

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów mTOR jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie ewerolimusem u pacjentki z nieresekcyjnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
 Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologii,
 CO-I w Warszawie
 ul. Wawelska 15,
 02-034 Warszawa
 e-mail: adkolasińska@yahoo.com

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek chorej leczonej ewerolimusem z powodu przerzutowego nowotworu neuroendokrynnego trzustki. Po stwierdzeniu progresji choroby zdecydowano o zastosowaniu inhibitora mTOR — ewerolimusu — jako leczenia drugiej linii. Odnotowano zmniejszenie wielkości i liczby zmian ogniskowych. Czas wolny od progresji choroby wyniósł 15 miesięcy. Ewerolimus stanowi skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną najczęściej po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w nowotworach neuroendokrynnych trzustki.

Słowa kluczowe: nowotwory neuroendokryne trzustki, inhibitor mTOR, ewerolimus, leczenie

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; supl. D: D3-D5

Wstęp

W niniejszym artykule opisano przypadek chorej leczonej ewerolimusem z powodu przerzutowego nowotworu neuroendokrynnego trzustki. W wyniku zastosowania inhibitora kinazy serynowo-treoninowej (mTOR) — ewerolimusu — odnotowano zmniejszenie wielkości i liczby zmian ogniskowych. Czas wolny od progresji choroby wyniósł 15 miesięcy. Ewerolimus stanowi skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną najczęściej po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w nowotworach neuroendokrynnych trzustki.

Opis przypadku

Do Kliniki Onkologii Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w marcu 2013 roku zgłosiła się 46-letnia

kobieta z powodu obserwowanych od kilku lat torbieli w wątrobie, których powiększenie się zaobserwowano w ostatnim roku. Pacjentka bez dolegliwości, bez obciążeń internistycznych. Przeprowadzono dalszą diagnostykę — w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (TK) stwierdzono obecność guza ogona trzustki o średnicy 99 mm × 90 mm, oraz liczne przerzuty w obu płatach wątroby, o średnicy do 23 mm, a także przerzuty do węzłów chłonnych jamy brzusznej. W celu ustalenia rozpoznania wykonano biopsję zmian przerzutowych w wątrobie. Wynik badania histopatologicznego był następujący: obraz odpowiada przerzutowi nowotworu neuroendokrynnego G2, synaptofizyna (+), chromogranina (+), Ki67 5%. Następnie chorą skierowano na badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) z zastosowaniem 99mTc-HYNIC-TOC, którego wynik potwierdził obecność patologicznych ognisk w wątrobie i ogonie trzustki

z wysoką ekspresją receptora somatostatynowego. Oznaczone w marcu 2013 roku stężenie chromograniny A, które stanowi najczęściej używany wskaźnik nieswoisty dla nowotworów neuroendokrynych, wyniosło 11 658 ng/ml (norma do 94 ng/ml). Pacjentka nie miała objawów nadczynności hormonalnej, była jednak konsultowana na oddziale endokrynologii, gdzie wykluczono czynność hormonalną nowotworu oraz współistnienie zespołów endokrynologicznych (MEN), które mogą współistnieć w 15–20% nowotworów neuroendokrynych.

Ze względu na powolny dotychczasowy przebieg choroby na posiedzeniu zespołu interdyscyplinarnego zdecydowano o rozpoczęciu leczenia zimnym analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu podawanym co 28 dni, ze względu na ich działanie antyproliferacyjne. Do stycznia 2015 roku leczenie kontynuowano, uzyskując stabilizację zmian w badaniach obrazowych (TK oraz SRS) ze zmniejszeniem się zmian w wątrobie o 15% oraz spadek stężenia chromograniny do 460 ng/ml w marcu 2014 roku. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane. Pod koniec grudnia chora skarżyła się na gorsze samopoczucie. Dodatkowo obserwowano stopniowe narastanie stężenia chromograniny A od września 2014 roku pomimo utrzymującej się stabilizacji w badaniach obrazowych.

W badaniu TK jamy brzusznej wykonanym w styczniu 2015 roku opisano progresję choroby: wzrost liczby i wielkości zmian w wątrobie (największe ognisko o średnicy 39 mm), powiększenie guza w trzustce do 144 mm × 123 mm oraz progresję w węzłach chłonnych jamy brzusznej. W badaniu SRS z zastosowaniem ^{99m}Tc-HYNIC-TOC także potwierdzono powiększenie i wzrost liczby zmian z utrzymującą się wysoką ekspresją receptora somatostatynowego. Oznaczone wówczas stężenie chromograniny A wyniosło 19 507 ng/ml. Poza zgłaszanym brakiem apetytu oraz spadkiem masy ciała o 5 kg pacjentka pozostawała w dobrym stanie ogólnym.

Na posiedzeniu zespołu interdyscyplinarnego, podczas którego rozpatrywano różne opcje terapeutyczne: chemioterapię, celowaną terapię radioizotopową analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*), leczenie celowane, uwzględniające możliwości terapeutyczne dostępne w naszym kraju oraz dowody z badań naukowych dotyczące ich skuteczności, omówiono dalsze postępowanie. Zdecydowano o zastosowaniu inhibitora mTOR — ewerolimusu — na podstawie wyników badania randomizowanego III fazy RADIANT-3 oraz spełnienia określonych kryteriów włączenia do programu lekowego. W lutym 2015 roku po spełnieniu kryteriów programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” rozpoczęto terapię ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę z jednoczesną kontynuacją leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu podawanym co 28 dni. W 6. tygodniu od rozpoczęcia terapii

wystąpiły działania niepożądane pod postacią zapalenia jamy ustnej w stopniu G2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Pacjentka została objęta programem pielęgniarstwowym „W trosce o pacjenta”, była leczona zachowawczo z dobrym efektem klinicznym bez konieczności redukcji dawki ewerolimusu czy przerwy w leczeniu. Miesiąc później stężenie chromograniny A wyniosło 5182,0 ng/ml, a wykonana w maju 2015 roku TK jamy brzusznej wykazała stabilizację zmian przerzutowych w wątrobie ze zmniejszeniem się zmian o 22%, zmniejszenie się węzłów chłonnych jamy brzusznej nie spełniało jednak kryteriów częściowej regresji według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1, stwierdzono także znaczną regresję guza trzustki (do 106 mm × 93 mm). Leczenie kontynuowano, a kolejne wyniki TK jamy brzusznej potwierdzały stabilizację choroby. Stężenie chromograniny A spadło do 532,5 ng/ml. Pacjentka bardzo dobrze tolerowała leczenie, pozostawała w bardzo dobrym stanie ogólnym (0 wg *World Health Organization*) do kwietnia 2016 roku, kiedy ponownie zaczęła odczuwać spadek apetytu, osłabienia oraz schudła około 3 kg przez miesiąc. W badaniu kontrolnym TK jamy brzusznej w maju 2016 roku stwierdzono progresję choroby w wątrobie przy stabilnym obrazie zmian w trzustce i węzłach chłonnych jamy brzusznej. Zakończono 15-miesięczne leczenie ewerolimusem w ramach programu lekowego. Stężenie chromograniny A wzrosło do 3068 ng/ml. Po obradach lekarskiego konsylium wielospecjalistycznego, na podstawie utrzymującej się wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych we wszystkich zmianach, pacjentkę skierowano do dalszego leczenia radioizotopowego (PRRT).

Podsumowanie

Nowotwory neuroendokryne trzustki stanowią heterogenną grupę nowotworów w większości rozpoznawaną w stadium zaawansowanym, co uniemożliwia wdrożenie radykalnego leczenia chirurgicznego. Pacjentka otrzymała początkowo długodziałający analog somatostatyny, które to leczenie zapewniło 20-miesięczną kontrolę choroby. Gdy doszło do progresji, włączono terapię ewerolimusem — inhibitorem mTOR, po uwzględnieniu wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) oraz rozważeniu różnych opcji leczenia sekwencyjnego w przyszłości, a także na podstawie dowodów z badań naukowych. Kinaza mTOR pełni istotną funkcję regulacyjną w podziale komórek guza, wzroście naczyń krwionośnych oraz metabolizmie komórkowym. Ewerolimus został zarejestrowany na podstawie wyników badania RADIANT-3 — badania klinicznego III fazy,

do którego włączono chorych z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki [1]. Wykazano, że ewerolimus w porównaniu z placebo ponad 2-krotnie wydłużał medianę czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) — mediana 4,6 miesiąca dla placebo vs. 11,0 miesiący dla ewerolimusu — oraz zmniejszał o 65% ryzyko progresji nowotworu.

Co istotne, we wszystkich podgrupach otrzymujących ewerolimus, niezależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu (stopień złośliwości 1. lub 2.), wcześniejszej terapii lub jej braku (analogi somatostatyny, chemioterapia), stwierdzono znaczące wydłużenie PFS. Dodatkowo Rugo i wsp. [2] opublikowali wyniki metaanalizy na temat najczęściej występującego działania niepożądanego, bo dotyczącego 67% chorych przyjmujących ewerolimus — zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Metaanaliza ta obejmowała wszystkie badania III fazy z zastosowaniem ewerolimusu, także RADIANT-3. Zauważono, że wystąpienie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia wiąże się ze znamienne statystycznie dłuższym PFS wynoszącym 13,86 miesiąca w porównaniu z 8,31 miesiąca u chorych leczonych

inhibitorem mTOR bez wystąpienia tego objawu w ciągu pierwszych 8 tygodni. Podobne wyniki uzyskano w przedstawionym przypadku klinicznym — PFS wyniósł 15 miesięcy. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest istotnym działaniem niepożądanym mającym wpływ na jakość życia pacjentów. Bardzo ważna jest informacja oraz wsparcie pielęgniarskie dla chorych w radzeniu sobie z tym problemem, aby uniknąć niepotrzebnej redukcji dawki czy zaprzestania leczenia.

Podsumowując, można stwierdzić, że ewerolimus stanowi skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną najczęściej po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w nowotworach neuroendokrynnych trzustki.

Piśmiennictwo

1. Yao J.C., Shah M.H., Ito T., Bohas C.L. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
2. Rugo H.S., Hortobagyi G.N., Yao J. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann. Oncol.* 2016; doi: 10.1093/annonc/mdv595.