

Kazuistika nemocné s bronchogenním neuroendokrinním nádorem

Hana Honová

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

V kazuistice popisujeme průběh onemocnění 25leté nemocné s bronchogenním neuroendokrinním nádorem, který se klinicky projevoval Cushingovým syndromem. Léčba spočívala v chirurgickém odstranění nádoru a podávání analog somatostatinu, která byla indikována pro přetrvávající projevy endokrinní nadprodukce při prokázaném residuu onemocnění. Příznaky byly přibližně 3 roky kontrolovány systémovou léčbou. Po této době se onemocnění stalo rezistentním a bylo nutné indikovat bilaterální adrenalectomii. Nemocná je sice bez známek onemocnění, otázkou zůstává, jak dále léčit primární nádor.

Klíčová slova: neuroendokrinní nádory, analogy somatostatinu, léčebné možnosti.

Patient with neuroendocrine tumor of the lung

We describe case history of 25 years old woman with pulmonary form of neuroendocrine tumor. There was overproduction of ACTH (adrenocorticotrophic hormone) resulting in Cushing's syndrome. After the surgery we detected residual tumor in mediastinum with relapsing hormonal symptoms. Therefore we started the systemic treatment with somatostatin analogs. The disease became resistant after 3 years and therefore was the patient indicated for bilateral adrenalectomy. Despite of very good clinical outcome the primary tumor remains in mediastinum and the further treatment remains problematic.

Key words: neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, treatment options.

Onkologie 2012; 6(2): 104–106

Pacientka, ročník narození 1980, je v péči naší kliniky od roku 2006 pro základní diagnózu neuroendokrinního bronchogenního nádoru.

V anamnéze uvádí časté angíny a infekční mononukleózu ve školním věku, od 18 let má astma bronchiale a ve 25 letech se léčila pro nefrolitiázu.

Její nynější onemocnění se začalo projevovat ve 25 letech náhlým přibíráním na váze. Během 8 měsíců přibrala cca 10 kg. Domnívala se, že příčinou je změna stravovacích návyků. Pak ale v dalších 3 měsících ztloustla opět o 10 kg a navíc se objevily podkožní strie. S plně vyvinutým Cushingovým syndromem byla nakonec přijata na III. interní kliniku VFN, kde byla zjištěna nadprodukce ACTH a na oktreoscanu byl diagnostikován tumor středního plicního laloku vpravo. V dubnu 2006 byla provedena střední lobektomie vpravo s lymfadenektomií. Histologicky byl nádor popsán jako dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom, Ki 67: 1–2%, ve 3 uzlinách ze 6 byly metastázy téhož nádoru.

Za měsíc po výkonu byla přijata do dispenzární péče naší kliniky. Nemocná si stěžovala na únavu, záchvaty slabosti, objektivně byl přítomen cushingoidní habitus. Na kontrolním oktreoscanu byl zjištěn tumor mediastina s pozitivitou somatostatinových receptorů. Stav jsme uzavřeli jako časnou recidivu nebo residuum onemocnění s vyjádřenou nadprodukcí ACTH.

V srpnu 2006 zahájila léčbu analogem somatostatinových receptorů v dávce 60 mg 1x za

28 dní. Již po 3 měsících léčby jsme zaznamenali pozvolný ústup Cushingova syndromu. V lednu 2007, tj. po 5 měsících léčby, jsme provedli kontrolní oktreoscan, který byl negativní, ale na CT hrudníku byl popsán zvětšený thymus.

V červnu 2007 byla tedy provedena thymektomie s nálezem benigní hyperplazie, jiný tumor v mediastinu nezastižen.

Pacientka pak pokračovala v léčbě analogy somatostatinu ve stejné dávce až do ledna 2009. V té době se začaly objevovat příznaky Cushingova syndromu s nekontrolovatelným, přibíráním na váze a dalšími příznaky – strie, akné, mastivost vlasů, mykotické infekce, amenorhea, nemocná si stěžovala i na migrenózní stavy, flushe a pálení celého těla. Dávka analogy byla zvýšena na 90 mg. Když se po přechodném zlepšení příznaky objevily opět po 4 měsících léčby, podávali jsme dávku 120 mg v kratším intervalu, tj. po 3 týdnech. Stav se sice normalizoval, ale asi po 5 měsících, tj. v září 2009, nastala další recidiva. Jelikož již byly vyčerpány možnosti léčby analogy somatostatinu, rozhodli jsme se ve spolupráci s endokrinologií, že je indikována bilaterální adrenalectomie, které se pacientka podrobila v prosinci 2009.

Od té doby je nemocná pouze sledována na našem pracovišti a na endokrinologii III. interní kliniky VFN. Nemocná je ve velmi dobré kondici, dokonce stačila vystudovat 2 vysoké školy. Na oktreoscanu je ale opakovaně přítomno stacionární ložisko v oblasti mediastina. Tumor se

bohužel nezobrazuje na CT a z těchto důvodů byl další chirurgický výkon zamítnut pro vysoké riziko fibrózy a obtížné detekce léze. Proto jsme konzultovali možnost cíleného ozáření radionuklidů, které se vážou na receptory peptidových hormonů (PRRT – peptide receptor radionuclide therapy). Tato léčba je prováděna v zahraničí, ale podle konečného vyjádření není u této nemocné indikována, protože nádor nevychytává indiem značený pentreotid s dostatečnou intenzitou.

Diskuze

Neuroendokrinní nádory (NET – neuroendocrine tumours) se liší od epitelových nádorů histogeneticky i svým biologickým chováním. Určujícím znakem je hromadění a produkce hormonálně aktivních látek, které jsou často uvolňovány do oběhu. Tato hormonální nadprodukce pak vytváří klinický obraz s pestrou a pro klinika zavádějící symptomatologií. Přestože je dostupné široké spektrum diagnostických metod, tj. laboratorních i zobrazovacích, je správná diagnóza stanovena často s prodlevou 3–4 let od nástupu prvních příznaků. Z tohoto důvodu je 50–60% nemocných diagnostikováno až ve stadiu generalizace. Neuroendokrinní nádory se dostávají do popředí odborného zájmu také proto, že jejich incidence neustále stoupá. Za posledních 30 let se zvýšila o 500%, zatímco incidence ostatních malignit se příliš nemění. NET se nacházejí většinou v gastrointestinálním traktu, bronchogenní NET u nás tvoří asi 15%.

Všechny neuroendokrinní nádory mají maligní potenciál. Většina z nich se vyznačuje pomalým růstem a nemá klinické známky nadprodukce peptidových hormonů či jiných bioaktivních molekul. Průběh této formy onemocnění může být indolentní a diagnóza je stanovena náhodně při operaci či vyšetřování pro jiné onemocnění. Vzácností nejsou ani vysoce maligní formy, které jsou bohužel často rezistentní na terapii.

Naše nemocná má bronchogenní neuroendokrinní nádor s nízkou proliferací aktivitou, který se manifestoval poměrně vzácnou nadprodukcí ACTH. Diagnóza byla stanovena včas, ale chirurgický zákrok nebyl dostatečně radikální, recidiva v odstupu 4 týdnů od výkonu je méně pravděpodobná. Systémová léčba somatostatinovými analogy byla indikována k potlačení klinických příznaků onemocnění. Tato terapie je založena na skutečnosti, že většina dobře diferencovaných NET exprimuje na povrchu buněk vysokou hustotu somatostatinových receptorů (SSTR). Somatostatin je endogenní inhibitor uvolňování pituitárních a gastrointestinálních hormonů. Je mu připisován i efekt proapoptotický, antiproliferační a antiangiogenní. Analoga somatostatinu (okterotid, lanreotid) mají podstatně delší poločas než přirozený soma-

tostatin a navíc se vyrábějí v depotní formě, která umožňuje aplikaci 1x za 28 dní. Navázáním léku na receptory pak dochází k potlačení nežádoucí hormonální aktivity. Somatostatinová analoga mají navíc antiproliferační efekt, který je indikován jednak přímo navázáním na nádorovou buňku, ale také nepřímo inhibicí růstových faktorů. Při progresi onemocnění jsou pak další léčebné možnosti omezené. V systémové léčbě se uplatňuje interferon, biologická léčba i klasická chemoterapie. Velký význam má i částečné odstranění nádoru, které může rovněž zmírnit příznaky z endokrinní nadprodukce.

U nemocné jsme využili při recidivě Cushingova syndromu možnosti zvyšování dávek i zkracování intervalu mezi jednotlivými aplikacemi, nicméně s krátkodobým efektem. Bilaterální adrenalectomií jsme sice dosáhli velmi účinné léčby klinické manifestace, ale nádor perzistuje. Navíc nelze vyloučit jeho dediferenciaci v maligní formu.

Závěr

Kazuistika popisuje průběh vzácného onemocnění neuroendokrinním nádorem u mladé nemocné. Léčba vyžaduje úzkou spolupráci několika klinických i diagnostických oborů.

Zatím se bohužel nejedná o příběh se šťastným koncem. Pacientka je na prahu profesní kariéry, ráda by založila rodinu a my zatím nemáme možnosti, jak vyléčit primární nádor. Naším cílem je lokalizovat tumor nejenom pomocí oktreoscanu, ale i jinou diagnostickou metodou tak, aby mohla být znovu zvážena operace nebo cílené ozáření.

Literatura

1. Yao JC, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *ANN Oncol* 2008; 19(Suppl. 2): 104–105.
3. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, et al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 65(9): 1883–1890.

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2012

MUDr. Hana Honová

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
hana.honova@vfn.cz
