

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

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

Inhibitory mTOR w leczeniu chorych na nowotwór neuroendokrynną 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 58-letniej chorej leczonej ewerolimusem z powodu przerzutowego nowotworu neuroendokrynnego trzustki po progresji na leczeniu zimnymi analogami somatostatyny. Po włączeniu leczenia inhibitorem mTOR — ewerolimusu — uzyskano szybką poprawę kliniczną oraz częściową odpowiedź radiologiczną.

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

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; supl. D: D6–D9

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Zastosowanie inhibitora kinazy serynowo-treoninowej (mTOR) — ewerolimusu — może być rozważane zarówno w pierwszej linii leczenia zaawansowanych, postępujących nowotworów neuroendokrynnych trzustki, jak i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Poniżej przedstawiono przypadek 58-letniej chorej leczonej inhibitorem mTOR po progresji na analogach somatostatyny, u której po miesiącu terapii ustąpiły wszelkie dolegliwości, a obecnie leczenie jest kontynuowane z dobrą tolerancją.

Opis przypadku

Pięćdziesięcioośmioletnia chora została skierowana do Centrum Onkologii — Instytutu we wrześniu 2013 roku z powodu guza ogona trzustki. Pacjentka uskarżała się na nawracające dolegliwości bólowe w jamie brzusznej powodujące dyskomfort oraz na wzdęcia. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniło się wrzucie ogona trzustki owalną, hipoechogeniczną zmianę o wymiarach 64 mm × 53 mm.

Chorą skierowano na dalsze badania obrazowe w celu oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Wykonano trójfazową tomografię kompu-

terową (TK) z użyciem środka cieniującego (ważna jest także ocena w fazie tętnicznej), w której opisano w miąższu wątroby słabo ograniczone, nieco hiperwaskularne zmiany ogniskowe (w liczbie 10) o wielkości od 11 mm do 27 mm, zlokalizowane w obu płatach wątroby — nie były one widoczne w fazie żyłnej. W ogonie trzustki uwidoczniła się litą, wzmacniającą się po podaniu kontrastu zmianę o wymiarach 48 mm × 70 mm × 39 mm. Zmiana ta modelowała tętnicę śledzionową, na dużym odcinku przylegała do żołądka z odcinkowo zatartym marginesem tkanki tłuszczowej, ale z zachowaniem granicy pomiędzy guzem a żołądkiem. Inne struktury znajdujące się w otoczeniu zmiany bez wyraźnej infiltracji. Nie stwierdzono nieprawidłowości w pozostałych narządach jamy brzusznej, miednicy mniejszej oraz uwidocznionych podstawnych segmentach płuc.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono dobry stan ogólny chorej. Czynność serca miarowa 78 ud./min, bez szmerów dodatkowych nad sercem, wartość ciśnienia tętniczego krwi wynosiła 140/75 mm Hg, bez hipotensji ortostatycznej. Osłuchowo szmer pęcherzykowy prawidłowy nad polami płucnymi. Brzuch miękki, tkliwy przy badaniu palpacyjnym, z wyczuwalnym oporem patologicznym w nadbrzuszu. Wątroba niepowiększona. Perystaltyka wzmożona, dobrze słyszalna. Bez obrzęków obwodowych. Pacjentka była leczona z powodu nadciś-

nienia tętniczego. Przyjmowała ramipryl w dawce 5 mg i omeprazol w dawce 40 mg na dobę.

W celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego wykonano biopsję gruboigłową jednej ze zmian przerzutowych w wątrobie. Wynik badania histopatologicznego był następujący: obraz może odpowiadać przerzutowi nowotworu neuroendokrynnego G2, synaptofizyna (+), chromogranina (+).

Chromogranina A to najczęściej używany wskaźnik nieswoisty dla nowotworów neuroendokrynnych, ponieważ jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym przez komórki neuroendokrynną i wydzielanym do krwi razem z innymi hormonami na drodze egzocytozy. Jej stężenia są znacząco podwyższone w większości guzów neuroendokrynnych, jednak wynik w granicach normy nie wyklucza nowotworu neuroendokrynnego. Również stężenie przekraczające wartości referencyjne nie zawsze wynika z obecności nowotworu neuroendokrynnego i nie jest równoznaczne z jego rozpoznaniem, dlatego wymaga ostrożnej interpretacji; oznaczenie chromograniny A ma większą swoistość w bardziej zaawansowanej chorobie: w nowotworach neuroendokrynnych z przerzutami do wątroby.

U pacjentki wyjściowa wartość stężenia chromograniny A po odstawieniu inhibitorów pompy protonowej na 2 tygodnie wyniosła 1298 ng/ml przy normie do 94 ng/ml. Wyniki pozostałych badań biochemicznych były w normie.

Dodatkowo wykonano scyntyografię z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny, biorąc pod uwagę fakt, że większość nowotworów neuroendokrynnych charakteryzuje się nadekspresją receptorów somatostatynowych na swojej powierzchni: w badaniu scyntygraficznym receptorów somatostatynowych (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) wykonanym techniką tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) centrowanym na jamę brzuszną i klatkę piersiową (99mTc-HYNIC-TOC 800 MBq) uwidoczono zmiany ogniskowe w wątrobie z patologicznym, intensywnym gromadzeniem radioznacznika, zmiany były widoczne w obu płatach wątroby w liczbie powyżej 10. Intensywność gromadzenia: Krenning 4. Dodatkowo w rzucie ogona trzustki patologiczne gromadzenie radioznacznika na poziomie Krenning 3.

Przypadek chorej został omówiony na posiedzeniu zespołu interdyscyplinarnego. Ze względu na nasilone dolegliwości bólowe związane z dużym guzem ogona trzustki pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej operacji ogniska pierwotnego. W październiku 2013 roku wykonano obwodową resekcję trzustki ze splenektomią i cholecystektomią. Dodatkowo pobrano materiał ze zmiany przerzutowej w wątrobie.

W badaniu mikroskopowym histopatologicznym opisano guz neuroendokrynną G2 trzustki (wg klasyfikacji

World Health Organization z 2010 r.), figury podziału 5/10 *high-power fields* (HPF), Ki67 około 5%. Stwierdzono naciekanie miększu trzustki oraz tkanki tłuszczowej. Zidentyfikowano 9 węzłów chłonnych bez przerzutu raka. Chromogranina A (+), synaptofizyna (+), zmiana usunięta doszczętnie. W materiale pobranym ze zmiany w wątrobie stwierdzono przerzut guza neuroendokrynnego G2 z Ki67 8–10%.

Przypadek chorej ponownie omówiono na posiedzeniu zespołu interdyscyplinarnego.

Pacjentkę w dość dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych, niezgłaszającą występowania biegunek i napadowego zaczerwienienia twarzy zakwalifikowano do leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny, ze względu na ich działanie antyproliferacyjne, stabilizujące i opóźniające progresję choroby.

Po raz pierwszy działanie antyproliferacyjne analogów somatostatyny opisano w badaniu PROMID (badanie III fazy z randomizacją) z użyciem oktreotydu LAR w dawce 30 mg. Lek ten znamienne wydłużał czas do progresji guza u chorych z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, dotyczyło to nowotworów wywodzących się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, lecz już wtedy istniały doniesienia na temat innego analogu somatostatyny — lanreotydu Autogel 120 mg, który wykazał działanie antyproliferacyjne w niewydzielających nowotworach neuroendokrynnych, w tym także trzustki. Ostatecznie dowodów na działanie antyproliferacyjne analogu somatostatyny (lanreotyd Autogel w dawce 120 mg podawanej co 4 tygodnie) w nowotworach neuroendokrynnych trzustki dostarczyło międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Clarinet, obejmujące 204 chorych.

Po 3 miesiącach dobrze tolerowanego leczenia zaobserwowano spadek stężenia chromograniny A do 41,2 ng/ml. W kontrolnych badaniach TK i SRS uwidoczono stabilizację choroby. Stężenie chromograniny A nadal utrzymywało się w normie, pacjentka nie miała objawów choroby. Kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny podawanym co 28 dni ze stabilizacją w kontrolnych badaniach strukturalnych (TK) i czynnościowych (SRS) oraz biochemicznych (oznaczanie stężenia chromograniny A) do listopada 2014 roku. Wówczas pacjentka zaczęła zgłaszać pogorszenie samopoczucie ogólnego i pogorszenie tolerancji wysiłku bez uchwytnych przyczyn kardiologicznych, utratę apetytu, dolegliwości bólowe w obrębie śródbrzusza z promieniowaniem do okolicy podżebrowej prawej, okresowe nudności i wymioty.

W badaniu SRS stwierdzono powiększenie ognisk przerzutowych w wątrobie oraz liczne nowe ogniska (ok. 16) w obu płatach wątroby oraz drobne zmiany węzłowe nadal z wysokim gromadzeniem radioznac-

nika. W badaniu TK jamy brzusznej potwierdzono progresję choroby: wzrost liczby i wielkości zmian w wątrobie (największe ognisko o średnicy 39 mm) oraz pojawienie się przerzutów w węzłach chłonnych. Oznaczone wówczas stężenie chromograniny A wyniosło 507 ng/ml.

Po rozważeniu różnych opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce członkowie konsylium zdecydowali o włączeniu leczenia inhibitorem mTOR, ewerolimusem, w dawce 10 mg po spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego z kontynuacją długodziałającego analogu somatostatyny. Decyzja opierała się na wynikach badania III fazy RADIANT-3, w którym potwierdzono skuteczność ewerolimusu w leczeniu chorych na zaawansowany nowotwór neuroendokryny trzustki. Włączono do niego 410 chorych, u których potwierdzono radiologicznie progresję choroby na przestrzeni ostatnich 12 miesięcy. Wykazano znamienne statystyczną poprawę w zakresie mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), który był pierwszorzędnym punktem końcowym wynoszącym 11 miesięcy w grupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z 4,6 miesiąca w grupie placebo, oraz zmniejszenie o 65% ryzyka progresji nowotworu. Co istotne, we wszystkich podgrupach leczonych ewerolimusem, niezależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu (stopień złośliwości G1 lub G2), wcześniejszej terapii lub jej braku (analogi somatostatyny, chemioterapia), stwierdzono wydłużenie mediany PFS. Terapie rozpoczęto w grudniu 2014 roku. Po miesiącu ustąpiły wszelkie dolegliwości. Pacjentka odzyskała apetyt i dobre samopoczucie, nie obserwowano działań niepożądanych poza zapaleniem jamy ustnej w stopniu G2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), leczonym zachowawczo. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonywanych zgodnie z programem lekowym, co 12 tygodni obserwowano początkowo częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1, a następnie stabilizację, która nadal się utrzymuje. W kontrolnych badaniach biochemicznych uzyskiwano stopniowy spadek stężenia chromograniny A do 107 ng/ml w ostatnich badaniach. Pacjentka jest nadal leczona ewerolimusem w dawce 10 mg od 18 miesięcy z dobrą tolerancją kliniczną.

Podsumowanie

Zastosowanie ewerolimusu zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Neuroendokryny (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*) może być rozważane zarówno w pierwszej

linii leczenia zaawansowanych, postępujących nowotworów neuroendokryny trzustki, na przykład przy braku ekspresji receptorów somatostatynowych czy w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii, jak i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. U ponad 1/3 pacjentów uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie (18-miesięczny PFS stwierdzono u 34% chorych otrzymujących ewerolimus). Tolerancja ewerolimusu w badaniu RADIANT-3 była zgodna z dotychczasowymi doświadczeniami, większość zaobserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Częstość występowania guzów neuroendokryny trzustki wynosi 4–12 przypadków na 1 milion na rok, co stanowi tylko 2–10% wszystkich nowotworów trzustki. Większość stanowią guzy wysoko- i średniozróżnicowane G1 i G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku (najczęstsze z nich to insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki). Nowotwory te występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn i wykazują duże zróżnicowanie pod względem stopnia złośliwości i przebiegu klinicznego. Z tego powodu wymagają zastosowania różnych metod obrazowania zarówno anatomicznego, jak i czynnościowego. Obecność receptorów somatostatynowych w obrębie guza i jego przerzutów jest charakterystyczną cechą wysoko- i średniozróżnicowanych guzów oraz nowotworów neuroendokryny trzustki, umożliwia zastosowanie analogów somatostatyny (ze względu na działanie hamujące w przypadku istnienia czynności hormonalnej guza lub/i przeciwnowotworowe) lub włączenie terapii radioizotopowej. W leczeniu nowotworów neuroendokryny trzustki istotną rolę odgrywają inhibitory mTOR. mTOR jest wewnątrzkomórkową kinazą białkową serynowo-treoninową i działa jak główny regulator proliferacji komórki, angiogenezy i jej metabolizmu. Jest kluczowym wewnątrzkomórkowym punktem zbieżnym wielu szlaków przekazywania sygnałów, które w nowotworach są nieprawidłowo aktywowane. Zastosowanie ewerolimusu w praktyce klinicznej zgodnie z wytycznymi ENETS może być rozważane zarówno w pierwszej linii leczenia zaawansowanych, postępujących nowotworów neuroendokryny trzustki, jak i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Tolerancja ewerolimusu w opisanym przypadku była zgodna z przedstawioną w badaniu RADIANT-3, większość zaobserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Piśmiennictwo

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. i wsp. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063–3072.

2. Cwikła J.B., Królicki L., Buscombe J.R., Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. *Onkol. Prak. Klin.* 2006; 1: 18–31.
3. Pavel M., Baudin E., Couvelard A. i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2016; 95: 157–176.
4. Plöckinger U., Rindi R., Arnold R. i wsp. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
5. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp. 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.
6. Öberg K. Management of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2004 (supl. 4): 293–298.
7. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. i wsp. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.
8. Qian Z.R., Ter-Minassian M., Chan J.A. i wsp. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3418–3425.