

NEUROENDOCRINE TUMORS

N

ROČNÍK 9

E

ČÍSLO 1

W

2024

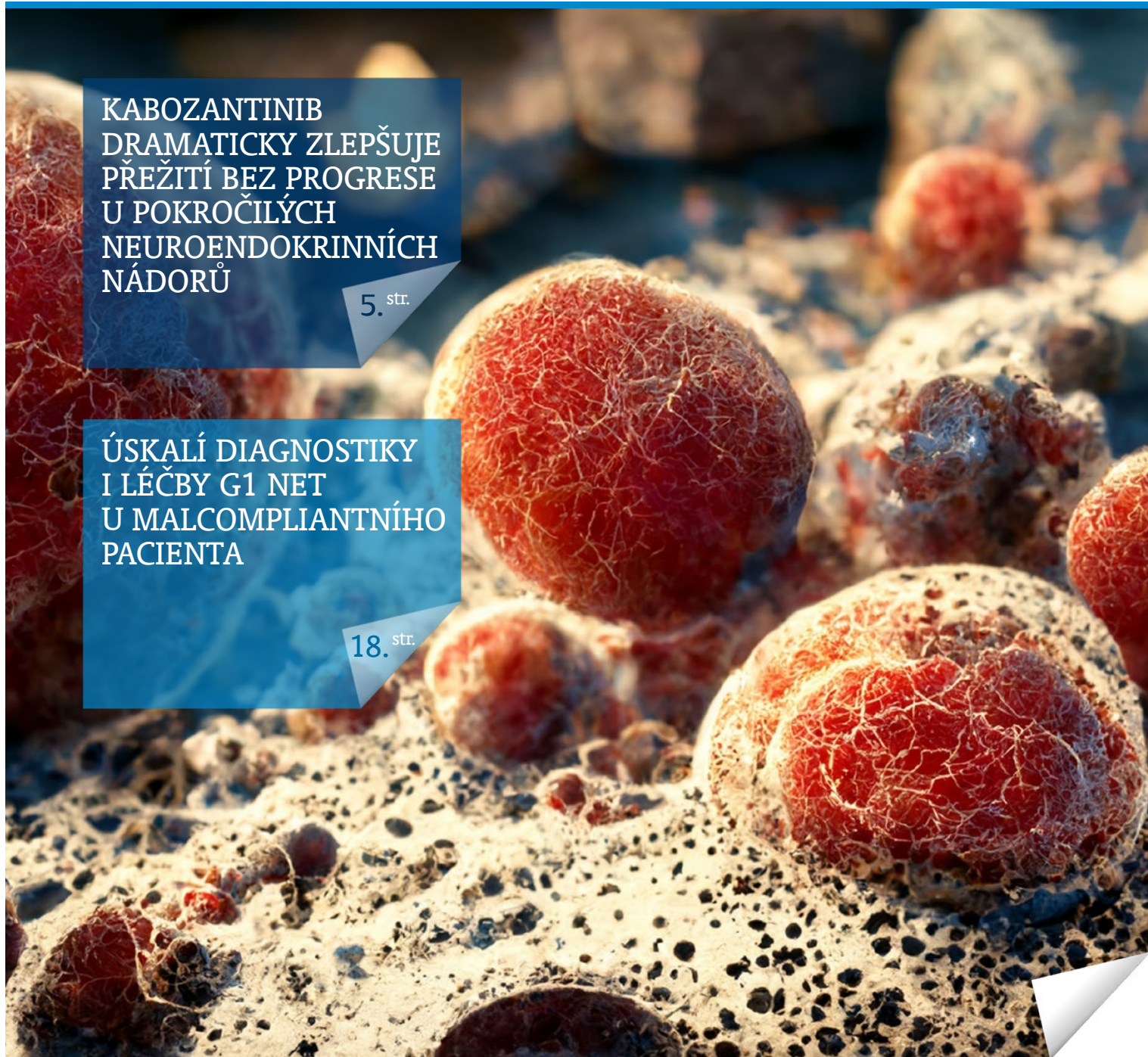
S

KABOZANTINIB
DRAMATICKY ZLEPŠUJE
PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE
U POKROČILÝCH
NEUROENDOKRINNÍCH
NÁDORŮ

5. str.

ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY
I LÉČBY G1 NET
U MALCOMPLIANTNÍHO
PACIENTA

18. str.



Neuroendocrine Tumors News

Editorial	
Eva Sedláčková	4
Kabozantinib dramaticky zlepšuje přežití bez progresu u pokročilých neuroendokrinních nádorů – zpráva z kongresu	
Beatrix Bencsiková	5
Karcinoidová nemoc srdce u pacienta s metastatickým neuroendokrinním tumorem v oblasti gastrointestinálního traktu	
Kateřina Licková, Renata Soumarová, Martin Michna	10
Benefit léčby lanreotidem u pacienta s metastatickým NET	
Zdeněk Linke	15
Úskalí diagnostiky i léčby G1 NET u malcompliantního pacienta	
Tereza Hrabčáková	18
Eskalace dávky lanreotidu u pacienta s progredujícím midgut NET	
Lenka Ostrážková	21

Tiráž

Neuroendocrine Tumors NEWS



Nakladatelství a vydavatelství: We Make Media, s. r. o. | Jednatelka: MUDr. Ivana Kaderková

Adresa: Italská 1583/24, 120 00 Praha 2, Česká republika | IČ: 27656624

Tel.: +420 778 476 475 | E-mail: info@wemakemedia.cz | Web: www.wemakemedia.cz | Elektronická verze dostupná na: www.worldmednet.cz

Předseda redakční rady: MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D. | Členové redakční rady: MUDr. Jaroslava Barkmanová, MUDr. Eva Sedláčková, MBA, MUDr. Hana Šifnerová, Ph.D. | Odpovědná redaktorka: PhDr. Jana Vytlačilová, j.vytlacilova@wemakemedia.cz

Jazykové redaktorky: PhDr. Alena Palčová, Mgr. Petra Schmidová | Zlom a grafická úprava: We Make Media, s. r. o.

Jakékoliv kopírování či šíření celého obsahu nebo části tohoto časopisu, ať již v tištěné, či elektronické podobě, je bez výslovného souhlasu vydavatele přísně zakázáno. | Vychází 2× ročně | 9. ročník | ISSN (tisk): 2533-5227, ISSN (on-line): 2694-7374
Registrováno pod evidenčním číslem MK ČR E 22702.

Vážení a milí čtenáři,

ve dnech 13.–15. března tohoto roku se konala již 21. konference Evropské společnosti pro neuroendokrinní nádory (ENETS). Byla už druhým rokem ve Vídni a z ČR se ji účastnilo 8 lékařů prezenčně a 2 virtuálně. Nesla se ve slavnostním duchu 20. výročí založení organizace. Kořeny ENETS sahají až do roku 1995, kdy byla založena organizace ENET, převážně gastroenterologická, ta se postupně rozrůstala o další odbornosti, až byla v březnu 2004 změněna na ENETS. První mítink společnosti se konal téhož roku v Budapešti. Čeští lékaři se k organizaci připojili v roce 2006, kdy se konference konala v Praze.

ENETS na poli neuroendokrinních nádorů za 20 let vykonal spoustu užitečné práce. Kromě každoročních konferencí pořádá kurzy, vzdělávací webináře, pravidelně vydává a aktualizuje guidelines pro jednotlivé typy nádorů, ale např. i pro karcinoidový syndrom nebo karcinoidovou srdeční nemoc. Specializovaným pracovištím uděluje za přísných podmínek i titul Center of Excellence, na který bohužel žádné z našich pracovišť pro nízký počet nemocných vzhledem k populaci ČR a incidenci nádorů nemůže dosáhnout. Webové stránky ENETS umožňují členům přístup k záznamům z konferencí několik let nazpátek.

Za 20 let „otcové zakladatelé“ poněkud zestárli, někteří již nejsou mezi námi. Naštěstí profesní život lékaře může být daleko delší než v jiných oborech, a tak je milé setkávat se opakovaně se známými tvářemi, které živě diskutují o nejmodernějších přístupech k léčbě. Zároveň však roste a sílí mladá generace pokračovatelů v rámci projektu NextGEN z roku 2019. Zajímavý je i přístup ENETS k ženám. V roce 2021 v rámci ENETS vznikla skupina WIN (Women in NET), podporující spolupráci žen v oboru. Nejsem vůbec zastánkyní genderové rovnosti za každou cenu, ale jistě není náhodou, že třemi posledními předsedkyněmi ENETS jsou ženy: Marianne Ellen Pavel z Německa, Eva Tiensu Janson ze Švédska a od letošního roku Rocio Garcia-Carbonero ze Španělska.

Z odborného hlediska nastínila letošní konference více otázek než odpovědí. Jedním z témat byla např. problema-



MUDr. Eva Sedláčková, MBA

tika protinádorové vakcinace, terapie tumor infiltrujícími lymfocyty, CAR T lymfocyty, bispecifickými protilátkami. Ve stadiu vývoje jsou i nová somatostatinová analoga, např. v perorální formě, nebo naopak injekční. Ta umožňují tříměsíční podávání. Čekáme na definitivní výsledky četných studií s TKI samostatně i v kombinacích, které ovlivní sekvenci linií v budoucích guidelines. Do stále přednějších linií terapie se dostává PRRT, která nabízí rovněž další možnosti rozvoje: volbu vhodného radioizotopu (beta vs. alfa zářiče), vhodného nosiče (agonisté vs. antagonisté SSR), možnosti potenciace PRRT (chemoterapie, everolimus, PARP inhibitory) a v neposlední řadě i nových cílových struktur (u-PAR receptory). U genetických syndromů, jako jsou VHL a MEN 1–5, je zdůrazňováno včasné genetické testování a vyšetření specifických proteinů. U hůře diferencovaných nádorů je vhodné NGS.

Zkušení čeští onkologové se s vámi v tomto čísle opět podělí o své osobní zkušenosti. Příjemné čtení přeje

MUDr. Eva Sedláčková, MBA

Onkologická klinika VFN v Praze a 1. LF UK
e-mail: Eva.Sedlackova@vfn.cz

Kabozantinib dramaticky zlepšuje přežití bez progresu u pokročilých neuroendokrinních nádorů – zpráva z kongresu

† Beatrix Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Inhibitory dráhy VEGF jsou efektivní v léčbě NET. Kabozantinib (CABO) je multikinázový inhibitor VEGFR, c-MET, AXL a RET. Prokázal léčebný přínos u dříve léčených pacientů s pokročilým extrapankreatickým NET (epNET) nebo pankreatickým NET (pNET).

Ačkoli bylo v posledních letech dosaženo pokroku v léčbě, nadále existuje potřeba nové a účinnější terapie pro pacienty s pokročilými neuroendokrinními nádory. Možnosti léčby pacientů s pokročilým NET zahrnují analoga somatostatinu (SSA), cílenou terapii, ^{177}Lu -DOTA-TATE (PRRT) nebo chemoterapii.

Podrobné výsledky klinické studie CABINET, klíčové studie fáze III hodnotící kabozantinib ve srovnání s placebem u dvou kohort pacientů s dříve léčenými neuroendokrinními nádory: jedné kohorty pacientů s pokročilými neuroendokrinními tumory pankreatu (pNET) a druhé kohorty pa-

cientů s pokročilými extrapankreatickými NET (epNET), byly prezentovány na ESMO 2023.

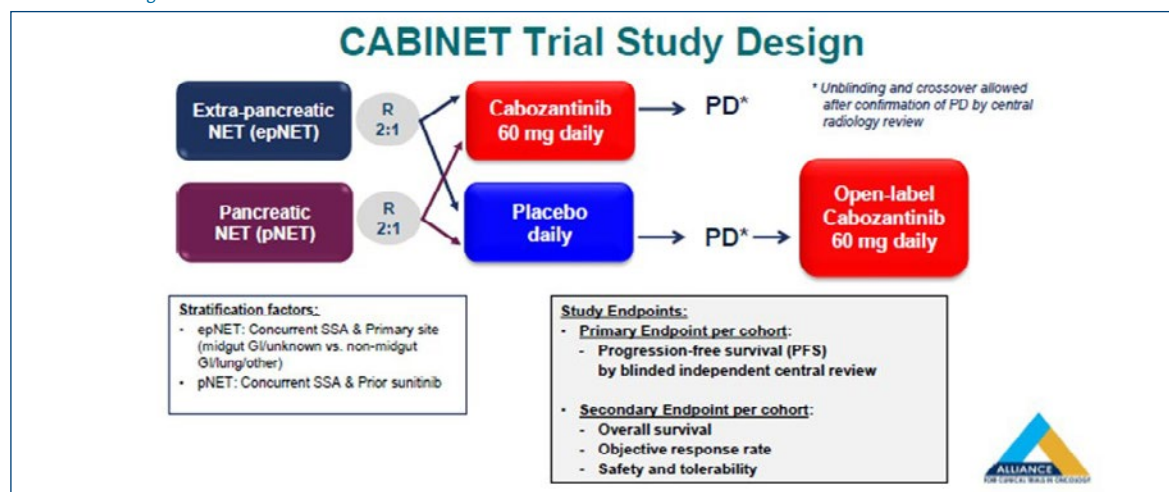
Vzhledem k tomu, že neexistuje žádná standardní léčba pro pacienty s progresujícím onemocněním, jsou výsledky studie CABINET velmi povzbudivé.

Klíčová slova: studie CABINET, kabozantinib, NET pankreatu

Metoda

CABINET (CABozantinib versus placebo In patients with advanced NEuroendocrine Tumors after progression on prior therapy) je multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klíčová studie fáze III. K červnu 2023 bylo do této studie zařazeno 290 pacientů ve dvou samostatných kohortách (pNET, $n = 93$; epNET, $n = 197$) ve Spojených státech amerických. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s kabozantinibem nebo placebem v každé ze dvou kohort (obrázek č. 1).

Obrázek č. 1: Design klinické studie



Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Tabulka č. 1: Charakteristika pacientů s epNET

Baseline Characteristics: Extra-pancreatic NET					
	CABOZANTINIB (N=129)	PLACEBO (N=68)		CABOZANTINIB (N=129)	PLACEBO (N=68)
Time from Diagnosis to Randomization, months, median (range)	87 (10-489)	83 (13-340)	Primary tumor site		
Age, years, median (range)	66 (28-86)	66 (30-82)	GI	64 (50%)	45 (66%)
Gender (female)	74 (57%)	31 (46%)	Lung	27 (21%)	12 (18%)
ECOG PS			Unknown	20 (16%)	1 (1%)
0	44 (34%)	30 (45%)	Other	18 (14%)	10 (15%)
1	83 (64%)	35 (52%)	Hormone syndrome present	39 (31%)	24 (36%)
2	1 (1%)	1 (2%)	Concurrent SSA	80 (62%)	44 (65%)
Differentiation			Prior SSA	118 (91%)	59 (87%)
Well	101 (79%)	56 (84%)	Prior systemic therapy		
Moderate	7 (6%)	5 (8%)	Median # (range)	2 (1-7)	2 (1-8)
Poor	2 (2%)	0	Everolimus	91 (71%)	42 (62%)
Not specified	18 (14%)	0 (0%)	Lu-177 dotatate	75 (58%)	40 (59%)
Grade			Tem +/- Capecitabine	42 (33%)	19 (28%)
G1	35 (27%)	14 (21%)	Platinum based chemo	11 (9%)	9 (13%)
G2	80 (63%)	44 (66%)	Other TKI	7 (5%)	4 (6%)
G3	7 (6%)	6 (9%)			
Unknown	6 (5%)	3 (5%)			

Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Pacienti s diagnózou NET grade 1–3 museli mít měřitelné onemocnění podle kritérií RECIST 1.1 a museli mít progresi onemocnění (12 měsíců před randomizací, hodnoceno RECIST) po alespoň jedné linii předchozí léčby schválené FDA jiné než analogy somatostatinu (everolimus, sunitinib, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE pro pNET; everolimus pro plicní NET; everolimus nebo ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE pro GI-NET). Více než polovina pacientů v každé kohortě byla předléčena everolimem nebo ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

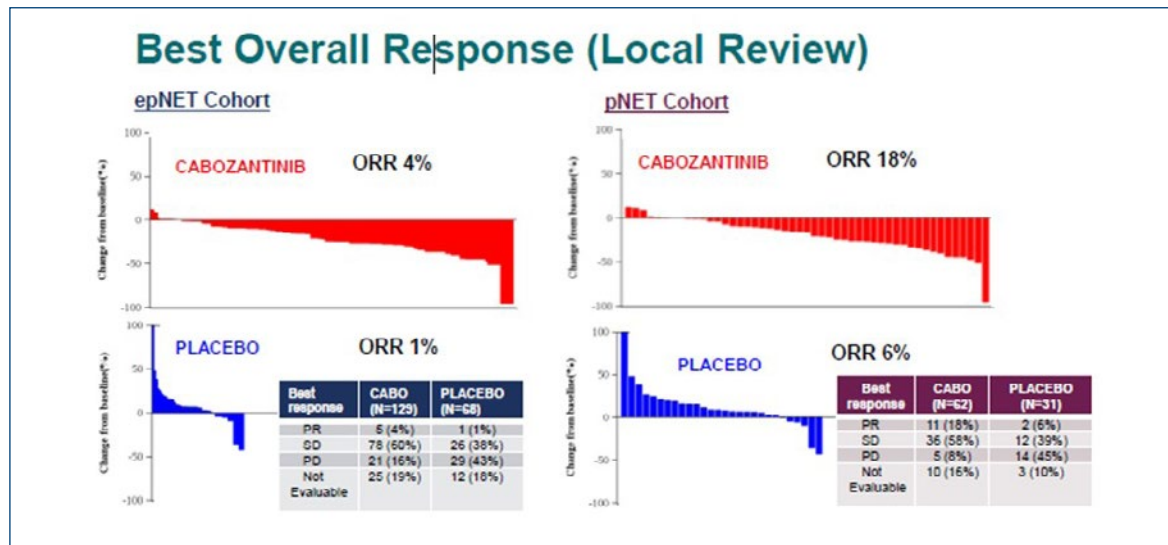
Primárním cílovým parametrem bylo PFS v každé kohortě. Po potvrzení progresi onemocnění byli pacienti odslepeni a těm, kteří dostávali placebo, bylo povoleno přejít na léčbu kablozantinibem. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, míru radiografické odpovědi a bezpečnost (tabulky č. 1 a 2).

Tabulka č. 2: Charakteristika pacientů s epNET

Baseline Characteristics: Pancreatic NET					
	CABOZANTINIB (N= 62)	PLACEBO (N=31)		CABOZANTINIB (N= 62)	PLACEBO (N=31)
Time from Diagnosis to Randomization, median, months (range)	84 (1-213)	83 (18-197)	Hormone syndrome present	11 (18%)	4 (13%)
Age, years, median (range)	60 (29-79)	64 (39-79)	Concurrent SSA	37 (45%)	17 (44%)
Gender (female)	44	42	Prior SSA	60 (97%)	29 (94%)
ECOG PS			Prior systemic therapy		
0	33 (53%)	14 (47%)	Median # (range)	3 (1-9)	2 (0-7)
1	28 (45%)	16 (53%)	Everolimus	51 (82%)	24 (77%)
2	1 (2%)	0	Lu-177 dotatate	34 (55%)	18 (58%)
Differentiation			Sunitinib	18 (29%)	7 (23%)
Well	56 (90%)	29 (97%)	Tem +/- Capecitabine	42 (68%)	16 (52%)
Moderate	4 (7%)	0			
Not specified	2 (3%)	1 (3%)			
Grade					
G1	14 (23%)	5 (17%)			
G2	39 (63%)	19 (63%)			
G3	6 (10%)	3 (10%)			
Unknown	3 (5%)	3 (10%)			

Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Obrázek č. 2: ORR



Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

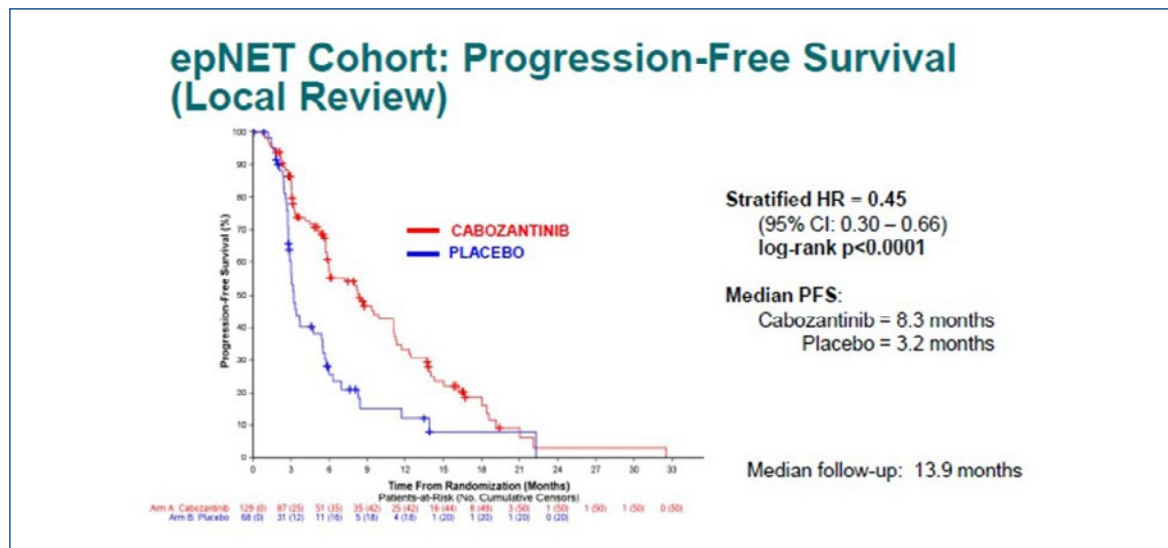
Výsledky

Výsledky studie CABINET prezentované na ESMO ukazují, že léčba kabozantinibem vedla ke zlepšení PFS na základě lokálního hodnocení i nezávislého zaslepeného centrálního radiologického hodnocení. Při střední době sledování 13,9 měsíce byl medián PFS u pacientů s epNET, kteří užívali kabozantinib, 8,3 měsíce ve srovnání s 3,2 měsíce u pacientů, kteří užívali placebo. Při střední době

sledování 16,7 měsíce měli pacienti s pNET, kteří užívali kabozantinib, medián PFS 11,4 měsíce ve srovnání se 3 měsíci u pacientů, kteří užívali placebo (obrázky č. 2, 3, 4 a 5).

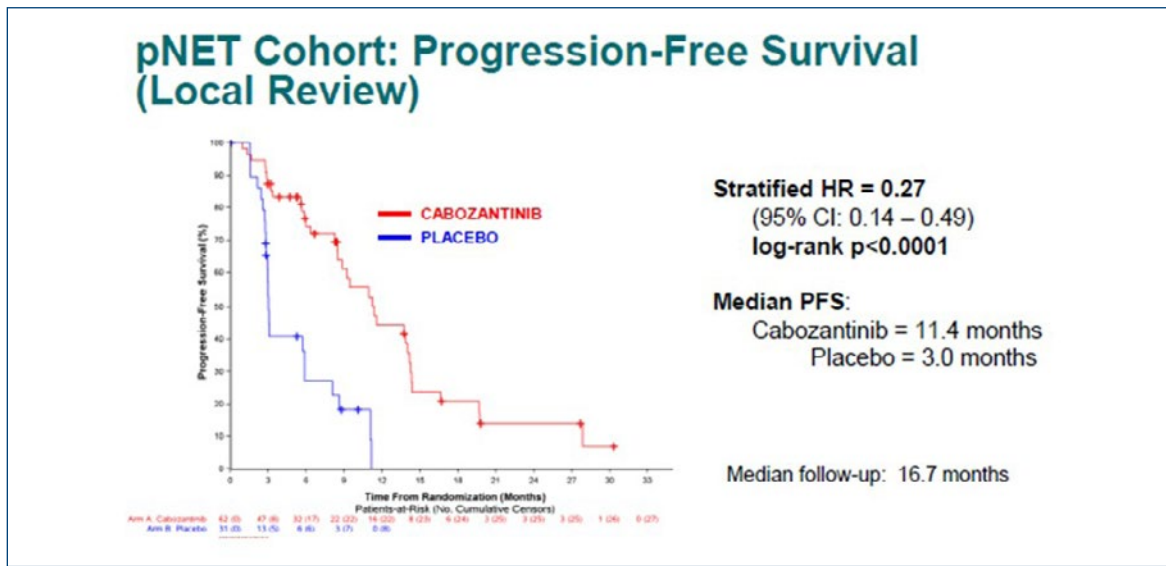
Bezpečnostní profil kabozantinibu pozorovaný v každé kohortě byl v souladu s profilem zjištěným v jiných studiích tohoto léku. Mezi pozorované nežádoucí účinky patří

Obrázek č. 3: PFS epNET



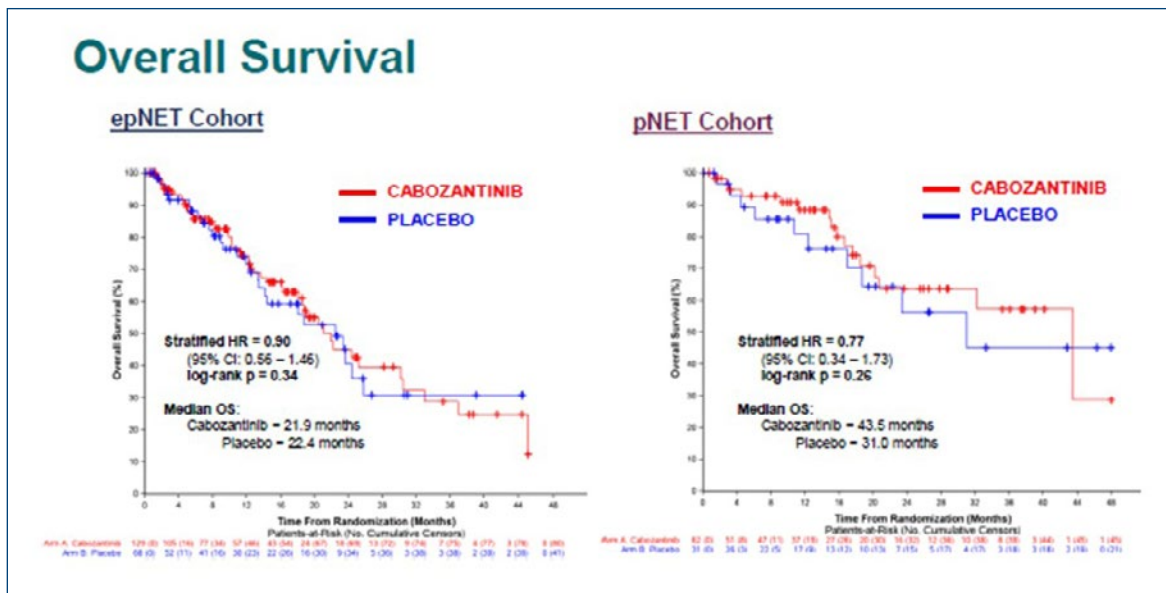
Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Obrázek č. 4: PFS pNET



Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Obrázek č. 5: OS



Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

hypertenze, únava, průjem a kožní vyrážka. Nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky (tabulka č. 3).

V srpnu 2023 Rada pro sledování dat a bezpečnosti (DSMB) doporučila studii ukončit a odslepit kvůli dramatickému zlepšení účinnosti pozorovanému v průběžné analýze.

Závěr

Studie CABINET splnila primární cíl pro každou kohortu a prokázala, že kabozantinib dramaticky zlepšil medián přežití bez progresu (PFS) u pacientů v kohortách pNET a epNET.

Tabulka č. 3: Výsledky studie CABINET

		Kohorta epNET N = 197		Kohorta pNET N = 93	
		Kabozantinib N = 129	Placebo N = 68	Kabozantinib N = 62	Placebo N = 31
Medián follow-up		12,6 měs.		10,1 měs.	
PFS	Medián PFS	8,2 měs.	3,2 měs.	13,7 měs.	3,0 měs.
HR (95% CI)	0,41 (0,27–0,62)	Ref	0,25 (0,12–0,49)	Ref	
p-value	p < 0,0001	p < 0,0001			
Bezpečnost					
Grade 3 NÚL		94 (75,8%)	27 (42,9%)	41 (68,3%)	13 (43,3%)
Grade 3 hypertenze		34 (27,4%)	3 (4,8%)	16 (26,7%)	6 (20,0%)
Grade 3 hand-foot sy		4 (3,2%)	0 (0%)	6 (10%)	0 (0%)

Zdroj: podle Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al., 2023

Kabozantinib prokazuje statisticky významné a klinicky významné zlepšení PFS v léčbě progredujících epNET a pNET, představuje novou léčebnou možnost pro pacienty s předlčeným progredujícím NET.

MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

Literatura

Chan J, Geyer S, Ou F-S, et al. LBA53 Alliance A021602: Phase III, Double-Blinded study of Cabozantinib Versus Placebo for Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) After Progression on Prior Therapy (CABINET). Ann Oncol. 2023; 34(suppl 2): 1254–S1335.

Karcinoidová nemoc srdce u pacienta s metastatickým neuroendokrinním tumorem v oblasti gastrointestinálního traktu

| Kateřina Licková¹, Renata Soumarová¹, Martin Michna²

¹ Onkologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

² Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Královské Vinohrady a 3. LF UK Praha

Abstrakt

Karcinoidové srdeční onemocnění (carcinoid heart disease, CHD, Hedingerův syndrom) jsou všechny formy poškození srdce u pacientů s karcinoidovým syndromem (CS). Ve většině případů se jedná o dysfunkci chlopní, nejčastěji o insuficienci trikuspidální chlopně, která vede k pravostrannému srdečnímu selhávání [1]. U menší části pacientů, přibližně do 10 %, může postihovat i mitrální a aortální chlopeň. Poškození srdce je jednou z hlavních příčin morbidita a mortality pacientů s CS. Prognóza pacientů s rozpoznáním karcinoidovým poškozením srdce se však v posledních několika desetiletích zlepšila, což může být způsobeno pokrokem v technologiích zobrazování srdce, protinádorové terapii somatostatinovými analogy, perioperační léčbě a kardiokirurgii [2, 3].

Klíčová slova: karcinoidový syndrom, karcinoidové srdeční onemocnění, somatostatinová analoga, multidisciplinární přístup

Úvod

Etiologie srdečního onemocnění u pacientů s karcinoidovým syndromem není zcela objasněna. Byl však prokázán podíl neurohumorálních látek, které neuroendokrinní neoplazie (NEN) vylučují. Patří mezi ně zejména serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), bradykinin, histamin a také prostaglandiny [3, 4]. Dále mají vliv i látky s proliferativními vlastnostmi fibroblastů, jako jsou tachykininy a transformující růstový faktor β [4, 5].

Vlivem výše zmíněných cirkulujících substancí uvolňovaných NEN dochází ke stimulaci serotoninových receptorů (zejména receptorů 5-HT_{2B}) na srdečních chlopních a nadprodukcí transformujícího růstového faktoru β 1 (TGF β 1).

Dochází tak nejprve k endokardiálnímu poškození a následně k subendokardiální fibróze chlopnenních cípů [4, 7]. Fibrotické plaky se s ohledem na fyziologickou biodegradaci serotoninu v bronších primárně usazují na výtokové straně trikuspidální a pulmonální chlopně. Tyto plaky pak způsobují ztlustění a zkrácení cípů a zúžení anulu. Chlopnenní cípy potom mohou stagnovat v polouzavřené pozici a způsobit stenózu ústí chlopně [5, 7, 8].

Přibližně v 90 % případů je poškozena pravá strana srdce [9]. S levostranným onemocněním se můžeme v důsledku metabolické přeměny vazoaktivních látek (5-HT) v plicním řečišti setkat spíše ojediněle. Levostranné poškození srdce pak více nacházíme při přítomnosti otevřeného foramen ovale s pravolevým zkratem, bronchiálním NEN a při vysokých hladinách cirkulujících vazoaktivních látek převyšujících jaterní a plicní degradační kapacitu u CS [9, 10]. Infiltrace myokardu či metastatické poškození srdce neuroendokrinním tumorem se vyskytuje přibližně u 4 % pacientů s CHD. Většinou se při tomto poškození objevují homogenní ohraničené léze v myokardu komor [11].

Klinická symptomatologie je pestrá, od asymptomatických případů až po symptomy odvíjející se z obstrukce výtokového traktu komor [6]. Bylo prokázáno, že nejčastěji se rozvíjí trikuspidální regurgitace (90 %), trikuspidální stenóza (40 %), pulmonální regurgitace (35 %) a pulmonální stenóza (30 %). Z celkových klinických příznaků se může následkem těchto srdečních dysfunkcí objevit periferní edém, ascites a pulzující hepatomegalie [12]. Dále může nastat při vysokých hladinách serotoninu a při neokluzivní koronární ateroskleróze koronární vazospasmus. Pod vlivem zvýšené aktivity sympatiku u CS může dojít k rozvoji komorových a supraventrikulárních tachyarytmií [12, 13].

Kardiální symptomatologie je však často nespecifická, a proto je diagnóza srdečního onemocnění ve většině případů opožděna, zejména pokud se u pacientů s CS v rámci dispenzární péče neprovádí echokardiografický screening. Základní zobrazovací diagnostickou metodou CHD je transtorakální echokardiografie (TTE). Srdeční výpočetní tomografie a srdeční magnetická rezonance mohou být také velmi užitečnými zobrazovacími metodami při vyšetřování pacientů s tímto onemocněním [3, 14].

Velmi podstatným údajem při hodnocení karcinoidového onemocnění srdce je vývoj CS. K průkazu CS využíváme v první řadě kyselinu 5-hydroxyindolactovou (5-HIAA) ve 24hodinovém sběru moči. Kyselina 5-hydroxyindolactová je konečným metabolickým produktem serotoninu a je z 95 % vylučována močí. Pacienti s CS mají ve sběru moči zvýšené koncentrace 5-HIAA, u pacientů s CHD mohou být tyto hodnoty zvýšeny až desetinásobně [15, 16]. Bylo prokázáno, že vyšší hladiny 5-HIAA mají vliv na rozvoj CHD a přežití [17]. Dalším nádorovým markerem je chromogranin A, jehož elevace také souvisí s rozsahem postižení CHD [18]. Jak diagnostický, tak prognostický význam u pacientů s CHD má stanovení hodnoty N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [19]. Bylo prokázáno, že podle hodnot NT-proBNP bychom mohli přesněji určit skupiny pacientů, které by měly prospěch z častějšího echokardiografického screeningu. Například pacienti s hladinami NT-proBNP > 6,5 pmol/l by mohli podstoupit echokardiografii 1–2× ročně podle současných doporučení, zatímco u pacientů s hladinami NT-proBNP < 6,5 pmol/l by nemusel být rutinně prováděn echokardiografický screening a bylo by zcela dostačující pouze aktivní sledování hladin NT-proBNP [19, 20, 21]. Pacienti bez echokardiografických známek CHD, ale s hladinami NT-proBNP > 27 pmol/l by navíc mohli mít prospěch z aktivnějšího screeningu, například echokardiografický screening v intervalu 6 měsíců [21].

Pro léčbu CHD je nutný multidisciplinární přístup [23]. U pacientů s CS je indikována systémová léčba analogy somatostatinu (SSA), které inhibují sekreci 5-HT nádorem. Léčba analogy somatostatinu efektivně snižuje příznaky spojené se sekrecí vazoaktivních látek a vede ke snížení jejich plazmatické koncentrace, ale nemá vliv na CHD a ani nezlepšuje prognózu těchto pacientů [14]. Mimo léčbu SSA jsou pacienti léčeni standardní terapií srdečního selhání. Léčba chlopenních vad je chirurgická – náhrada postižené chlopně. U pacientů s vysokým

operačním rizikem je možné provést balonkovou valvuloplastiku [23, 24].

Kazuistika

Pacient (75 let) byl v březnu 2023 akutně přijat na Chirurgickou kliniku Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV) s obrazem subileózního stavu. Popisoval bolesti břicha více než 3 dny, palpační bolestivost byla zejména v oblasti epigastria a supraumbilikálně. Dále udával 3 dny trvající zvracení, a to až 10× denně, intermitentní střídání průjmu a řídké stolice již po dobu několika let, ale blíže tento stav nedokázal specifikovat. Pacient se léčil pro arteriální hypertenzi a hyperurikemii. V roce 1981 byla provedena apendektomie a v roce 2010 exstirpace lipomu na břišní stěně. V roce 2011 byla pro cholelitiázu a intermitentní biliární dyspepsie indikována elektivní cholecystektomie. V roce 2014 byla podle anamnézy provedena valvuloplastika aortální chlopně pro insuficienci. Pacient je v péči kardiologa, kde je pravidelně prováděn TTE screening. Podle kardiologických vyšetření byl detekován AV blok 1. stupně.

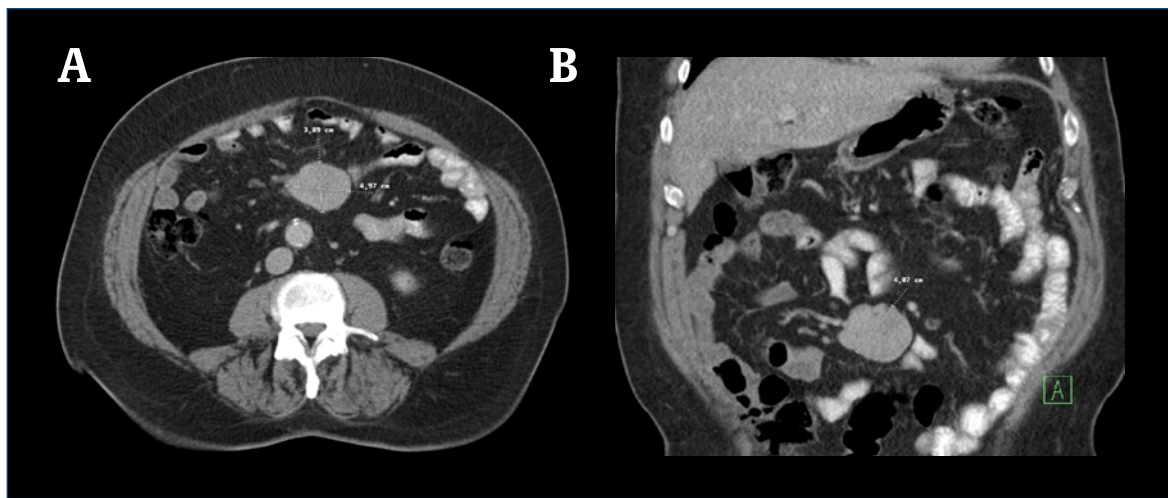
Při vyšetření na akutním příjmu FNKV bylo podle výpočetní tomografie (CT) popsáno tumorózní ložisko v oblasti těla pankreatu s infiltrací cévních struktur (*truncus*) a v oblasti radixu mezenteria (obrázek č. 1). Na totožném místě v oblasti mezenteria bylo patrné nespecifické ložisko zcela jiného charakteru i na CT v lednu 2010 (obrázek č. 2). Další vícečetná ložiska charakteru diseminace tumorózního procesu byla detekována v peritoneální dutině, patologická lymfatická uzlina byla popsána i v jaterním hilu a dále dilatace kliček jejunu a proximálního ilea charakteru ileu.

Neodkladně byla provedena operační revize s nálezem tumoru radixu mezenteria, lokálně inoperabilní, byla zajištěna ileoileoanastomóza a provedena biopsie. Po operaci byl pacient umístěn na jednotku intenzivní péče ve stabilizovaném stavu. Postupně byla obnovena pasáž a potom byl pacient přeložen na standardní oddělení, kde proběhla následná péče bez komplikací.

Podle histopatologického vyšetření odebraných vzorků z pankreatu a peritonea byl zastižen dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor, NET grade 1 (MIB v „hot spots“ 1 %), s mikrovaskulární invazí a s perineurálním šířením. Imuno-histochemické vyšetření prokázalo pozitivitu synaptofyzinu, chromograninu A – pozitivní v nádorových elementech, dále byla prokázána jaderná exprese CDX2 v nádorových elementech, zatímco TTF1, glukagon a inzulin byly negativní.

Obrázek č. 1:

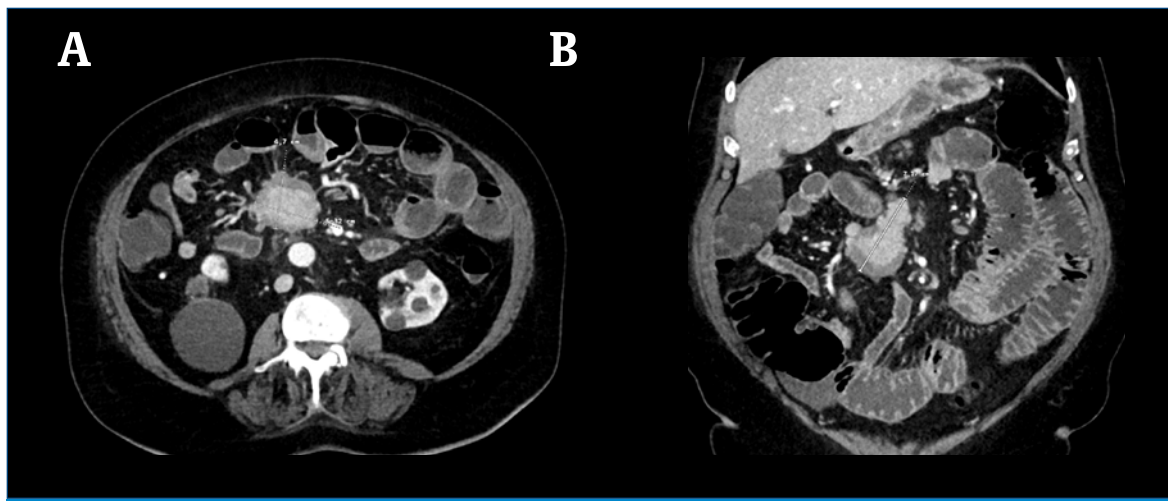
- a) Ložisko v oblasti radixu mezenteria – transversální řez; CT vyšetření břicha 2010
 b) Ložisko v oblasti radixu mezenteria – sagitální řez; CT vyšetření břicha 2010



Zdroj: archiv Kliniky radiologie a nukleární medicíny FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Obrázek č. 2:

- a) Tumorózní ložisko v oblasti radixu mezenteria – transversální řez; CT vyšetření břicha 2023
 b) Tumorózní ložisko v oblasti radixu mezenteria – sagitální řez; CT vyšetření břicha 2023



Zdroj: archiv Kliniky radiologie a nukleární medicíny FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

V rámci primárního stagingu bylo provedeno scintigrafické vyšetření somatostatinových receptorů, kde byla prokázána vícečetná ložiska patologické akumulace ^{99m}Tc – Tektrotydu v oblasti pankreatu, radixu mezenteria, nad močovým měchýřem vpravo dorzolaterálně (v úrovni obratle S2), dále drobné sytící se ložisko v pravém hypogastriu a v levém tříšle svědčící pro přítomnost generalizace tumoru se somatostatinovými receptory. Podle laborator-

ních vyšetření byla detekována hodnota chromograninu A 716,3 $\mu\text{g/l}$ (diferenciální rozmezí 10,0–84,7), hodnota 5-HIAA ve sběru moči za 24 hodin 653,3 $\mu\text{mol/D}$ (diferenciální rozmezí 10,5–41,8), NT-proBNP 36 pmol/l.

Pacient byl cestou multidisciplinárního týmu odeslán na Onkologickou kliniku FNKV a byla indikována terapie somatostatinovými analogy – Somatuline Autogel 120 ml

à 4 týdny. Během půl roku ustoupily průjmy na maximálně 2 řídké stolice denně. Následně byl proveden restaging – podle laboratorních hodnot došlo k poklesu chromograninu A na 160,5 µg/l, 5-HIAA na 46,3 µmol/D a NT-proBNP na hodnotu 28 pmol/l. V rámci přeshetření byla opět provedena scintigrafie somatostatinových receptorů, kde byl popsán v porovnání s primárním vyšetřením nález stacionární.

Ve spolupráci s ambulancí kardiologie byl pravidelně prováděn TTE screening – ejekční frakce byla stabilně 60 % s normální systolickou a mírně porušenou diastolickou funkcí s aortální bioprotézou, byla popsána aortální a mitrální regurgitace maximálně stupně 1 a dále trikuspidální regurgitace maximálně stupně 1–2, bez výpotku v perikardu či zvětšené levé komory.

Diskuze

Podle předchozích výzkumů byla prevalence CHD u pacientů s prokázaným karcinoidovým syndromem odhadována až na 50 % [2, 12]. Nynější studie však naznačují snížení prevalence CHD téměř o polovinu, pravděpodobně v souvislosti s rozvojem diagnostických a terapeutických metod pro NEN. Bez léčby je prognóza karcinoidového postižení srdce špatná, s 3letým přežitím pouhých 31 % (vs. 68 % u pacientů bez karcinoidového postižení) [25]. Nejvyšší výskyt karcinoidového postižení srdce byl pozorován u pacientů s NEN v tenkém střevě, plicích, tlustém střevě, pankreatu, appendixu a vaječnících [26, 27].

V našem případě se jedná o pacienta v dlouhodobé péči kardiologa pro kardiální insuficienci a ve stavu po náhradě aortální chlopně před devíti lety před primozáchytem NEN. Pacient popisoval dlouhodobě průjmy a břišní diskomfort, zcela jistě více než 10 let, a podle zobrazovacích metod bylo nespécifické ložisko v radixu mezenteria popsáno již v roce 2010. Pokud bychom dali do souvislosti předchozí fakta, mohli bychom se domnívat, že se s největší pravděpodobností jednalo o dlouhodobý vývoj postižení NEN, během něhož kapacita vazoaktivních látek, a to zejména serotoninu, převýšila biodegradační schopnost bronchů a krom postižení trikuspidální chlopně se objevily mnohem podstatnější fibrotické změny na aortální chlopni, které vedly až k nutnosti valvuloplastiky.

Po nasazení terapie somatostatinovými analogy došlo k poklesu jednak subjektivních klinických příznaků ve formě průjmů, ale podle laboratorních hodnot došlo i k pokle-

su chromograninu A a 5-HIAA, která je přímým ukazatelem a konečným produktem serotoninu, tedy vazoaktivní látky zodpovědné za příznaky CS u pacientů s NEN.

V souvislosti známé, velmi často pomalu se rozvíjející symptomatologie CS je třeba pomýšlet na výskyt tohoto syndromu i v ambulanci praktických lékařů a kardiologů a též v rámci onkologické péče věnovat pozornost CHD screeningu.

MUDr. Kateřina Licková, Ph.D., MBA¹

prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA¹

MUDr. Martin Michna²

¹ Onkologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK

² Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Královské

Vinohrady a 3. LF UK, Praha

e-mail: katerina.lickova@fnkv.cz

Literatura

- Hassan S. Carcinoid heart disease. *Heart*. 2017; 103: 1488–1495.
- Levy S, Korse CE, de Groot ACA, et al. Four decades of experience with carcinoid heart disease: An analysis of 84 patients. *J Neuroendocrinol*. 2022; 34(10): e13199.
- Costa IBSDS, Melo ESA, Furtado A, et al. Carcinoid Heart Disease: A Case Report and Literature Review. *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(6): e20220245.
- Ferrari ACRC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid Syndrome: Update on the Pathophysiology and Treatment. *Clinics*. 2018; 73(suppl 1): e490s.
- Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology*. 2021; 146: 65–73.
- Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasinśka-Ćwikła AD, et al. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? *Kardiol Pol*. 2022; 80(10): 990–1001.
- Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment—'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology*. 2015; 101(4): 263–73.
- Baron E, Szymanski C, Hergault H, et al. Progression of Carcinoid Heart Disease in the Modern Management Era. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(23): e020475.
- Starzyk K, Gorczyca I, Woźakowska-Kapłon B. Dekompensacja przewlekłej niewydolności serca w zespole rakowiaka [Heart failure manifestation of carcinoid tricuspid dysfunction]. *Kardiol Pol*. 2018; 76(4): 808.
- Heikali D, Chang N, Tabibiazar R. Carcinoid Valve Disease: A Case Report and Review. *J Heart Valve Dis*. 2017; 26(3): 321–326.
- Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(7): 1328–1332.
- Ram P, Penalver JL, Lo KBU, et al. Carcinoid Heart Disease: Review of Current Knowledge. *Tex Heart Inst J*. 2019; 46(1): 21–27.

13. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol.* 2014; 173(1): 29–32.
14. Fanciulli G, Ruggeri RM, Grossrubatscher E, et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21(4): 599–612.
15. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuille M, et al. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology.* 2021; 111(1–2): 1–15.
16. Alexander ES, Ziv E. Neuroendocrine Tumors: Genomics and Molecular Biomarkers with a Focus on Metastatic Disease. *Cancers (Basel).* 2023; 15(8): 2249.
17. Das S, Stockton SS, Hassan SA. Carcinoid Heart Disease Management: A Multi-Disciplinary Collaboration. *Oncologist.* 2023; 28(7): 575–583.
18. Konsek-Komorowska SJ, Pęczkowska M, Kolańska-Ćwikła AD, et al. Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. *Med Clin (Barc).* 2022; 159(2): 85–89.
19. Johnson KKN, Lau TS, Baunwall SMD, et al. The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, chromogranin A, and 5-hydroxyindoleacetic acid in screening for carcinoid heart disease. *J Neuroendocrinol.* 2023; 35(10): e13327.
20. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26): 4293–4299.
21. Levy S, Kilgallen AB, Korse CM, et al. Elevated Serotonin and NT-proBNP Levels Predict and Detect Carcinoid Heart Disease in a Large Validation Study. *Cancers (Basel).* 2022; 14(10): 2361.
22. Oleinikov K, Korach A, Planer D, et al. Update in carcinoid heart disease – the heart of the matter. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(3): 553–561.
23. Steeds R, Sagar V, Shetty S, et al. Multidisciplinary Team Management of Carcinoid Heart Disease. *Endocr Connect.* 2019; 8(12): R184–R199.
24. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022; 43(41): 4229–4361.
25. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer.* 2014; 111(9): 1703–1709.
26. Kostainen I, Karppinen N, Simonen P, et al. Arterial function, biomarkers, carcinoid syndrome and carcinoid heart disease in patients with small intestinal neuroendocrine tumours. *Endocrine.* 2022; 77(1): 177–187.
27. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from Carcinoid Syndrome: Review of the Current Evidence. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 662.

Benefit léčby lanreotidem u pacienta s metastatickým NET

| Zdeněk Linke

Onkologická klinika FN v Motole, Praha

Pacient, muž, narozený v roce 1973, byl referován na Onkologickou kliniku FN v Motole na počátku října 2019 s potvrzenou diagnózou primárně pokročilého a metastatického neuroendokrinního tumoru. Rodinná anamnéza je pozitivní – dědeček z otcovy strany pacienta zemřel ve 46 letech na pokročilý nádor slinivky břišní. Sám pacient netrpěl žádnými interními chorobami; v 10 letech utrpěl vlivem pádu nekomplikovanou mozkovou komocí, ve 41 letech komplikovanou a konzervativně léčenou poúrazovou kompresivní frakturu 1. bederního obratle. Ve 40 letech mu byla diagnostikována lehká úzkostná porucha a byla nasazena nízká dávka amisulpridu. Pacient je pravidelně sledován v odborné ambulanci a od první ataky úzkostné poruchy doposud již nedošlo k její recidivě. Dále pro přechodné žaludeční potíže byla ve 42 letech pacienta diagnostikována endoskopicky refluxní ezofagitida, skluzná jícnová hernie a byla dlouhodobě nasazena malá dávka omeprazolu.

Klíčová slova: lanreotid, tumor v oblasti distálního ilea, metastatický NET

Od počátku roku 2016 pacient pociťoval postupně pomalu progredující břišní diskomfort, intermitentní tlakové počitky v pravém podžebří, ataky průjmů a zarudnutí kůže. Byl vyšetřován v regionální středočeské nemocnici. Koloskopické vyšetření v roce 2018 zvažovanou Crohnovu chorobu neprokázalo. K významnému zhoršení potíží došlo na počátku září 2019. Tehdy pro zhoršení defekace a nadýmání bylo provedeno 3. 9. 2019 CT vyšetření břicha a pánve s nálezem tumoru v oblasti distálního ilea, mnohočetná kulovitá ložiska jaterní charakteru metastáz do velikosti 38 mm, pakety nádorem infiltrovaných retroperitoneálních lymfatických uzlin a relativně malé množství ascitu. Poté byla opět provedena dne 5. 9. 2019 koloskopie, která prokázala prakticky kompletní uzavěr ileocekálního přechodu tumorem. Pacient však tehdy podepsal negativní revers i přes přesvědčování lékařů k paliativnímu operačnímu řešení při hrozícím mechanickém ileu – byla doporučena paliativní ileocekální resekce.

Podle očekávání se pacient dostavil na chirurgické oddělení do stejné středočeské nemocnice o několik dnů později, a to 21. 9. 2019. Na akutně provedeném CT a rtg. vyšetření břiha byl prokázán pokročilý mechanický ileus a suspekt ní střevní perforace. Proto došlo k akutní operaci 21. 9. 2019 – peroperačně byl prokázán mechanický ileus s nádorovou překážkou v oblasti přechodu distálního ilea a céka a distenzí klíček tenkého střeva až do 5 cm – potvrzen tumor o velikosti 4 × 3 cm. Dále byla potvrzena perforace distálního ilea, hnisavá peritonitida, zakalená tekutina v břišní dutině, cca 0,5 l, a hmatné mnohočetné jaterní metastázy. Byla provedena paliativní ileocekální resekce, punkční peroperační biopsie jaterní metastázy, laváž břišní dutiny a v pooperační době byla aplikována kombinovaná antibiotická a antimykotická léčba. Pooperační průběh byl relativně bez komplikací a dne 4. 10. 2019 byl pacient propuštěn do domácího ošetření.

Histologické vyšetření prokázalo zhoubný novotvar ileocekálního přechodu o velikosti 5 × 3 cm charakteru neuroendokrinního tumoru (NET) grade 1, bez přítomnosti nekrotizace, mitóz, proliferací index Ki67 dosahoval 1–2 % vyšetřených nádorových buněk. Nádorové buňky byly difúzně pozitivní imunohistochemicky na průkaz chromograninu A a synaptofyzinu a CD56. Další biopsie z jaterní metastázy prokázala podle očekávání identickou nádorovou tkáň.

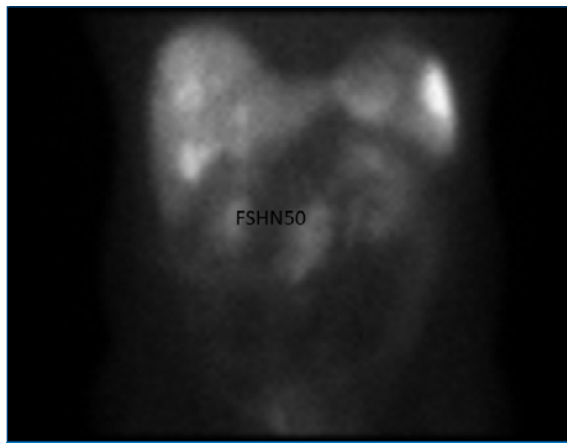
Poprvé byl pacient vyšetřen na Onkologické klinice FN v Motole dne 8. 10. 2019, byl plně informován o rozsahu choroby, paliativních možnostech léčby a po delším rozmyšlení svolil s léčbou somatostatinovými analogy.

Vstupní echografické vyšetření srdce prokázalo normální nález bez pro NET typických chlopenních změn. Celotělové tektrotydové vyšetření ze dne 16. 10. 2019 prokázalo mnohočetná játra difúzně prostupující metastatická ložiska do rozměru max. 40 mm, pakety lymfatických uzlin v retroperitoneu a největší paket uzlin v oblasti ileocéka cca

60 × 40 mm a několik drobných plicních metastáz v obou plicních křídlech do velikosti 12 mm (obrázek č. 1). Vstupní hodnota sérového chromograninu A 16. 10. 2019 byla vysoká – dosahovala 686,1 ng/ml (norma pod 85 ng/ml), odpady 5-HIAA moči (5-hydroxyindolactová kyselina) za 24 hodin dosahovaly 40 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. (norma pod 1,5 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat.), dále mírná hypoferitinemie a anémie 1. stupně a také mírná neutropenie 1. stupně. Ostatní laboratorní výsledky byly včetně jaterních testů, neuron specifické enolázy (NSE), laktátdehydrogenázy (LDH) zcela v normě. Pacient si i pooperačně stěžoval na četné průjemové stolice až 10× denně, záchvatovité flushy pociťoval až 3× za hodinu.

Proto byl doporučen jako léčivo první volby somatostatinný analog a po souhlasu pacienta byla dne 23. 10. 2019 aplikována 1. dávka lanreotidu – podkožní aplikace Somatuline Autogel 120 mg. Současně byla nasazena perorální suplementace železa a pro případ paradoxních postaplikačních průjmů byly nasazeny také pankreatické enzymy Kreon 25 000 IU tbl. v dávce 2 × 1 tableta denně.

Obrázek č. 1: Sumární tektrotydový sken před započatím léčby lanreotidem ze dne 16. 10. 2019



Zdroj: archiv Kliniky nukleární medicíny FN v Motole, Praha

Při první kontrole po nasazení léčby a aplikaci 2. dávky Somatuline Autogel 120 mg dne 19. 11. 2019 pacient udával významné snížení intenzity průjmů (maximálně 4× denně) a výrazný pokles četnosti i intenzity záchvatovitých flushů.

Podobně tomu bylo i během aplikace 3. dávky somatostatinného analoga dne 16. 1. 2020 – tehdy došlo k úpravě anémie i neutropenie, úplnému ústupu průjmů a minimalizaci zbytkových flushů. Časně přeshetření efektu dne

8. 1. 2020 prokázalo na celotělovém tektrotydovém vyšetření jasnou počínající regresi choroby – kompletní ústup plicních metastáz, jasný pokles intenzity akumulace radiofarmaka v jaterních a uzlinových metastázách, vymizení některých menších jaterních metastáz a absenci nových ložisek. Došlo k odpovídajícímu poklesu hladiny sérového chromograninu A (346,5 ng/ml) a poklesu odpadů 5-HIAA moči na hodnotu 13,3 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat.

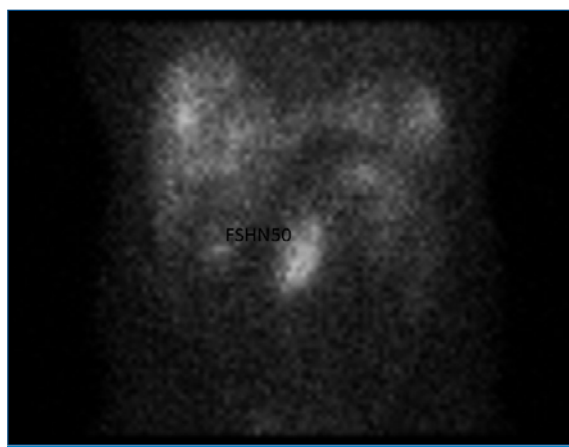
Pacient proto pokračoval v měsíční aplikaci Somatuline Autogel 120 mg, nadále bez subjektivních i laboratorních známek toxicity léčby, s trvajícím ústupem průjmů a postupným úplným vymizením záchvatovitých flushů. Po dalších 3 měsících bylo provedeno přeshetření dne 29. 4. 2020. Tehdy došlo k dalšímu poklesu hladiny sérového chromograninu A (297,9 ng/ml) a poklesu odpadů 5-HIAA moči na hodnotu 11,1 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat., na opětovém celotělovém tektrotydovém vyšetření nebyla detekována nová ložiska a bylo zaznamenáno další snížení intenzity akumulace radiofarmaka v jaterních a uzlinových metastázách.

Pacient nadále pokračoval v aplikaci somatostatinného analoga ve čtyřtýdenních intervalech a pravidelně absolvoval v šestiměsíčních intervalech monitoraci vývoje hladiny sérového chromograninu A a odpadů 5-HIAA moči a také celotělové tektrotydové vyšetření. Po celou dobu nezaznamenal žádné nežádoucí účinky léčby – nedošlo ke známkám hyperglykemie, hypercholesterolemie, hepatotoxicity, hematotoxicity ani k indukci abdominalgii, paradoxních postaplikačních průjmů či indukci cholesterolové cholecystolitídy. Dne 19. 8. 2020 bylo provedeno další přeshetření – nadále klesala hladina sérového chromograninu A (238,7 ng/ml) i odpadů 5-HIAA moči (na hodnotu 10,0 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat.), na celotělovém tektrotydovém vyšetření nebyla detekována nová ložiska a ostatní nález metastatického postihu byl zcela stacionární. Při dalších vyšetřeních hodnoty sérového chromograninu A byly zaznamenány hodnoty 233,1 ng/ml a 5-HIAA 9,8 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. z 3. 2. 2021, chromogranin A 222,6 ng/ml a 5-HIAA 9,6 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. ze 17. 7. 2021, chromogranin A 203,5 ng/ml a 5-HIAA 9,3 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. z 5. 1. 2022, chromogranin A 208,4 ng/ml a 5-HIAA 9,5 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. z 20. 7. 2022, chromogranin A 195,7 ng/ml a 5-HIAA 8,8 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. z 5. 1. 2023 a chromogranin A 186,4 ng/ml a 5-HIAA 8,1 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. z 21. 6. 2023. Opakovaná celotělová tektrotydová vyšetření v půlročních intervalech rovněž prokazovala zcela stacionární nález metastatického postižení bez nárůstu akumulace radiofar-

maka a bez zvětšení stávajících či detekce nových metastatických ložisek.

K prozatím poslednímu přezetření vývoje onemocnění došlo dne 29. 11. 2023 – celotělové tektrotydové vyšetření od minulé kontroly v červnu 2023 neproazuje progresi choroby, nejsou detekována rostoucí či nová metastatická ložiska, hladina sérového chromograninu A dosáhla dalšího poklesu hodnoty na 133,8 ng/ml a hladina 5-HIAA poklesla na 6,6 $\mu\text{mol}/\text{mM}$ kreat. (obrázek č. 2).

Obrázek č. 2: Zatím poslední sumární tektrotydový sken v průběhu léčby lanreotidem ze dne 29. 11. 2023



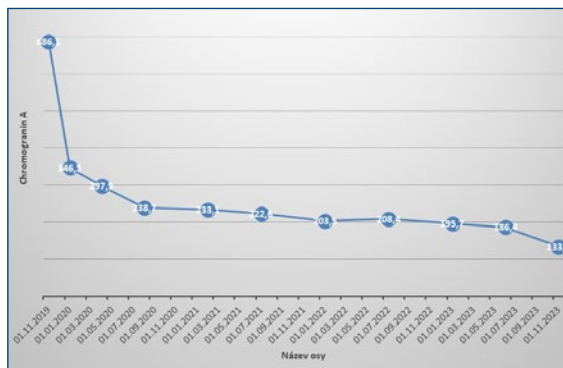
Zdroj: archiv Kliniky nukleární medicíny FN v Motole, Praha

Během poslední klinické kontroly pacienta spojené s 55. aplikací čtyřtýdenního Somatuline Autogel 120 mg dne 7. 3. 2024 byl pacient ve výborné kondici, subjektivně zcela bez potíží, bez známek paraneoplastických flushů a průjmů, laboratorně zcela bez signifikantních odchylek. Opakovaně navrhované celotělové vyšetření vývoje nemoci pomocí klasického CT vyšetření a později 68Ga-DOTA-TOC PET/CT odmítl, absolvoval opakované echokardiografické vyšetření se zcela normálním nálezem, bez známek „karcinoidního“ srdce a chlopenních změn. Další přezetření efektu léčby pacienta včetně stanovení hladiny chromograninu A, odpadů 5-HIAA moči a celotělového tektrotydového vyšetření je naplánováno na 15. 5. 2024.

Závěr

Lze konstatovat, že pacient s pokročilým a symptomatickým neuroendokrinním nádorem významně klinicky profituje přes 4 roky, tomu odpovídá postupný pokles hladin onkomarkeru chromograninu A (obrázek č. 3) a odpadů

Obrázek č. 3: Vývoj sérové hladiny onkologického markeru chromograninu A v čase – jeho postupný pokles odpovídá ústupu klinických příznaků (flushů, průjmů)



Zdroj: archiv autora

metabolitů serotoninu – 5-HIAA – moči. Nález na opakovaných tektrotydových celotělových vyšetřeních lze potvrdit minimálně jako stabilizaci choroby již 50 měsíců. Pakliže by docházelo k objektivním změnám na celotělovém tektrotydovém vyšetření a/nebo k opětnému objevení klinických příznaků, signalizujících recidivu a progresi nemoci, je v plánu kvůli konfirmaci doporučení celotělového vyšetření 68Ga-DOTA-TOC PET/CT (se kterým by v tomto případě pacient souhlasil, jak již dříve deklaroval). Po průkazu progresu nemoci a potvrzení akumulace radiofarmaka gallium by byla zvažována indikace k léčbě směřovanými radionuklidy – PRRT, tj. lutecia ^{177}Lu -DOTA-TATE (Lutathera) [1]. Nezbyvá než věřit a přát pacientovi, aby k tomuto vývoji došlo co nejpозději, nejlépe nikdy, a aby bylo naplněno poslání léčby somatostatínovým analogem v tom, co naše pacienty nejvíce zajímá – aby žili co nejdéle za vymizení příznaků choroby a za minimální toxicity zvolené léčby. To je již nyní u prezentované kazuistiky pacienta bohatě naplněno a odpovídá to také výborným výsledkům lanreotid registrační studie CLARINET [2].

MUDr. Zdeněk Linke

Onkologická klinika FN v Motole, Praha

e-mail: Zdenek.Linke@fnmotol.cz

Literatura

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2): 125–135.
2. Delavault P, Caplin ME, Liyange N, Blumberg J. The CLARINET study: Assessing the effect of lanreotide autogel on tumor progression-free survival in patients with nonfunctioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15_suppl).

Úskalí diagnostiky i léčby G1 NET u malcompliantního pacienta

| Tereza Hrabčáková
KOC Nový Jičín

Úvod

Neuroendokrinní tumory jsou unikátní skupinou malignit, známou svou schopností sekrece bioaktivních peptidů, které mohou způsobovat klinické potíže, jako průjmy, flushe obličejů a další příznaky takzvaného karcinoidového syndromu. Tyto tumory byly považovány za poměrně vzácné, avšak rozsáhlá analýza mezi lety 1994 a 2009 zaměřená na incidenci NET v Kanadě prokázala výskyt 5,86 na 100 000 obyvatel. Toto číslo je srovnatelné s incidencí karcinomu cervixu dělohy [1].

Klíčová slova: karcinoidový syndrom, diagnostika, terapie

Kazuistika

Pacient PH (ročník narození 1979) bez komorbidit, silný kuřák, abstinent, s rodinnou historií karcinomu žaludku u otce a karcinomu žlučníku u matky, byl poprvé vyšetřen v naší nemocnici v únoru 2017, kdy byl odeslán do gastroenterologické poradny. Již tehdy měl asi tři roky trvající zažívací potíže, četné vodnaté průjmy 5–8× za den, výjimečně i s příměsí krve, křečovitě bolesti břicha, intermitentně i nauzeu a zvracení. Tyto problémy mival střídavě s větší a menší intenzitou, ale prakticky bez ustání. Mezi lety 2015 a 2017 anamnesticky zhubnul 55 kilogramů na současnou váhu 75 kg.

Cestou gastroenterologa bylo provedeno stanovení elastázy ve stolici a odběry na celiakii, obojí s negativním výsledkem. Ultrazvukovým vyšetřením břicha byl popsán jen obraz světlých jater bez ložiskového postižení. Gastrofibroskopické vyšetření prokázalo těžkou bulbopatii s ulcerací bulbu duodena Forrest III, těžkou erozivní gastropatií a refluxní ezofagitidu. Histologicky byl prokázán jen nespecifický zánět s edémem bez známek celiakie, bez

průkazu *Helicobacter pylori*. Pacient byl zaléčen inhibitory protonové pumpy, pankreatickými enzymy a symptomaticky mebeverinem, byla doporučena také režimová opatření. Indikována byla kontrolní gastroskopie za šest měsíců k posouzení zhojení vředu. K té se ovšem pacient nebyl schopen opakovaně připravit, jelikož netoleroval dobu lačnění.

V roce 2018 kontrolní ultrazvuk břicha prokázal již dříve známou steatózu jater, mírnou splenomegálii, rozšířenou vena portae, lemnitidu perihepatálně a pankreas neostře kontury (nebylo možné vyloučit zvětšení hlavy pankreatu). Laboratorní hodnoty byly bez pozoruhodnosti. Průjmy, nevolnosti a nechut k jídlu byly nadále řešeny symptomaticky, vždy jen s přechodným efektem. K vyloučení organické příčiny průjmů byla objednána koloskopie. Do termínu koloskopie byl pacient vyšetřen opakovaně pro tytéž potíže, cestou akutní interní i chirurgické ambulance, až v červnu 2019 souhlasil s hospitalizací a došetřením. Vstupně byla diagnostikována pouze hraniční hepatopatie. Vyloučeny byly infekční hepatitidy, kultivačně bez nálezu patogenu, kalprotektin ve stolici byl negativní. Aktuální gastroskopie prokázala pouze zhoršení refluxní ezofagitidy, jinak beze změny oproti roku 2017, koloskopicky polypy sigmatu – histologicky s low grade dysplazií. CT břicha neprokázalo ložiskový proces včetně pankreatu, popsána byla rozšířená stěna žaludku na podkladě hypertrofie žaludečních řas. Bylo také již vysloveno podezření na funkční průjem s podílem psychosomatiky. Pacient byl přeléčen Normixem, infuzně hydratován, do medikace byl přidán i benzodiazepin, nadále symptomatická terapie. Při kontrole v říjnu 2019 byl pacient bez bolesti, střídavě měl formovanou a řidší stolicí. Následně na kontroly ani plánovanou gastrokopii nedorazil.

Opět se objevil v našem zařízení v květnu 2021 na chirurgické ambulanci, odkud byl s podezřením na akutní gastroenteritidu odeslán k hospitalizaci na interní oddělení. Anamnesticky měl až 30 průjmů denně a opakované zvracení až 15× za den. Byl přijat s obrazem středně těžkého renálního selhání při dehydrataci a s minerálovou dysbalancí. Za hospitalizace po symptomatickém zaležení stavu, hydrataci a vyloučení infekční příčiny byla provedena široká diagnostika stavu a zjištěna elevace chromograninu A, což vedlo poprvé k vyslovení podezření na neuroendokrinní tumor, a byl objednan octreoscan. Ten prokázal zvýšenou akumulaci radiofarmaka ve zvětšené LU na mezenteriu, která svědčí pro nález ložiska NET. Na doporučení komise pro nádory gastrointestinálního traktu bylo provedeno v listopadu 2021 ještě galliové PET/CT, které ukázalo extrémně vysokou kumulaci DOTA-TOC v mezenterální uzlině a malé aktivní ložisko akumulace promítající se do stěny tlustého střeva v oblasti hepatální flexury. Byla doporučena koloskopie s pokusem získat histologii při nevytěžnosti biopsie chirurgickou cestou. Po vyšetření *colon*, při němž nebyla histologie získána, se však pacient opět omlouval z kontrol a nedostavoval se k vyšetřením.

Další návrat pacienta cestou chirurgie se odehrál v lednu 2023, kdy bylo provedeno PET/CT s FDG. Přes nevytěžnost této metody při NET byla popsána pouze již známá mezenterální uzlina lehce výraznější. Endosonografie s odběrem FNB popsala hypoechogenní ložisko 25 × 14 mm s hyperechogenním lemem mezi *processus uncinatus*, stěnou duodena a průběhem mezenterických cév. Díky tomuto vyšetření byla konečně získána histologie prokazující dobře diferencovanou neuroendokrinní neoplazii s možným primárním origem v pankreatu, nebylo však možné vyloučit ani jiný původ. Chirurgem byla s tímto výsledkem naplánována kontrola za půl roku s kontrolním PET/CT a gastroскопíí. Klinicky stále trvaly průjmy, křečovitě bolesti břicha, nauzea.

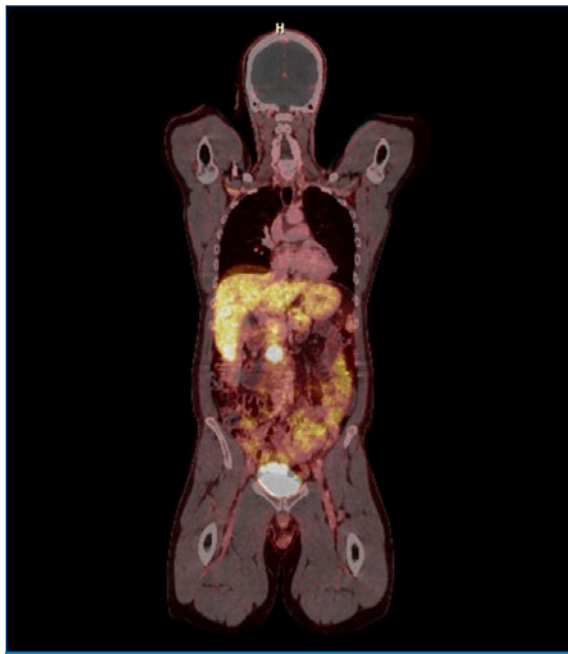
V srpnu 2023 však pacient před plánovaným přezetřením prodělal akutní STEMI spodní stěny. Při koronarografii byl popsán periferní uzávěr RPLS, což bylo řešeno dilatací, bez stentingu, ostatní cévy bez stenóz. Vzhledem k došetřované malignitě v oblasti GIT byla ponechána antiagregační terapie v monoterapii. Po dimisi absolvoval plánované PET/CT a gastroскопíi, jež neprokázaly novou patologii. Chirurgy byl nález zhodnocen jako inoperabilní a pacient byl odeslán do onkologické ambulance.

V září 2023 při vstupním vyšetření pacient popisoval aktuálně 30–40 průjmovitých stolic denně, křečovitě bolesti břicha, velké výkyvy krevního tlaku a typické flushy. Laboratorně dominovala výrazná hypokalemie a chromogranin A 4 437 ng/ml. Byla proto zahájena terapie Somatuline Autogel v dávce 120 mg s. c. à 4 týdny. Již po první aplikaci došlo k výrazné redukci počtu stolic na 4–5 denně, zvýraznila se však nestabilita krevního tlaku. Ten kolísal v rozmezí 100–200 mm Hg systoly v intervalu minut. Zároveň pacient popisoval pokles tepové frekvence klidově k 50/min, v noci i ke 40/min. Stav jsme opakovaně konzultovali s ošetřujícím kardiologem včetně úpravy antihypertenzní medikace, zároveň byl pacient v době aplikací vybaven tlakovým holterem a chytrými hodinkami ke sledování tepové frekvence. Druhá aplikace proběhla v termínu po 4 týdnech. Při kontrole pacient udával efekt terapie vzhledem k počtu stolic asi dva týdny, následně opět frekvence narůstala na 10–12 za den. V listopadu při třetí aplikaci pacient sdělil, že byl v Brně ošetřen pro ischemický iktus. Příhoda byla řešena systémovou trombolýzou a pokusem o mechanickou trombektomii, avšak trombus nebyl při výkonu nalezen. Pacient přechodně trpěl lehkou afázií, která se rehabilitací zlepšovala, nadále tedy jeho celkový stav odpovídal ECOG PS 1.

Klinické potíže nejpravděpodobněji ukazovaly na špatně kompenzovaný karcinoidový syndrom a navíc se objevovaly po dvou týdnech po aplikaci somatostatinového analoga. Po domluvě s pacientem jsme tedy zkusili zkrátit interval podání na polovinu. V mezidobí jsme laboratorně došetřovali možné působky neuroendokrinního tumoru (serotonin, gastrin, inzulin, metanefriny) – kromě stabilně mírně zvýšené hladiny serotoninu bez pozitivního výsledku. Pacient podstoupil i hematologické vyšetření, jež nezjistilo geneticky podmíněný trombofilní stav. Také byl vyšetřen endokrinologem, bez nálezů poruchy hormonální produkce.

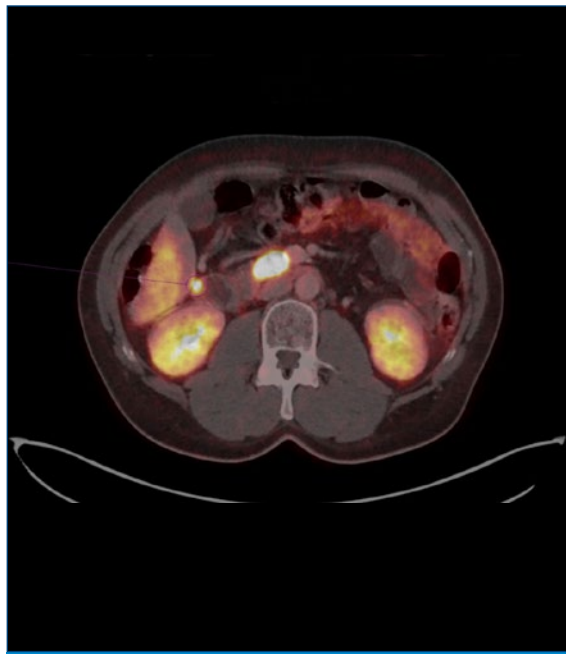
Léčba přípravkem Somatuline Autogel ve dvoutýdenním intervalu byla nadále účinná stran průjmů, pacient měl trvale jednu formovanou stolicí denně. Také bylo možné efekt pozorovat na výrazném snižování hodnot chromograninu A až k téměř 200 ng/ml. V lednu 2024 bylo provedeno i restagingové galliové PET/CT, kde byla kumulace farmaka popisována shodně jako při minulém vyšetření. Pozitivní byla zvětšená mezenterální uzlina a úsek pravděpodobně v oblasti duodena, promítající se k hepatální flexuře (obrázky č. 1 a 2).

Obrázek č. 1: Ložisko NET mezenterální uzliny; galliové PET/CT 2024



Zdroj: archiv autorky

Obrázek č. 2: Aktivita v oblasti duodena; galliové PET/CT 2024



Zdroj: archiv autorky

Avšak stále trvající kolísavá tenze i tepová frekvence, občasné až anginózní bolesti na hrudi a poruchy prokrvení periferie vedly k podezření na systémovou vazokonstrikci, popisovanou u karcinoidu vzácně. Ve spolupráci s kardioložkou jsme se pokoušely ambulantně o nastavení medikace antihypertenziv dominantně na podkladě vápníkových blokátorů, analgetik a pro úzkostnější stavy i anxiolytik, ale bez efektu. Příčinu bylo možné jistě hledat i v compliance pacienta, rozhodla jsem se jej proto hospitalizovat na onkologickém oddělení naší nemocnice. Zde proběhlo i neurologické a psychologické vyšetření, opět byla nastavena medikace, kterou zde užíval. Ve zlepšeném stavu byl dimitován.

Závěr

V době psaní této kazuistiky se u pacienta intermitentně neustále vyskytuje nestabilita tenze i tepové frekvence, ale v menší míře. Toleruje také opětovně prodlouže-

ní aplikačního intervalu Somatuline Autogel na 4 týdny. Po opakovaných konzultacích chirurgů je nyní indikován k cytoredukčnímu chirurgickému výkonu, jelikož předpokládáme příčinu v karcinoidovém syndromu, který se somatulinovými analogy nedaří adekvátně korigovat.

MUDr. Tereza Hrabčáková

KOC Nový Jičín

e-mail: terezahrabcakova@gmail.com

Literatura

1. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. CMAJ. 2017; 189(10): E398–E404.

Eskalace dávky lanreotidu u pacienta s progredujícím midgut NET

| Lenka Ostržková

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU

Úvod

Studie CLARINET FORTE prokázala, že podávání lanreotidu 120 mg v intervalu 1× za 14 dnů prodloužilo dobu do progresu u pacientů s NET pankreatu a midgut NET po progresu při standardním dávkování lanreotidu 120 mg 1× za 28 dnů. Studie CLARINET FORTE je prospektivní, jednoramenná studie fáze 2. Hodnotila účinnost a bezpečnost frekvence eskalace dávky lanreotidu 120 mg, podávané každých 14 dnů namísto standardního dávkování 1× za 28 dnů, a to u pacientů s NET pankreatu a midgut NET po progresu na standardním dávkování.

Klíčová slova: lanreotid, midgut NET, eskalace frekvence dávků, studie CLARINET FORTE

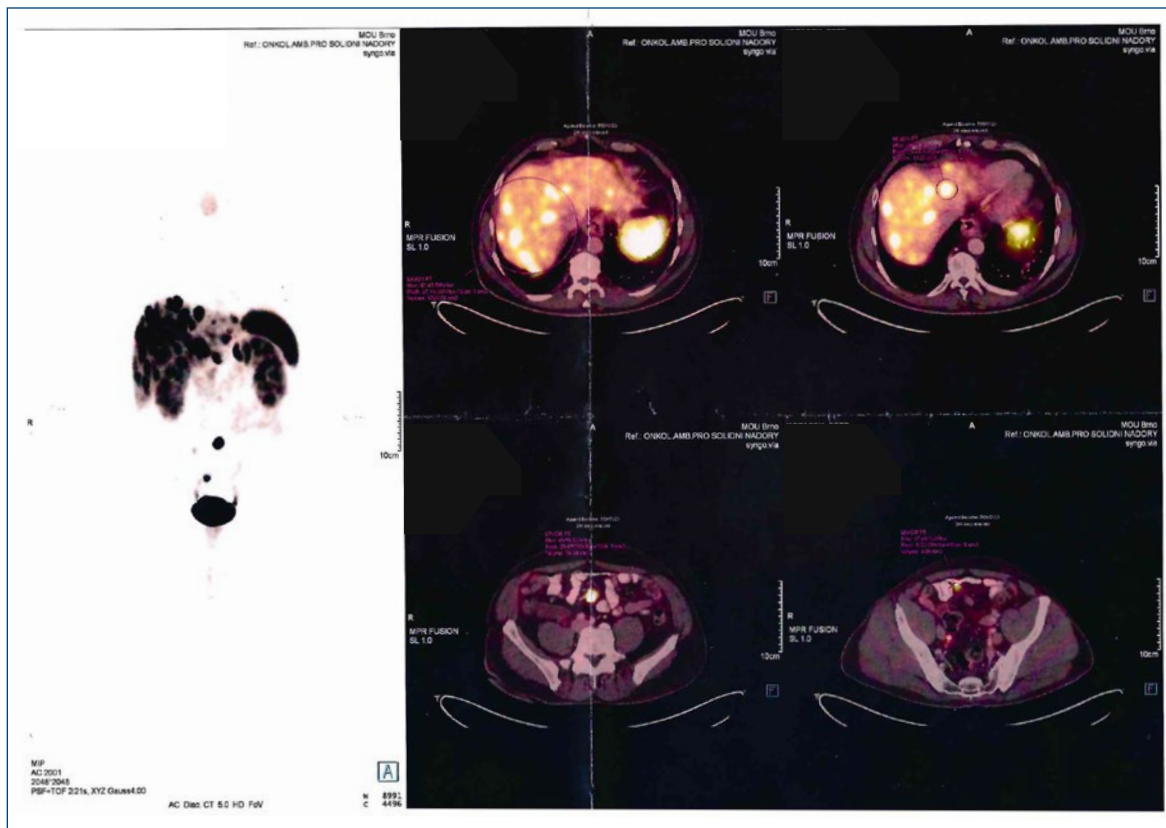
Kazuistika

Pacientem je muž, ročník 1967, léčený pro *diabetes mellitus* 2. typu a hypertenzi. Užívá chronickou medikaci metformin 1 000 mg 3× 1, Egiramlon 10/5 mg 1-0-0 a Frontin 0,5 mg 2× 1 denně. Cestou diabetologa byla provedena sonografie břicha, byl popsán ložiskový proces jaterní, mnohočetná ložiska v obou lalocích jater. Nález byl potvrzen také na CT. Klinicky byl nemocný zcela bez obtíží, nádorové markery CEA a CA 19-9 v normě. Nález byl projednán na Onkologické indikační komisi pro nádory gastrointestinálního traktu. Vzhledem k velikosti lézí by jejich biopsie k histologické verifikaci pod CT byla obtížná, proto byla doporučena biopsie laparoskopicky. Dne 8. 1. 2019 byla provedena laparoskopická revize v dutině břišní. V játrech byla nalezena mnohočetná drobná ložiska v obou lalocích, jinde v dutině břišní ložiska nebyla prokázána. Na rozhraní segmentu 2 a 3 bylo ložisko 24 mm, byla tedy provedena atypická resekce a nález byl odeslán k histologické verifikaci. Operace i pooperační průběh byly bez komplikací.

Závěr histologického vyšetření: ložisko v játrech charakteru neuroendokrinního tumoru G2, Ki67 3–15 % (NET G2). Byl doplněn octreoscan s nálezem mnohočetného metastatického postižení jater a dále bylo popsáno drobné ložisko v oblasti ilea, které bylo hodnoceno jako primární nádor. Pacient byl zcela bez obtíží, bez poruchy pasáže, váhového úbytku, bez známek karcinoidového syndromu. Hladina chromograninu A byla 2 860 µg/l, odpady 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIAA) v moči byly zvýšené. Bylo doplněno echokardiografické vyšetření srdce, to bylo bez známek postižení srdečních chlopní. Byla stanovena diagnóza neuroendokrinní tumor ilea G2 s mnohočetným metastatickým postižením jater bez karcinoidového syndromu, afunkční neuroendokrinní tumor (NET G2).

Od února 2019 byla zahájena terapie lanreotidem v dávce 120 mg 1× za 28 dnů. Pacient léčbu dobře toleroval. V průběhu terapie nastal pokles hladiny chromograninu A k normě, stejně tak i hladiny 5-HIAA v moči.

V březnu 2022 byl zaznamenán opět vzestup chromograninu A, podle zobrazovacích metod včetně 68Ga-DOTA-TOC PET/CT také morfologická i metabolická progresse ložisek v játrech. Byla zvažována možnost terapie PRRT (cílená terapie dle radioaktivních peptidů), ale nemocný se léčby obával. Proto podle příznivých výsledků studie CLARINET FORTE, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020, byla po dohodě s pacientem zahájena terapie lanreotidem 120 mg v intervalu 1× za 14 dnů. Tolerance léčby byla dobrá, během tří měsíců došlo k normalizaci hladiny chromograninu v séru. Podle přeshetření 68Ga-DOTA-TOC PET/CT byl pacient bez morfologické i metabolické progresse. Terapie lanreotidem 120 mg probíhá, tolerance léčby je dobrá, bez nežádoucích účinků. Kvalita života nemocného nebyla omezena, bez problémů zvládá běžné denní činnosti.

Obrázek č. 1: ^{68}Ga -DOTA-TOC PET

Zdroj: archiv Nukleární medicíny MOU Brno

Závěr

Pacient byl poučen o samoaplikaci. V domácím prostředí aplikuje lanreotid 1× za 14 dnů a na kontroly do ambulance dochází 1× za 8–12 týdnů. Přesvětření ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT je plánované 1× za 6 měsíců. Poslední přesvětření bylo v únoru 2024 a stabilizace onemocnění trvá.

MUDr. Lenka Ostřížková

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU
e-mail: Ostrizkova.Lenka@fnbrno.cz

Literatura

Pavel M, Čwikla JB, Lombard-Bohas C, et al. 1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results. Ann Oncol. 2020; 31(suppl4): S773.

