



RAKOWIAKOWA CHOROBA SERCA – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE. PREZENTACJA PRZYPADKU KLINICZNEGO

Diagnostic and treatment difficulties of carcinoid heart disease. Clinical case presentation



Dorota Anna Brodowska-Kania, Marek Saracyn, Maciej Kołodziej, Adrianna Mróz, Michał Kania, Beata Dmochowska, Grzegorz Kamiński

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska

Dorota Anna Brodowska-Kania – 0000-0002-3328-1537

Marek Saracyn – 0000-0002-5800-0500

Maciej Kołodziej – 0000-0001-8123-2126

Adrianna Mróz – 0009-0009-7127-6892

Michał Kania – 0009-0003-9050-2273

Beata Dmochowska – 0009-0009-2658-8512

Grzegorz Kamiński – 0000-0002-2357-0634

Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynne rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Występują rzadko. Charakteryzują się podstępny przebiegiem i często rozpoznawane są przypadkowo. Prezentujemy przypadek kliniczny pacjenta, który przeżył nefrektomię lewostronną z powodu raka brodawkowatego nerki. Podczas operacji wykryto zmianę ogniskową w krezce, z której pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Rozpoznano nowotwór neuroendokryny. Zastosowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny. W dalszej obserwacji podczas progresji choroby wykryto przerzut nowotworu neuroendokryny do mięśnia sercowego, co zdarza się niezwykle rzadko. W związku z progresją do przewlekłego leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny dołączono radioizotopową terapię celowaną molekularnie. Uzyskano stabilizację choroby. Po upływie 1,5 roku zaobserwowano drugą progresję choroby i zastosowano kolejny raz radioizotopową terapię celowaną molekularnie, z dobrym skutkiem. W pracy opisujemy również trudności diagnostyczne spowodowane zbyt małą czułością najczęściej stosowanych metod obrazowania serca, takich jak echokardiografia czy rezonans magnetyczny, które ustępują metodom obrazowania molekularnego w zakresie wykrywania przerzutów nowotworów neuroendokryny. Wiedza na temat przerzutów nowotworów neuroendokryny do serca jest nadal niewielka. Nadal nie jest jasny ich wpływ na dalszy przebieg choroby i rokowanie pacjenta. W związku z tym niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań.

Abstract

Neuroendocrine neoplasms develop from diffuse neuroendocrine system cells and occur rare. They characterized by insidious progress and often are recognized accidentally. We present a case of a patient, who had a nephrectomy of the left kidney, due to a papillary carcinoma. While the operation, there had been discovered a focal change of mesenterium, which was taken a biopsy from. On histopathological examination, neuroendocrine neoplasm has been confirmed. The patient was treated with a long-acting somatostatin analogue. During a further observation, progression of the disease has been observed and cardiac metastasis of the neuroendocrine neoplasm was discovered, what is uncommon. Due to progression, peptide receptor radionuclide therapy was added to chronic treatment with the long-acting somatostatin analogue. Stabilization of the disease have been achieved. After 1,5 year the second progression has been observed and the peptide receptor radionuclide therapy was used one more time, which was successful. We also describe a diagnostic difficulty, caused by poor sensitivity of the most often used imaging methods of the heart, like echocardiography and magnetic resonance imaging, which are not as effective as a molecular imaging methods to recognize metastases of neuroendocrine neoplasms. Knowledge about cardiac metastases of neuroendocrine neoplasms still is little. Their impact on a course of disease and prognosis still is not known. For this reason, more investigations are needed.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokrynne; przerzuty do serca; długodziałający analog somatostatyny; radioizotopowa terapia celowana molekularnie

Keywords: neuroendocrine neoplasms; cardiac metastasis; long-acting somatostatin analogue; peptide receptor radionuclide therapy

DOI 10.53301/lw/189324

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.05.2024

Zaakceptowano do druku: 27.05.2024

Autor do korespondencji:

Dorota Anna Brodowska-Kania
 Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
 Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,
 ul. Szaserów 128, 04-349 Warszawa
 e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NEN) rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego, z punktem wyjścia zlokalizowanym najczęściej w przewodzie pokarmowym (ok. 65%), w drzewie tchawico-oskrzelowym i płucach (ok. 25%) [1, 2]. Należą do rzadkich nowotworów. Charakteryzują się podstępny przebiegiem, długo nie powodują objawów klinicznych. Często rozpoznawane są przypadkowo, w badaniach wykonywanych z innego powodu. Odsetek nowotworów wydzielających hormony wynosi około 30% [3].

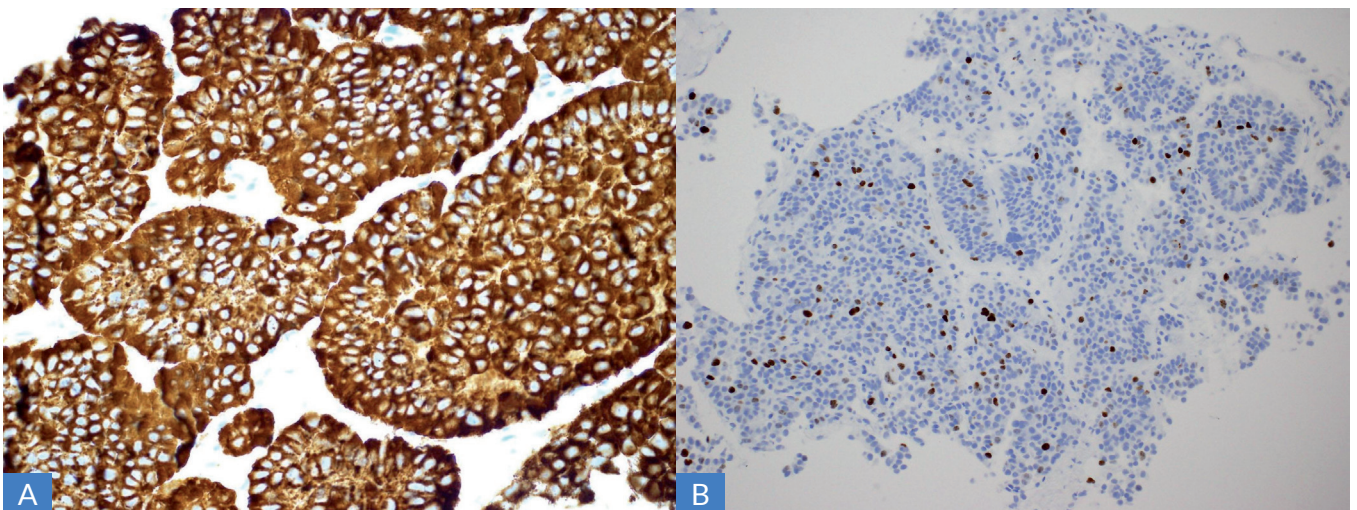
Najczęściej produkowanym hormonem jest serotonina (5-hydrokсыtryptamina, 5-HT). Na wczesnym etapie choroby 5-HT dostaje się drogą krążenia wrotnego do wątroby, gdzie jest neutralizowana przez monoaminooksydazę wątrobową. Z czasem rozwijające się przerzuty do wątroby doprowadzają do nadprodukcji serotoniny, która nie jest rozkładana przez monoaminooksydazy. W przypadku NEN przewodu pokarmowego choroba zazwyczaj pozostaje bezobjawowa do momentu, w którym wydzielane hormony przedostaną się do krążenia systemowego. Wówczas występują objawy kliniczne, takie jak zaburzenia naczynioruchowe (zaczerwienienia twarzy i szyi, tachykardia, nadmierne pocenie), biegunka, kolkowe bóle brzucha, bronchospazm, czyli objawy zespołu rakowiaka. Z kolei rakowiakowa choroba serca, polegająca na włóknieniu wsierdza i rozwoju wad zastawkowych, jest późnym powikłaniem. Dotyka 20–70% pacjentów z roz-

sianym NEN i pogarsza ich rokowanie [1]. Wskaźniki 1-, 3-, 5-, i 10-letniego przeżycia u pacjentów z NEN szacuje się odpowiednio na 72,8%, 52,7%, 39,4% i 18,1% [4].

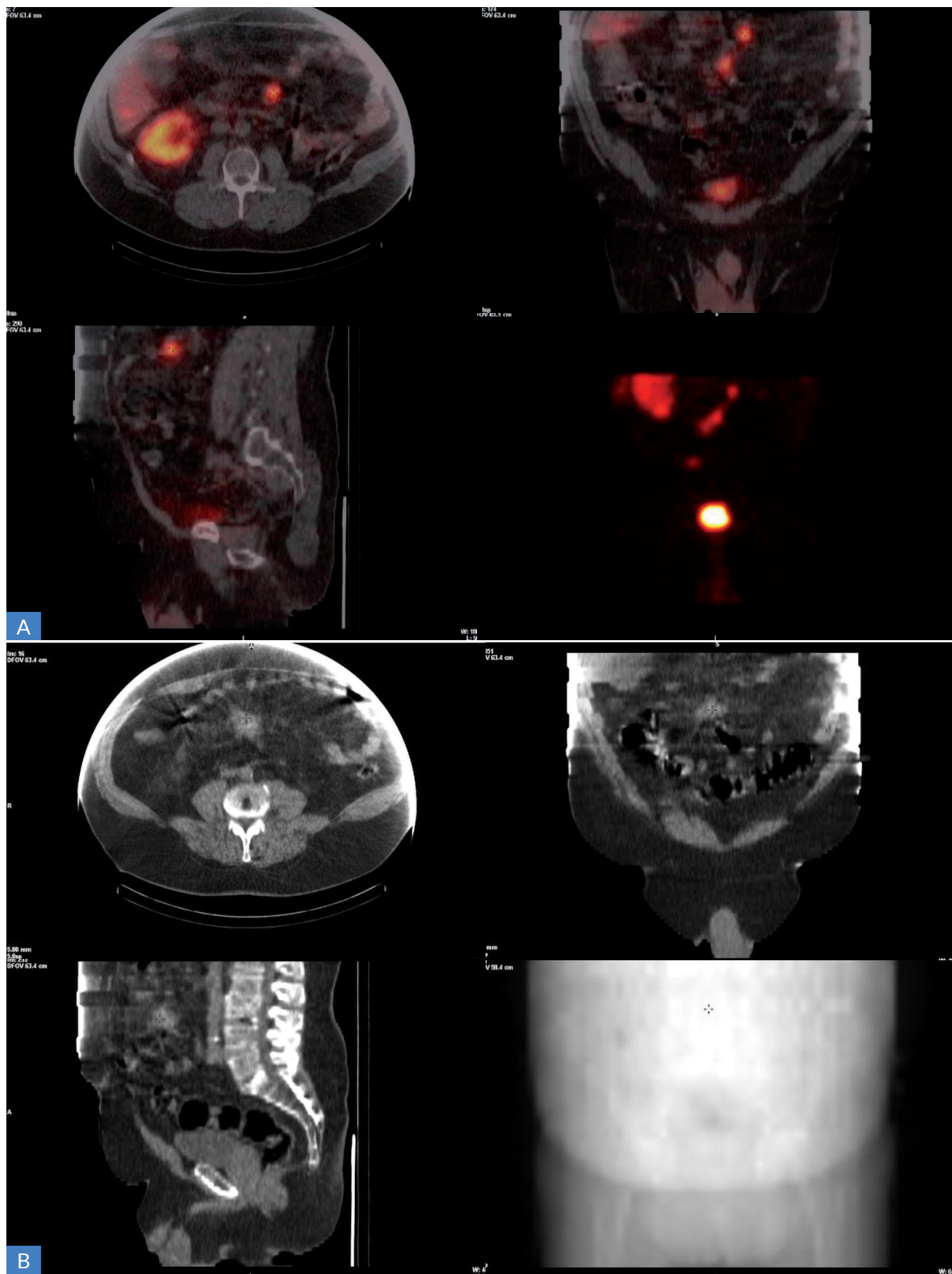
Prezentujemy przypadek kliniczny pacjenta z NEN i zmianami przerzutowymi do serca, które występują bardzo rzadko.

Opis przypadku

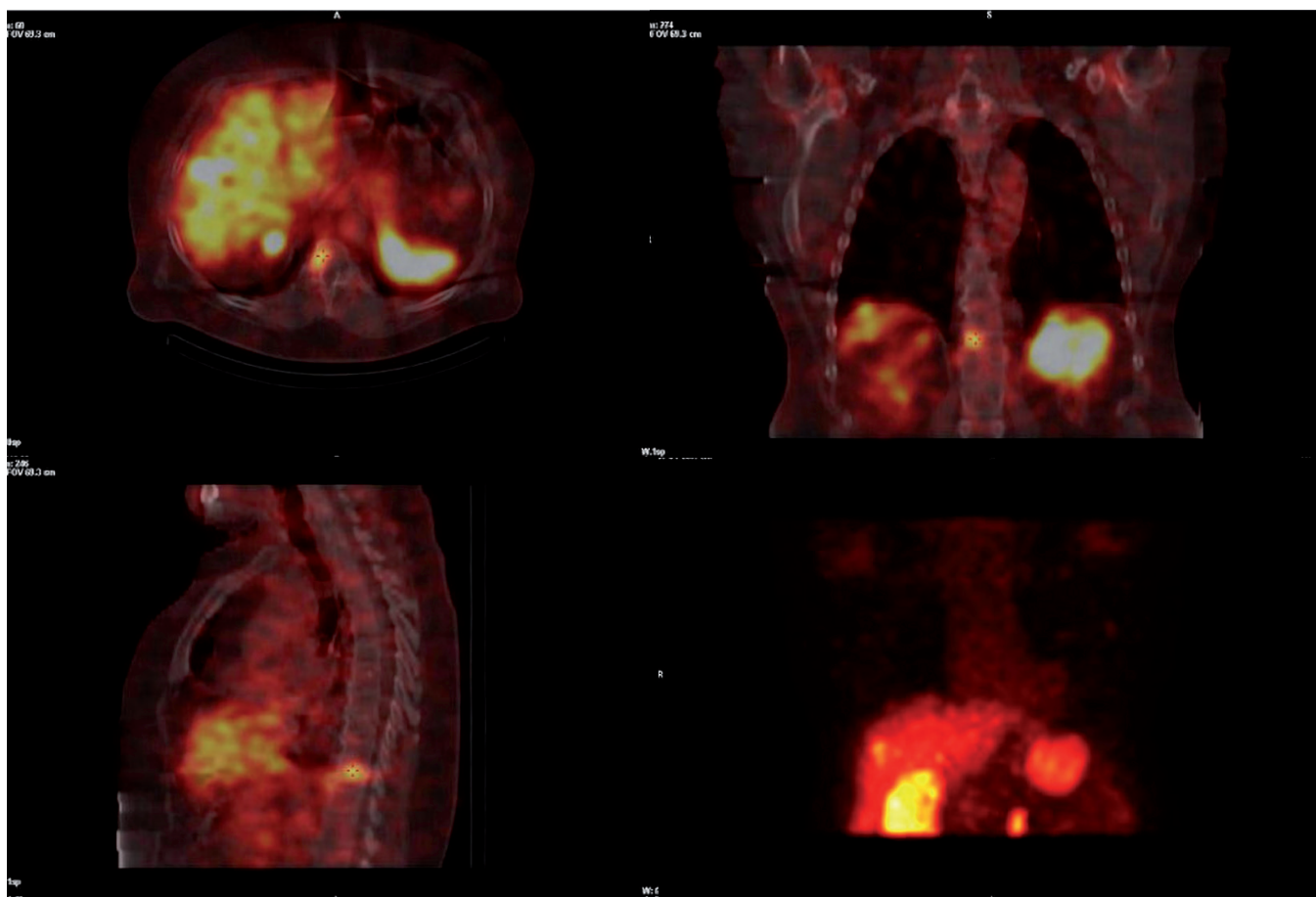
68-letni chory pozostaje pod opieką Kliniki Endokrynologii od ponad dekady. W wieku 58 lat mężczyzna z długotrwałym bólem brzucha, utratą masy ciała, bólem w lewej okolicy lędźwiowej, nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i kamicią pęcherzyka żółciowego w wywiadzie został poddany lewostronnej nefrektomii z powodu wykrycia w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej guza lewej nerki, o wymiarach 33 × 45 mm, z rozpadem w środku, z powiększonymi węzłami chłonnoymi okołoaortalnymi. Podczas nefrektomii usunięto guz o średnicy 60 mm, uciśkający tkankę tłuszczową okołonerkową i okołownękową, bez cech naciekania. Śródoperacyjnie stwierdzono również obecność zmiany ogniskowej w krezce i pobrano z niej wycinki. Wykryto patologiczne węzły chłonne krezkowe, biodrowe zewnętrzne, okołoaortalne i zmiany przerzutowe w wątrobie. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka brodawkowatego lewej nerki – stadium pT1b, stopień II wg Fuhrmana, G2, natomiast w preparacie ze zmiany ogniskowej w krezce rozpoznano nowotwór neuroendokrynny (NEN G2, Ki 67 5–7%, dodatnie barwienia na chromograninę i synaptofizynę) (ryc. 1).



Rycina 1. Obraz mikroskopowy wycinka pobranego ze zmiany ogniskowej w krezce. **A.** Dodatni wynik reakcji immunohistochemicznej z chromograniną (pow. 400 ×). **B.** W reakcji z przeciwciałem anti-Ki67 (klon MIB-1) zabarwiono około 5–7% jąder komórek nowotworowych (pow. 200 ×)



Rycina 2. A. Badanie ^{68}Ga -PET/CT. Potwierdzono obecność zmiany ogniskowej w krzeczce z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2. Stwierdzono zmiany przerzutowe w wątrobie, w okolicy bieguna dolnego nerki prawej, w krzeczce, węzłach chłonnych krzeczki, jelicie cienkim oraz układzie kostnym. **B.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej. W krzeczce obecność gwiazdkowatej zmiany ogniskowej powodującej reakcję desmoplastyczną ze zwapnieniami



Rycina 3. SPECT/CT. Stabilizacja choroby. Patologiczna nadekspresja w wątrobie, krezce jelitowej, przy górnym biegunie kręgu Th12 i przy górnym biegunie nerki prawej

Dwa miesiące później w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) z fluorodeoksyglukozą potwierdzono obecność aktywnej metabolicznie zmiany w jelicie cienkim, z zajęciem krezki oraz zajęciem węzłów chłonnych jamy brzusznej, zaś w badaniu scyntygrafii receptorowej PET/CT za pomocą analogu znakowanego ^{68}Ga (^{68}Ga -PET/CT) wykryto zmiany przerzutowe w wątrobie, w okolicy biegunów nerki prawej, w krezce i węzłach chłonnych krezki oraz w jelicie cienkim i układzie kostnym (ryc. 2).

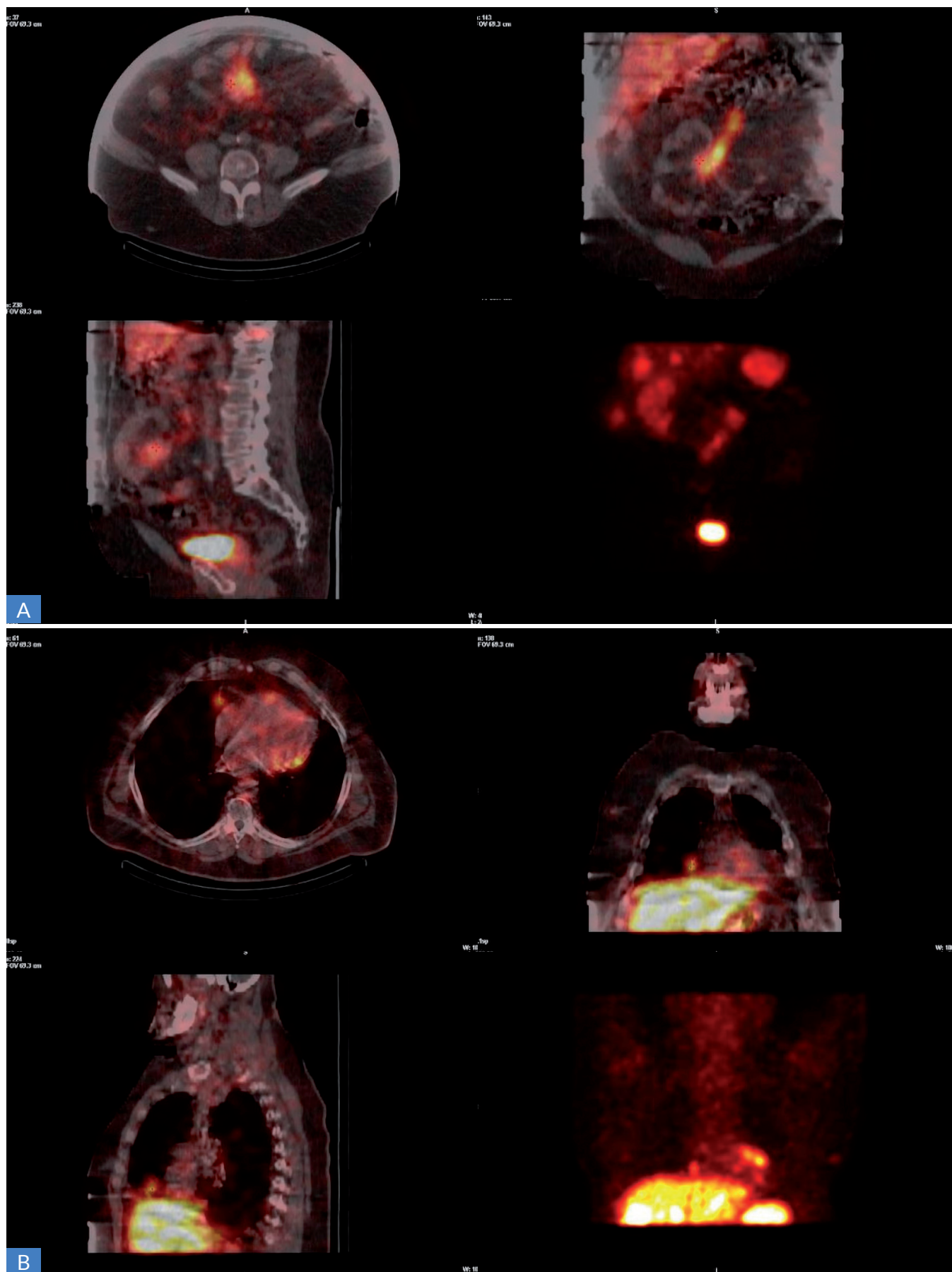
Rozpoczęto leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny – lanreotydem. Monitorowano pacjenta, kontrolując stężenie chromograniny A oraz obraz tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów. Uzyskano stabilizację choroby.

W wykonywanych w kolejnych latach badaniach ^{68}Ga -PET/CT, somatostatynowej scyntygrafii receptorowej połączonej z tomografią emisyjną pojedynczego fotonu i tomografią komputerową (ang. *somatostatin receptor scintigraphy/single-photon emission computed tomography/computed tomography*, SRS/SPECT/CT) oraz tomografii komputerowej nie stwierdzono cech progresji choroby (ryc. 3).

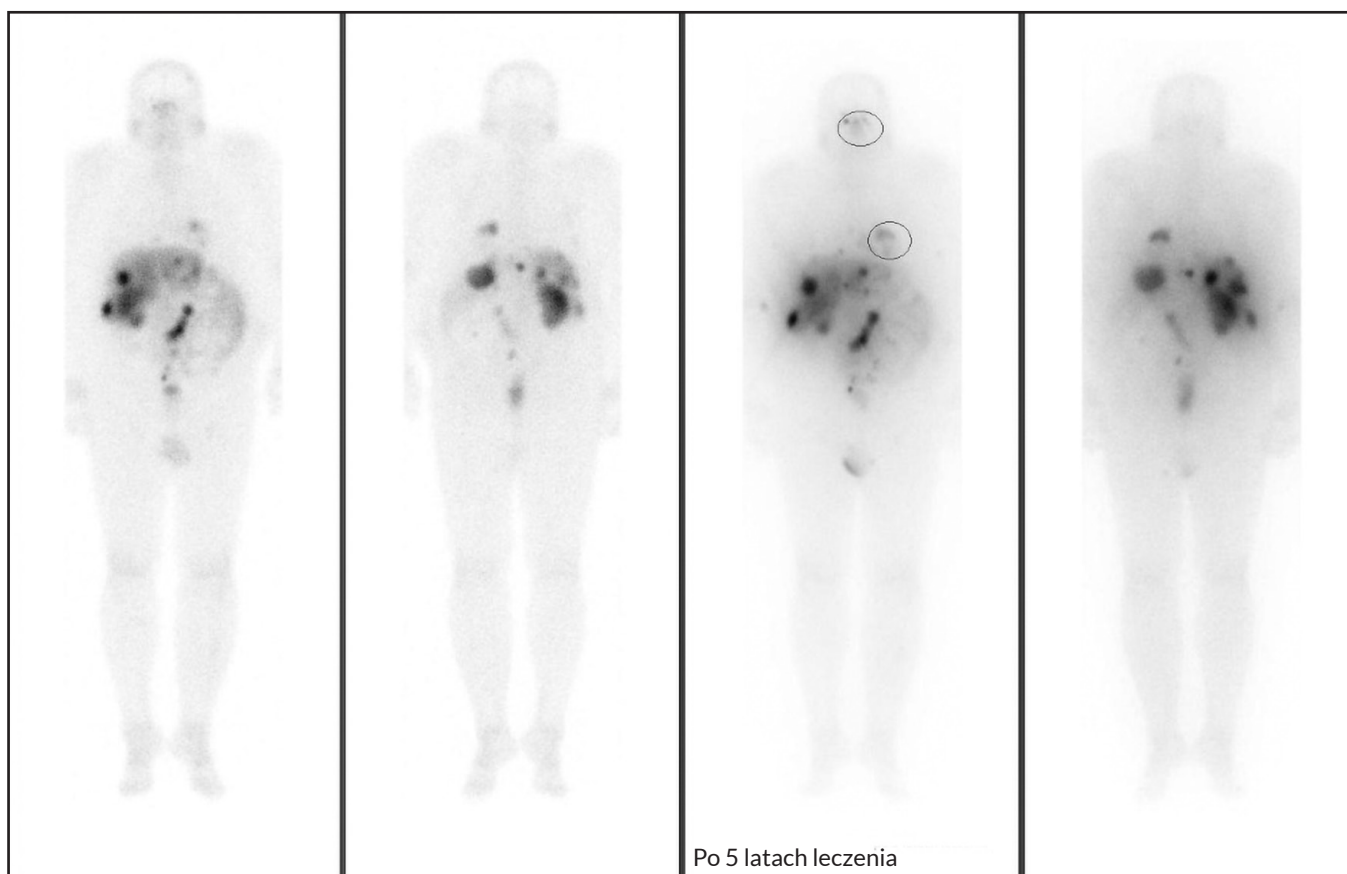
Utrzymano leczenie zimnym analogiem somatostatyny. Po 5 latach od rozpoznania NEN stwierdzono progresję choroby. Zaobserwowano wzrost stężenia chromo-

graniny A z 287,4 ng/ml do 590,1 ng/ml, zaś w badaniu SPECT/CT z obrazowaniem receptorów somatostatynowych wykryto nowe ognisko w sercu, lewobocznie, u podstawy lewej komory, kilka ognisk w osierdziu, ogniska w oczodołach oraz progresję zmian w wątrobie i krezce (ryc. 4 i ryc. 5).

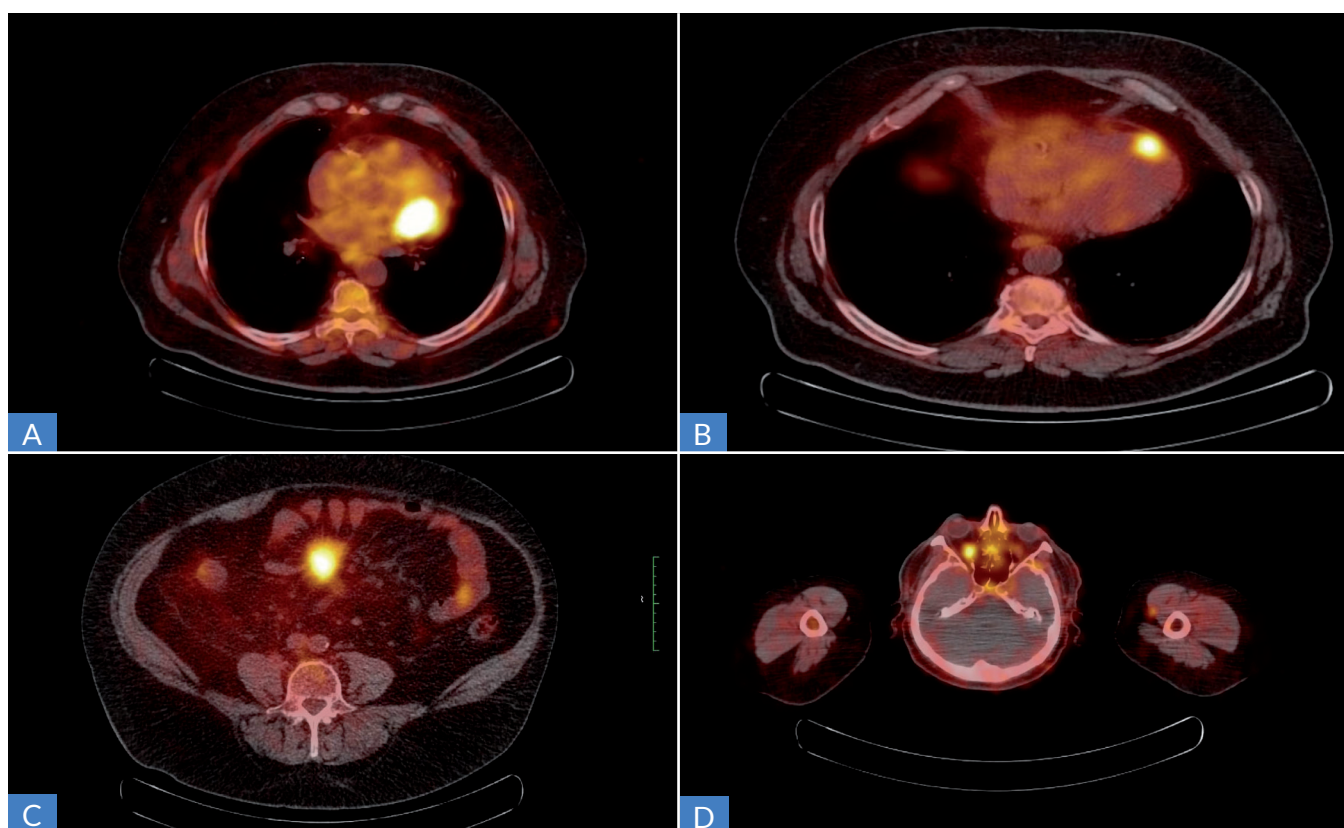
W badaniu echokardiograficznym wysunięto podejrzenie rakowiakowej choroby serca. Z uwagi na otyłość i trudne warunki badania zlecono wykonanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) serca. W badaniu tym jama lewej komory była nieposzerzona, z prawidłową funkcją skurczową i frakcją wyrzutową (ang. *ejection fraction*, EF) 60%, stwierdzono ponadto odcińkowe pogrubienie mięśnia przegrody, ściany przedniej i bocznej do 22 mm, zaburzenia perfuzji w pogrubiałym mięśniu ściany przedniej/przednio-bocznej. Jama prawej komory była również nieposzerzona, z prawidłową globalną frakcją skurczową EF 57%. Zobrazowano pogrubienie mięśnia prawej komory, pogrubiałe płatki zastawki trójdzielnej i struny ścięgniaste (cechy restrykcji). Ani w mięśniu serca, ani w osierdziu nie wykryto zmian ogniskowych, które różniłyby się sygnałem w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego. Nie stwierdzono cech zmian przerzutowych w mięśniu sercowym i osierdziu. W obrazach późnego wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego stwierdzono cechy rozlanego śródmięśniowego włóknienia w mięśniu lewej i prawej komory – zmiany miały największe nasilenie w pogrubiałym mięśniu w segmentach podstawnych



Rycina 4. SPECT/CT. Progresja choroby. **A.** Patologiczna nadekspresja w wątrobie, krezce jelitowej, przy górnym biegunie nerki prawej oraz w trzonie kręgu Th12. **B.** Dodatkowe ognisko w sercu, oczodołach, tkance podskórnej klatki piersiowej (w rzucie piersi prawej), progresja zmian w wątrobie



Rycina 5. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Widoczna progresja zmian po 5-letnim okresie leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny. Dodatkowe ognisko w sercu, oczodółach, tkance podskórnej klatki piersiowej (w rzucie piersi prawej), progresja zmian w wątrobie i w kręzce



Rycina 6. ^{68}Ga -PET/CT. Nadekspresja receptorów somatostatynowych. **A, B.** Dwa ogniska w mięśniu sercowym. **C.** Ognisko w kręzce jelita cienkiego. **D.** Ognisko w prawym oczodole



Rycina 7. Scyntygrafia poterapeutyczna po drugim kursie leczenia gorącymi analogami somatostatyny. Obraz zmian stabilny. Nie uwidoczniono nowych ogniska patologicznego wzmożonego gromadzenia radioznacznika

ściany przedniej i przednio-bocznej oraz w przegrodzie międzykomorowej przy połączeniach górnym i dolnym prawej i lewej komory.

Rozpoznano rakowiakową chorobę serca. Wobec progresji choroby zastosowano leczenie gorącymi analogami somatostatyny ^{177}Lu -DOTA-TADE i kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny. Chory przeszedł cztery kursy radioizotopowej terapii celowanej molekularnie (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT). Podano łącznie cztery kursy po 200 mCi ^{177}Lu -DOTA-TADE i uzyskano stabilizację choroby. W dalszej obserwacji po upływie 1,5 roku od ostatniego podania PRRT wykonano badanie ^{68}Ga -PET/CT, rozpoznając nadekspresję receptorów somatostatynowych w węzłach chłonnych śródpiersia, w prawym oczodole, liczne ogniska w kośćcu, zmiany naciekowe w krezce jelita, dwa ogniska w mięśniu sercowym (ryc. 6).

W dobowej zbiorce moczu stwierdzono zwiększone wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (ang. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA) (63,1 mg/dobę (norma 0,5–9 mg/dobę)) i wykluczono zwiększone wydalanie metoksykatecholamin. W badaniu echokardiograficznym nie uwidoczniono zmian organicznych ani istotnych hemodynamicznie wad zastawkowych, nie stwierdzono cech choroby rakowiakowej serca, jak również nie udało się uwidocznić opisywanych zmian przerzutowych w sercu. Zaobserwowano wzrost stężenia chromograniny A w okresie 7 miesięcy z 687,6 ng/ml do 1704,0 ng/ml. Stwierdzono kolejną progresję choroby. Pacjenta zdyskwalifikowano z leczenia inhibitorem mTOR z powodu braku refundacji leczenia i umiejscowienia zmiany pierwotnej oraz zakwalifikowano do ponownej terapii PRRT. Chory otrzymał kolejne cztery kursy leczenia, uzyskując stabilizację choroby (ryc. 7).

Omówienie

Prezentowany przypadek pokazuje, jak ważne są adekwatna terapia i zindywidualizowane podejście do chorego z NEN.

Guzy przerzutowe w sercu są rzadkie, wykrywa się je w 1,5–20% badań autopsyjnych wykonywanych u chorych na nowotwór. Zazwyczaj są one klinicznie nieme. Przerzuty odległe do serca może powodować dowolny nowotwór, najczęściej jednak są to: czerniak, chłoniaki, białaczki, rak płuca, piersi i przetyku, bardzo rzadko NEN [5].

W przypadku NEN zmiany przerzutowe w sercu spotyka się skrajnie rzadko, ze względu na częstość występowania tych nowotworów. Najczęstsze zmiany przerzutowe NEN zlokalizowane są w wątrobie i węzłach chłonnych, a następnie w kośćcu, płucach i otrzewnej [5]. W ostatnich latach rzadsze miejsca przerzutów, takie jak mózg, piersń, jajniki, nadnercza, skóra czy serce, odnotowuje coraz częściej, ze względu na postęp w metodach obrazowania molekularnego. Wykrycie zmian metastatycznych w sercu za pomocą badania echokardiograficznego jest trudne, głównie dlatego, że zmiany mniejsze niż 10 mm nie są widoczne. Mimo że rezonans magnetyczny serca jest metodą obrazową z wyboru w ocenie nowotworów i naciekania mięśnia sercowego, opisywany przypadek pokazuje, iż ma on mniejszą czułość niż metody obrazo-

wania molekularnego. Somatostatynowa scyntygrafia receptorowa odznacza się dużą czułością i umożliwia obrazowanie zmian przerzutowych niewidocznych przy zastosowaniu innych metod. Badaniem o największej czułości w obrazowaniu NEN pozostaje ^{68}Ga -PET/CT.

Dotychczas przeprowadzono tylko jedną metaanalizę dotyczącą częstości występowania oraz lokalizacji zmian przerzutowych w sercu spowodowanych NEN oraz ich wpływ na frakcję wyrzutową i wskaźnik przeżycia. W owym badaniu, przeprowadzonym przez Hamzę i wsp., spośród 16 685 analizowanych przypadków NEN zmiany przerzutowe w sercu stwierdzono u 2,3% chorych (257 przypadków). Zmiany te najczęściej były wykrywane w badaniu ^{68}Ga -PET/CT. Najczęstszą lokalizacją przerzutów NEN w sercu była lewa komora (48%), następnie kolejno osierdzie, prawa komora, przegroda międzykomorowa, lewy przedsionek, prawy przedsionek. Najczęstszą manifestacją kliniczną w momencie wykrycia przerzutu NEN do serca było zmniejszenie frakcji wyrzutowej, występujące u 15% pacjentów. U większości chorych nie wykluczono jednak zmniejszonej EF przed rozpoznaniem zmian przerzutowych w sercu. Średnie przeżycie pacjentów od momentu stwierdzenia przerzutu NEN do serca wynosiło 35,89 miesiąca. W prezentowanym przypadku chory żyje już ponad 7 lat od chwili zdiagnozowania zmian przerzutowych. Nie występują u niego zaburzenia rytmu serca ani objawy niewydolności serca.

Podsumowanie

Przerzuty NEN do serca występują bardzo rzadko, zazwyczaj nie dają objawów klinicznych a ich wykrycie może wymagać zastosowania metod obrazowania o naj-

wyższej czułości, takich jak ^{68}Ga -PET/CT. Nie ma dokładnych danych dotyczących ich ewentualnego wpływu na rozwój powikłań ze strony mięśnia sercowego – arytmii, bloków przewodzenia, niewydolności serca, wad zastawkowych czy ostrych zespołów wieńcowych. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia ostatecznego wpływu zmian przerzutowych w sercu na przeżycie chorych na NEN.

Piśmiennictwo

1. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist*, 2005; 10: 123–131. doi: 10.1634/theoncologist.10-2-123
2. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. *Endokrynol Pol*, 2022; 73: 387–454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049
3. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord*, 2017; 18: 393–410. doi: 10.1007/s11154-017-9438-8
4. Man D, Wu J, Shen Z, et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res*, 2018; 10: 5629–5638. doi: 10.2147/CMAR.S174907
5. Hamza M, Manasrah N, Patel NN, et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence and outcomes of cardiac metastasis of neuroendocrine malignancies. *Am J Cardiol*, 2023; 194: 86–92. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.02.011