jamy brzusznej, ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET/CT) w 2012 roku stwierdzono regresję zmian w wątrobie (ryc. 2).

Uzyskany w trakcie terapii skojarzonej długodziałającym analogiem somatostatyny oraz $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE czas wolny do progresji choroby wyniósł 26 miesięcy (09.2011–11.2013 r.). Następnie ze względu na progresję nowotworu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP-NEN, *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*) (^{68}Ga -DOTA-TATE-PET/CT z dn. 13.11.2013 r. — 2 nowe ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika w węzłach chłonnych szyi i klatki piersiowej oraz progresja zmian w wątrobie) pacjentka otrzymała chemioterapię według protokołu PE (cisplatyna, etopozyd), którą przerwano po pierwszym cyklu z powodu powikłań leczenia.

Dyskusja

Leczeniem farmakologicznym z wyboru w nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego



Rycina 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej przed (06.09.2011) i po (22.05.2012) leczeniu skojarzonym

przebiegających z objawami zespołu rakowiaka są długodziałające analogi somatostatyny, redukujące objawy aktywności hormonalnej guzów oraz mające działanie antyproliferacyjne [1, 2]. Według danych z badania PROMID (*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*) średni czas wolny od progresji podczas leczenia długodziałającym oktreotydem wynosi około 14,3 miesiąca. U chorych po resekcji ogniska pierwotnego oraz z 10-procentowym bądź mniejszym zajęciem wątroby przez zmiany przerzutowe czas do progresji był dłuższy i sięgał 29,4 miesiąca. W grupie chorych bez resekcji ogniska pierwotnego oraz z zajęciem wątroby powyżej 50% przez ogniska metastazyne średni czas do progresji wynosił odpowiednio 10,3 oraz 4,6 miesiąca [3].

Przedstawiony przypadek pacjentki z uogólnionym nowotworem neuroendokrynnym wykazał skuteczność skojarzonego leczenia objawowego i antyproliferacyjnego. Po zastosowaniu leczenia analogiem somatostatyny i PRRT u chorej, będącej w okresie progresji choroby przez 6-letni czas obserwacji, bez resekcji ogniska pierwotnego, z dużym zajęciem wątroby powyżej 50%, uzyskano istotną poprawę funkcjonowania i jakości życia oraz 26-miesięczną remisję choroby. Nie obserwowano znaczących klinicznie odchyleń w badaniach dodatkowych ani działań niepożądanych leczenia, pomimo stwierdzanych w wywiadzie powikłań hematologicznych po zastosowanej terapii.

Istotnym aspektem przedstawionej historii choroby były trudności diagnostyczne w rozpoznaniu nowotworu neuroendokrynnego [4, 5]. Ich przyczyną była skąpość materiału (bardzo drobny, częściowo uszkodzony wycinek wątroby) oraz niewykonanie barwień immu-

nohistochemicznych, które są konieczne do ustalenia prawidłowego rozpoznania. Morfologia HCC jest bardzo zróżnicowana, choć w większości przypadków komórki przypominają hepatocyty. Często jednak obraz nie jest jednoznaczny, może przypominać także nowotwory neuroendokrynnne. Dlatego konieczne jest określenie immunofenotypu guza. Na nowotwór neuroendokrynnny wskazują dodatnie odczyny na chromograninę, synaptofizynę, CD56. W przypadku HCC są one ujemne, dodatnie jest natomiast w około 90% HCC barwienie z HepPar1, negatywne w guzach neuroendokrynnnych. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym diagnostykę był nieznany punkt wyjścia nowotworu w momencie pierwszej diagnozy histopatologicznej — zmianę traktowano jako guz pierwotny wątroby.

Weryfikacja rozpoznania spowodowała poszerzenie diagnostyki, czego efektem było wykrycie nowotworu neuroendokrynnego jelita cienkiego, często przebiegającego w sposób utajony i trudnego do stwierdzenia w rutynowych analizach klinicznych. W badaniu PROMID wykazano, że analogi somatostatyny mają działanie antyproliferacyjne oraz wpływ na redukcję masy wysokozróżnicowanych guzów [3, 6]. W przedstawionym przypadku uzyskano dobry efekt kliniczny i radiologiczny po zastosowanym leczeniu systemowym. Poprawa i utrzymanie stopnia sprawności ECOG 0, mimo stwierdzenia po 26 miesiącach progresji choroby, umożliwiły chorej kwalifikację do dalszego leczenia onkologicznego.

Podsumowanie

Chora z nowotworem neuroendokrynnym w fazie uogólnienia, z opóźnionym właściwym rozpoznaniem,

z wywiadem powikłań hematologicznych po chemioterapii uzyskała wielomiesięczną remisję choroby oraz poprawę stanu ogólnego i jakości życia po leczeniu skojarzonym oktreotydem i terapią izotopową, mimo niekorzystnych czynników prognostycznych. Zaproponowany sposób terapii skojarzonej długodziałającym oktreotydem i PRRT u opisanej pacjentki okazał się dla niej bezpieczny i dobrze tolerowany.

Piśmiennictwo

1. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Management Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinol.* 2011; 95: 157–176.
2. Bolanowski M., Bendraczuk T., Bobek-Billewicz B. i wsp. Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 68–82.
3. Rinke A., Muller 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.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. i wsp. WHO Classification of Tumors of Digestive System, Fourth Edition. IARC Press, Lyon 2010.
5. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. i wsp. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 909–918.
6. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 2963–2970.