

Neuroendokrin daganat májmetasztázisainak teljes és tartós remissziója szomatostatinanalóg-kezelés hatására

Raizer György oh.¹ ■ Igaz Péter dr.¹ ■ Pregon István dr.¹
Dabasi Gabriella dr.² ■ Rácz Károly dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,
²Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A szomatostatinanalóg-kezelés a neuroendokrin daganatok terápiájának egyik sarokköve. A hormontermelés gátlásában hatékonysága jól ismert, de újabb adatok a daganatnövekedést gátló hatását is alátámasztják. A szerzők májjáttétet adó 1-es típusú gyomor neuroendokrin daganatban szenvedő nő kórtörténetét ismertetik, akinél a szomatostatinanalóg-kezelés két éven belül mind a gyomorfolysomat, mind a májjáttétek teljes regresszióját váltotta ki. Az eset felhívja a figyelmet arra, hogy a szomatostatinanalóg-kezelés nemcsak a hormonális tünetek, hanem a daganat növekedésének gátlásában is eredménnyel alkalmazható. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 407–410.

Kulcsszavak: gyomor, neuroendokrin daganat, karcinoid, szomatostatinanalóg, regresszió

Complete and sustained remission of neuroendocrine tumor-associated liver metastases during somatostatin analogue treatment

Somatostatin analogues represent a major treatment modality in the therapy of neuroendocrine tumors. Their efficacy is well documented in the inhibition of hormone secretion; however, novel data seem to underline their effectiveness in tumor regression, as well. In this report authors present a case of type 1 neuroendocrine tumors of the stomach associated with liver metastases. Somatostatin analogue treatment resulted in a complete regression of the primary tumor and the metastases within two years. This case draws attention on the importance of somatostatin analogue treatment not only in the control of hormonal symptoms but also in the inhibition of tumor growth. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 407–410.

Keywords: stomach, neuroendocrine tumor, carcinoid, somatostatin analogue, regression

(Beérkezett: 2011. január 23.; elfogadva: 2011. február 3.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A gyomor neuroendokrin daganatait négy csoportba osztjuk. Leggyakoribb az 1-es típus, amely az összes eset 70–80%-át teszi ki [1]. Ebben a típusban a corpus és a fundus apró, multiplex poliposus laesiói figyelhetők meg, amelyek krónikus autoimmun gastritisszel társulnak. Áttét az esetek kevesebb mint 10%-ában alakul ki.

A betegség prognózisa jó, az 5 és 10 éves túlélés nem tér el az átlagnépességétől [2].

A 2-es típus szintén multiplex laesiók formájában jelentkezik, gastrinomával (Zollinger–Ellison-szindrómával) társult 1-es típusú multiplex endokrin neoplasia szindróma (MEN-1-szindróma) kapcsán alakul ki [3, 4,

5, 6]. Gyakorisága a gyomor neuroendokrin tumorai között 5–6%, metasztázisokat az esetek 30%-ában figyeltek meg [1]. Az 5 éves túlélés 60–75% [4], azonban fontos szem előtt tartani, hogy ez a típusú neuroendokrin daganat a MEN-1-szindróma klinikai manifesztációjának nem a kezdetén, hanem többéves vagy akár évtizedes fennállása után jelentkezik [1].

Az esetek 14–25%-át [7] képviselő 3-as típusban a gyomor szoliter laesiója alakul ki, amelynek nincs speciális lokalizációja. Sporadikus megjelenésű, nem társul más betegségekkel. Nyirokcsomó- és májjáttétek az esetek 50–100%-ában alakulnak ki [1], és az 5 éves túlélés 50% alatt marad [4, 7].

A 4-es típus a gyomor rosszul differenciált neuroendokrin carcinomájának felel meg. Ritka, sporadikus megbetegedés (a gyomor neuroendokrin tumorainak 6–8%-a), amely a 3-as típushoz hasonlóan klinikai szindrómákkal nem mutat összefüggést [1]. A daganatot többnyire előrehaladott stádiumban fedezik fel, amikor már áttétek is jelen vannak, ezért a diagnózis idején a betegség prognózisa rossz, a betegek fele egy éven belül meghal [1, 8, 9].

Carcinoidszindróma a gyomor 1-es típusú neuroendokrin daganatánál nem fordul elő, és a többi típusban is csak elvétve – többnyire májjáttétek kialakulása- kor – jelentkezik [1, 4, 10].

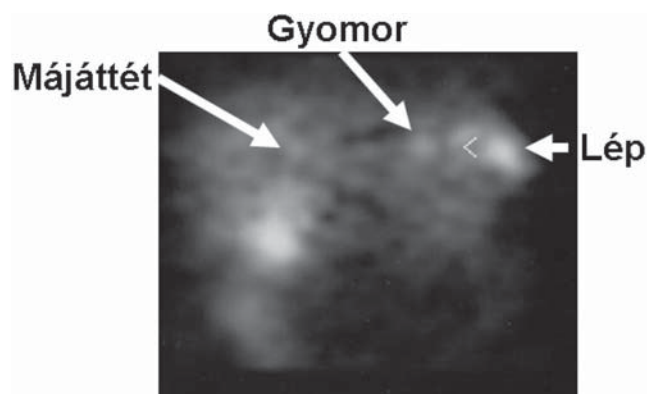
Hypergastrinaemia az 1-es és 2-es típusban figyelhető meg, a 3-as és 4-es típusban nem [1]. A fokozott gasztrintermelés az enterokromaffinszerű (ECL) sejtek hyperplasiáját és a kromogranin-A (CgA) szérumszintjének növekedését vonja maga után. A diagnózis fontos része a szérum CgA-koncentrációjának meghatározása, sőt, növekedésének mértéke a daganattömeggel is összefügg. A CgA plazmaszintjének nyomon követése a kezelt betegek ellenőrzésének legjobb biokémiai módszere [11]. Fontos azonban, hogy a CgA szintjét több gyógyszer emeli, amelyek közül legfontosabbak a protonpumpagátlók [12]. Protonpumpagátló szedése esetén a CgA mérése nem megbízható, csak a gyógyszer legalább 1 hetes kihagyását követően [12].

A gyomor neuroendokrin daganatainak kezelésében elsődleges a sebészi, illetve endoszkópos eltávolítás [13, 14]. Kezelésükben a daganat típusa, differenciáltsági foka meghatározó jelentőségű. A gyógyszeres kezelésben – a hormontermelés és egyes esetekben a daganatok növekedésének gátlása révén – alapvető fontosságúak a szomatostatinalógok [15, 16, 17].

Az alábbiakban ismertetett esetben a gyomor 1-es típusú neuroendokrin daganatának májmetasztázisa szomatostatinalóg-kezelés hatására teljes mértékben regrediált.

Esetismertetés

A jelenleg 61 éves nőbeteg kivizsgálása 2005-ben kezdődött a máj jobb lebenyében, a 7-es szegmentumban egymás mellett észlelt két 1,5 cm-es gócos laesio miatt.



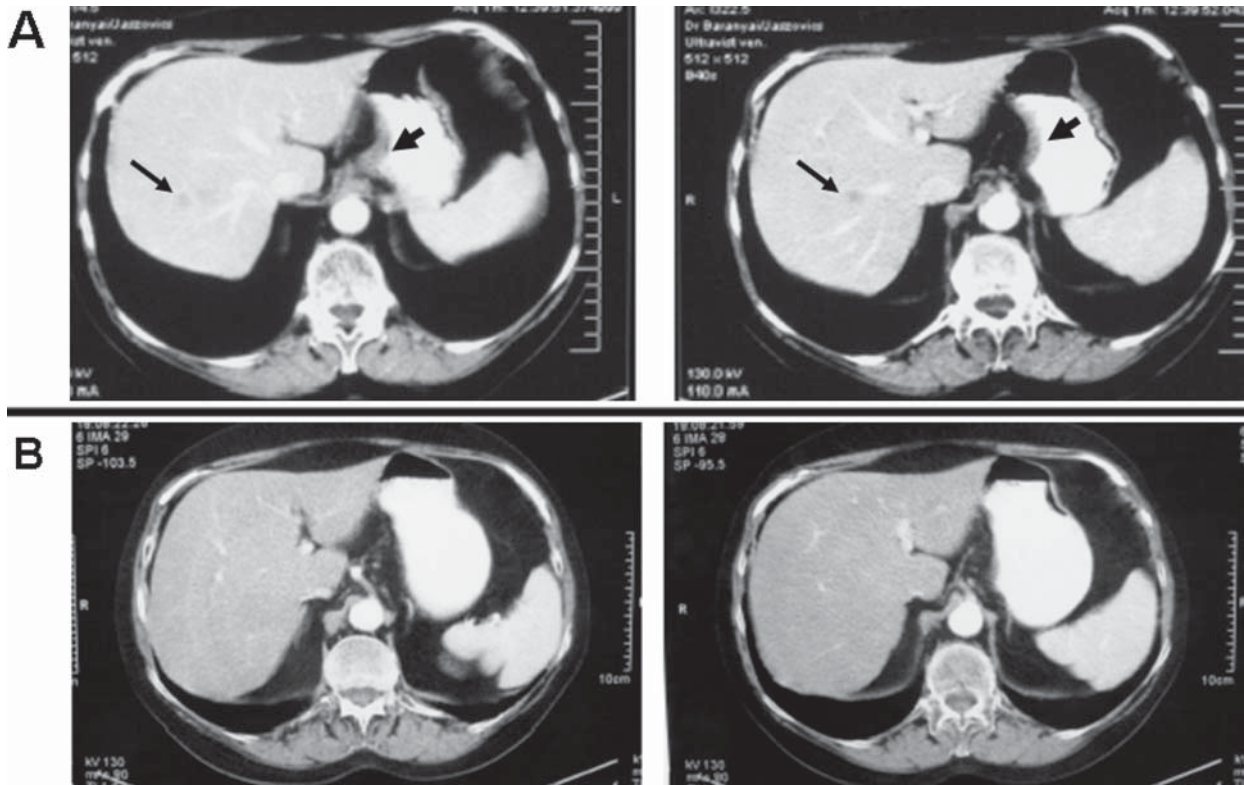
1. ábra | Octreoscan-SPECT képe a diagnózis felállításakor. A coronalis metszetképen a nyilak a gyomordaganatot és a májjáttéteket, valamint a fiziológiai szervezést mutatják

Anamnéziséből kiemelendő, hogy több mint 40 éve súlyos rheumatoid arthritis miatt gondolják, és ennek kapcsán számos alkalommal műtötték (arthroplastica, arthrodesis, synovectomiák). A rheumatoid arthritis miatt évtizedeken át szteroid- és időszakosan metotrexát-kezelésben részesült. 25 éve anaemia perniciosa miatt is kezelték. 1999-ben pleuritise volt, amelynek szövődményeként pneumothorax, majd az antibiotikus kezelés nyomán pseudomembranosus colitis alakult ki. 1999-ben discushernia, 2000-ben a jobb szem cataractája okán történt műtét.

2000-ben nagyfokú anaemia miatt vizsgálták a beteget; ennek során okkult gastrointestinalis vérzést, illetve erozív gastritist vélelmeztek; de a diagnózisban akkor további előrelépés nem történt. 2005-ben rutin hasi ultrahangvizsgálattal a májban térfoglaló folyamat gyanúját keltő elváltozásokat találtak. Az ekkor elvégzett gasztroszkópia során a gyomor többszörös polipoid laesióját írták le. A polypusokból vett minták immunhisztokémiai vizsgálata során citokeratin- és kromogranin-A-expressziót észleltek, ugyanakkor polimorfíát, mitotikus aktivitást és érinváziót nem lehetett megfigyelni. Ezzel egy időben a kromogranin-A szérumszintje a normális érték (19,4–98,1 ng/dl) többszöröse, 336,8 ng/dl volt, és az 5-HIAA is emelkedést mutatott (13 mg/24 h, normális tartomány: 2–6 mg/24 h). Mindezek neuroendokrin tumor jelenlétére utaltak. Carcinoidszindróma tüneteit nem észleltük.

A májelváltozásokból – nehezen hozzáférhető voltuk miatt – nem lehetett biopsziás mintát nyerni, viszont szomatostatinalóg-szcintigráfiával (Octreoscan vizsgálat) a gyomor falában és a májban is számos helyen a radiofarmakont erősen halmozó képletek váltak láthatóvá (1. ábra). Mindezek alapján a gyomor metasztázisú neuroendokrin daganatának diagnózisát állítottuk fel.

Sebészeti konzílium a kockázat-hason arányának mérlegelése alapján a kiterjesztett műtétet (gastrectomia és májresekción) nem javasolta. Szóba jött a



2. ábra | A gyomorfolysomat és a májáltétek CT-képei a betegség diagnózisakor és 7 hónapos szomatostatintkezelést követően. A nyilak a gyomor és a máj eltéréseit mutatják

^{90}Y -DOTATOC-kezelés is, azonban a beteg ehhez nem járult hozzá.

2005 decemberében szomatostatinanalog octreotid szubkután adását kezdtük ($3 \times 200 \mu\text{g}/\text{nap}$), majd a kezelést intramuscularisan tartós hatású depókészítménnyel (LAR) folytattuk ($20 \text{ mg}/\text{hó}$).

Hét hónapos kezelést követően ocreotidszcintigráfiával körjelző értékű aktivitásfelvétel már nem volt kimutatható, az elvégzett CT-vizsgálat pedig a májváltozások regresszióját igazolta (2. ábra). A megismételt gasztroszkópia eredménye negatív volt; a biopsziás mintában elszórta CgA-pozitivitást mutató sejtek ábrázolódtak. A kezelés 14. hónapjára – a képkalkotók eredményével összhangban – a szérumban CgA-szintje normális tartományba került ($44,3 \text{ ng}/\text{ml}$). 18 hónap elteltével az újabb gasztroszkópia során erősen atrofias gyomornyálkahártya volt látható, de a biopsziás mintában neuroendokrin sejtek nem voltak jelen. Ekkor már az 5-HIAA szérumszintje is a normális tartományba esett ($4,1 \text{ mg}/24 \text{ h}$). A szomatostatinanalog-kezelés megkezdése után két évvel végzett ellenőrző gasztroszkópia daganatra utaló eltérést nem írt le.

2009-ben a jobb emlőben rosszindulatú daganat igazolódott, ezt követően mastectomia történt. Posztoperatív kemo- és radioterápiát követően a beteg azóta is panaszmentes, recidíva, áttét nem alakult ki.

A 2010 nyarán – öt évvel a kezelés megkezdése után – hasi CT-vizsgálatot végeztek, amely a májmetasztázisok teljes regresszióját igazolta. Betegünket 2010 decem-

berében akut pancreatitis miatt hospitalizálták. A has ultrahang- és MR-vizsgálata során tumorra utaló jelet nem találtak.

Betegünk CgA-szintjét a diagnózis felállítása óta figyelemmel kísértük; az első kontrollvizsgálat óta eltelt négy év során ez $44,3$ – $83,2 \text{ ng}/\text{ml}$ között változott (a mérések átlaga $60,9 \text{ ng}/\text{ml}$), azaz mindvégig a normális tartományban maradt.

A szomatostatinanalog-kezelés hatására tehát betegünk neuroendokrin gyomordaganata, illetve annak májáltétei is teljesen visszafejlődtek, és a regresszió tartósan bizonyult. Recidívára öt év eltelté után sem utal semmi. A beteg folyamatosan octreotid-LAR kezelés alatt áll.

Megbeszélés

A bemutatott eset több szempontból is figyelemre méltó. A gyomor krónikus atrofias gastritisszel társult I-es típusú neuroendokrin daganata esetén az áttétek ritkák, az esetek kevesebb mint 10% -ában figyelhetők meg [1], de betegünk májában képkalkotó vizsgálatokkal két metasztatikus gócot is találtunk.

A rosszindulatú gyomor-máj elváltozások mellett évekkel később emlőrák is kialakult. Metotrexáttal tartósan kezelt rheumatoid arthritises betegeknél egyes adatok szerint megnőhet a daganatok kialakulásának a kockázata [18, 19]; neuroendokrin daganatokkal való összefüggést azonban még nem írtak le. Korábbi kuta-

tások alapján az is felmerült, hogy neuroendokrin daganatos betegekben második daganat gyakrabban alakul ki, azonban ezt a megfigyelést későbbi vizsgálatok nem erősítették meg [20].

A kromogranin-A a neuroendokrin daganatok általános tumormarkere, mérését széles körben alkalmazzák e betegség diagnosztikájában. A CgA és a gasztrin értéke számos tanulmány szerint párhuzamosan változik [21, 22]. Esetünkben a CgA értéke a szomatostatinalóg-kezeléssel és a daganat regressziójával párhuzamosan normalizálódott, ami azt jelzi, hogy nemcsak a kórismézésben, hanem a daganat követésében is jól alkalmazható markerről van szó.

A szomatostatinalógok hatékonyan szorítják vissza a neuroendokrin tumorok hormontermelését, és újabb adatok szerint e daganatok növekedésének gátlására, a betegség stabilizálására is alkalmasak. A 2009-ben megjelent PROMID tanulmány [23] középbélből kiinduló jól differenciált metasztitikus neuroendokrin daganatok esetében igazolta az octreotid-LAR hatékonyságát a progressziómentes időszak megnyújtásában. A hormonálisan aktív és inaktív daganatok között az alkalmazott octreotid hatásában nem volt különbség [23].

A szomatostatinalógra bekövetkező teljes és tartós remisszió mindazonáltal ritkaságszámba megy. Esetünk példaként szolgál arra, hogy a szomatostatinalóg-kezelés carcinoidszindrómával nem társult neuroendokrin gyomordaganat esetén is hatásos lehet, és ezért a gyomor szövettanilag igazolt neuroendokrin daganatainál javasolt a terápiába való bevezetése.

Irodalom

- [1] Scherübl, H., Faiss, S., Jaln, H. U. és mtsai: (Neuro-)Endokrine Tumoren des Magens sind auf dem Vormarsch: Gute Prognose bei frühem nachweis. Dtsch. Med. Wochenschr., 2009, 134, 1529–1534.
- [2] Broch, K., Abrén, B., Ahlman, H. és mtsai: Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann. Surg., 2005, 242, 64–73.
- [3] Berna, M. J., Annibale, B., Marignani, M. és mtsai: A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger–Ellison syndrome: identification of risk factors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93, 1582–1591.
- [4] Hou, W., Schubert, M. L.: Treatment of gastric carcinoids. Curr. Treat. Options Gastroenterol., 2007, 10, 123–133.
- [5] Norton, J. A., Melcher, M. L., Gibril, F. és mtsai: Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger–Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. Surgery, 2004, 136, 1267–1274.
- [6] Burkitt, M. D., Pritchard, D. M.: Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 24, 1305–1320.
- [7] Ruszniewski, P., Delle Fave, G., Cadiot, G. és mtsai: Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. Neuroendocrinology, 2006, 84, 158–164.
- [8] Modlin, I. M., Lye, K. D., Kidd, M.: A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? Am. J. Gastroenterol., 2004, 99, 23–32.
- [9] Modlin, I. M., Oberg, K., Chung, D. C. és mtsai: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol., 2008, 9, 61–72.
- [10] Ito, T., Tanaka, M., Sasano, H. és mtsai: Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J. Gastroenterol., 2007, 42, 497–500.
- [11] Igaz P., Rácz K., Tulassay Zs.: Hatékony somatostatin analóg kezelés hormonálisan inaktív carcinoid daganatos betegben: a szérum chromogranin A alkalmazása a klinikai követés során. Orv. Hetil., 2007, 148, 2343–2246.
- [12] Igaz, P., Müllner, K., Hargitai, B. és mtsai: Marked chromogranin A elevation in a patient with bilateral adrenal incidentalomas, and its rapid normalization after discontinuation of proton pump inhibitor therapy. Clin. Endocrinol., 2007, 67, 805–806.
- [13] Modlin, I. M., Latich, I., Kidd, M. és mtsai: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, 4, 526–547.
- [14] Appetecchia, M., Baldelli, R.: Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. J. Exp. Clin. Cancer Res., 2010, 29, 19–30.
- [15] Igaz P., Rácz K., Tulassay Zs.: Az emésztőrendszeri carcinoid daganatok gyógyszeres kezelésének lehetőségei. Magy. Belorv. Arch., 2008, 61, 379–383.
- [16] Prónai L., Rácz K., Tulassay Zs.: Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai. Orv. Hetil., 2002, 143, 1081–1086.
- [17] Tóth M., Prónai L., Németh A. M. és mtsai: Carcinoid daganatok. Orv. Hetil., 2002, 143, 1087–1092.
- [18] Buchbinder, R., Barber, M., Heuzenroeder, L. és mtsai: Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Arthritis Rheum., 2008, 59, 794–799.
- [19] Hemminki, K., Li, X., Sundquist, K. és mtsai: Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. Rheumatology, 2008, 47, 698–701.
- [20] Westergaard, T., Frisch, M., Melbye, M.: Carcinoid tumors in Denmark 1978–1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. Cancer, 1995, 76, 106–109.
- [21] Sagar, M., Bertilsson, L., Stridsberg, M. és mtsai: Omeprazole and CYP2C19 polymorphism: effects of long term treatment on serum gastrin, pepsinogen I, and chromogranin A in patients with acid related disorders. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, 1495–1502.
- [22] Sanduleanu, S., Stridsberg, M., Jonkers, D. és mtsai: Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case control study. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 145–153.
- [23] Rinke, A., Müller, H.-H., Schade-Brittinger, C. és mtsai: 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.

(Igaz Péter dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: igapet@bel2.sote.hu)