

## Daria Handkiewicz-Junak

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,  
 Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

# Leczenie inhibitorem mTOR chorej z nieoperacyjnym, zaawansowanym miejscowo nowotworem neuroendokrynnym trzustki

### Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak  
 Zakład Medycyny Nuklearnej  
 i Endokrynologii Onkologicznej  
 Centrum Onkologii — Instytut im. Marii  
 Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
 44–101 Gliwice

### STRESZCZENIE

Leczenie systemowe nowotworów neuroendokrynnych ma na celu z jednej strony kontrolę wzrostu ognisk nowotworowych, z drugiej zahamowanie sekrecji substancji bioaktywnych. W pracy przedstawiono przypadek 60-letniej chorej z rozpoznaniem nieoperacyjnego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (G2). Po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku terapię zakończono po 10 miesiącach ze względu na progresję choroby nowotworowej.

**Słowa kluczowe:** nowotwór neuroendokrynnym trzustki, inhibitor mTOR, progresja, leczenie

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; supl. D: D10–D12

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450–1646

www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Nowotwory neuroendokrynnego trzustki (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumors*), mimo że stanowią jedynie 2–10% wszystkich nowotworów trzustki, są grupą o różnorodnym obrazie klinicznym i przebiegu. Dominują wśród nich nowotwory nieczynne hormonalnie, które stanowią do 80% wszystkich pNET. Radykalne leczenie chirurgiczne jest jedyną w pełni skuteczną metodą pozwalającą na trwałe wyleczenie. Prawidłowe przed- i śródoperacyjne określenie lokalizacji guza jest niezbędne, aby leczenie chirurgiczne było skuteczne. W przypadku zmian nieresekcyjnych lub rozsianej choroby nowotworowej stosuje się leczenie systemowe, a leczenie chirurgiczne stanowi jedynie jeden z elementów leczenia paliatywnego. Leczenie systemowe ma na celu z jednej strony kontrolę wzrostu nieresekcyjnych zmian nowotworowych, z drugiej zahamowanie sekrecji substancji bioaktywnych z następowym zmniejszeniem objawów klinicznych spowodowanych ich hipersekrecją.

## Opis przypadku

Chora w wieku 60 lat zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu narastających dolegliwości bólowych nadbrzusza, osłabienia i duszności. Wykonano gastroskopię, w której opisano tuż pod wpustem zmianę nasuwającą podejrzenie procesu nowotworowego — pobrano wycinek do badania histopatologicznego, *stwierdzając gastritis chronica superficialis*. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej we wnęcie śledziony uwidoczniło się hipoechogeniczne nieregularne struktury o łącznej średnicy około 4 cm. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) z lutego 2012 roku potwierdzono obecność struktury o obniżonej gęstości i nieostrych obrysach zlokalizowanej w okolicy górnego bieguna śledziony. W maju 2012 roku wykonano laparotomię zwiadowczą, stwierdzając śródoperacyjnie rozległy naciek obejmujący ogon trzustki, żołądek, śledzionę, nadnercze i duże naczynia. Przypadek uznano za nieresekcyjny. W badaniu histopatologicznym postawiono diagnozę nowotworu

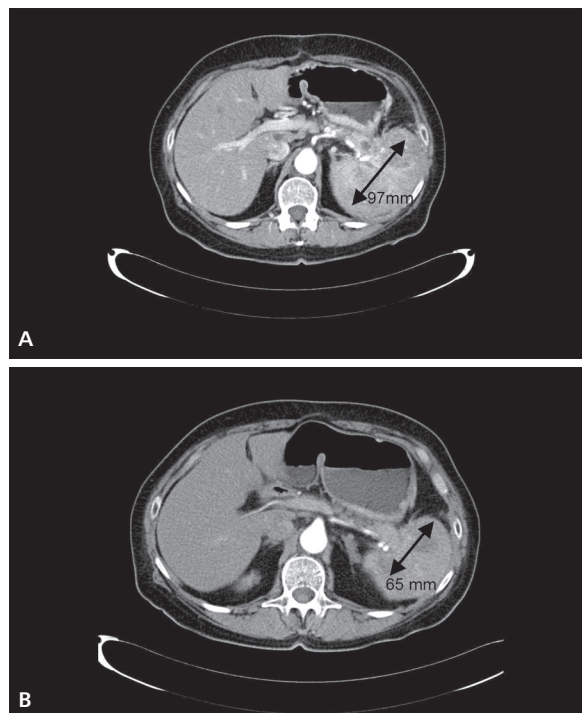
neuroendokrynnego najpewniej o pochodzeniu trzustkowym (NET G2; Ki67 5%).

W lipcu 2012 roku chorą skierowano do Centrum Onkologii w Gliwicach. Przy przyjęciu pacjentka w dobrym stanie ogólnym (ZUBROD 1), zgłaszała miernie nasilony ból w nadbrzuchu promieniujący do lewej okolicy lędźwiowej. W wywiadzie bez objawów klinicznych sugerujących czynność hormonalną guza. W celu oceny zaawansowania i dynamiki choroby nowotworowej wykonano badania obrazowe. W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy zaobserwowano w ognie trzustki lity wzmacniający się naciek o nieregularnych obrysach przechodzący przez ciągłość na śledzionę i tylną oraz częściowo górną ścianę żołądka, otaczający tętnicę śledzionową, żyła śledzionowa była niewidoczna. Poza tym w badaniu TK bez cech rozsiewu choroby nowotworowej. W porównaniu z badaniem TK z lutego 2012 roku obraz choroby nowotworowej stabilny. W scyntygrafii receptorowej z  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3-octreotide nie wykazano selektywnie patologicznego gromadzenia radioznacznika. W badaniach laboratoryjnych prawidłowe wartości morfologii krwi, prób wątrobowych i nerkowych, stężenie chromograniny A było podwyższone — 40 nmol/l (norma 0–6 nmol/l).

W ramach Zespołu Guzów Neuroendokrynnych ustalono następujące postępowanie:

- biorąc pod uwagę obraz histopatologiczny oraz radiologiczny postawiono rozpoznanie nowotworu neuroendokrynnego trzustki — NET G2;
- chorą zdyskwalifikowano od zabiegu operacyjnego ze względu na opis laparotomii zwiadowczej oraz wynik badania TK jamy brzusznej;
- pacjentkę zdyskwalifikowano od leczenia analogami somatostatyny ze względu na brak gromadzenia radioznacznika w nacieku nowotworowym;
- zalecono postępowanie wyczekujące — okresowe badania obrazowe i w razie progresji włączenie leczenia systemowego; ze względu na niski indeks proliferacyjny oraz lokalizację nowotworu za optymalnie leczenie uznano terapię inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej (mTOR) — ewerolimusem.

Po początkowej stabilizacji choroby nowotworowej, w kolejnym badaniu TK w kwietniu 2013 roku stwierdzono progresję nacieku w ognie trzustki. Chorą zakwalifikowano do terapii inhibitorem mTOR i uzyskano zgodę na jej finansowanie z Narodowego Funduszu Zdrowia. Po wykonaniu badań dodatkowych, w których nie stwierdzono przeciwwskazań do terapii, leczenie rozpoczęto w czerwcu 2013 roku w dawce 10 mg raz dziennie. W kontrolnych badaniach obrazowych po początkowej stabilizacji procesu nowotworowego we wrześniu 2013 roku, w kolejnym badaniu w grudniu 2013 roku stwierdzono częściową regresję zmian naciekowych



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej jamy brzusznej przed rozpoczęciem leczenia ewerolimusem (A) i po 6 miesiącach terapii (B) — widoczna częściowa regresja nacieku

(z 97 mm w kwietniu 2013 do 65 mm w grudniu 2013; ryc. 1) oraz zmniejszenie nacieku ściany żołądka i wymiarów śledziony. Po początkowej dobrej tolerancji leczenia od stycznia 2014 roku u chorej obserwowano hipercholesterolemię w stopniu G1. Ze względu na dolegliwości bólowe jamy brzusznej po włączeniu statyny chora nie wyraziła zgody na kontynuację leczenia hipercholesterolemii. W kwietniu 2014 roku u chorej pojawiły się wodniste stolce — do 10 wypróżnień na dobę. W szpitalu w miejscu zamieszkania wykonano posiewy kału i wykluczono zakaźne tło dolegliwości — pacjentka nie skontaktowała się z ośrodkiem prowadzącym leczenie i nie przerwała stosowania ewerolimusu. Po wypisaniu ze szpitala w miejscu zamieszkania zgłosiła się na kontrolę do Instytutu Onkologii. Wówczas zalecono przerwę w stosowaniu inhibitora mTOR, chorą przyjęto na oddział. Po włączeniu nawodnienia pozajelitowego oraz loperamidu uzyskano poprawę stanu ogólnego i całkowite ustąpienie biegunki. Jednocześnie poszerzono diagnostykę o kolonoskopię i badanie TK jamy brzusznej i miednicy. W kolonoskopii w okolicy zagięcia esiczo-zstępniczego uwidoczniło się pogrubienie, nieregularne fałdy z dwoma małymi głębokimi owrzodzeniami (w badaniu histopatologicznym *adenoma tubulare low grade*), w dystalnej części esicy małe ogniska intensywnie zaczerwienionej, zapadniętej

blony śluzowej (w badaniu histopatologicznym *polypus hyperplasticus*). Poza tym obraz jelita grubego bez zmian. W obrazie TK zaobserwowano zwiększenie wymiarów nacieku ogona trzustki i wnęki śledziony.

Biorąc pod uwagę progresję w badaniach obrazowych oraz toksyczność ze strony przewodu pokarmowego w stopniu G3 decyzją Zespołu Guzów Neuroendokrynnych zalecono zakończenie terapii inhibitorem mTOR oraz ponowne wykonanie scyntygrafii receptorowej.

W badaniu metodą pozytonowej tomografii po podaniu <sup>68</sup>Ga-DOTATATE stwierdzono niejednorodny obszar gromadzenia radioznacznika w rzucie nacieku nowotworowego ogona trzustki [maksymalna wartość znormalizowanego wskaźnika wychwyty (SUV<sub>max, standardized uptake value</sub>) 34,1], mimo że 2 lata wcześniej wynik scyntygrafii receptorowej był negatywny. Wobec wykazania w badaniu PET/TK ekspresji receptora dla somatostatyny chorą zakwalifikowano do bioterapii analogami somatostatyny. Po rocznej stabilizacji procesu nowotworowego w kontrolnych badaniach obrazowych oraz biochemicznych (stężenie chromograniny A 160 nmol/l) wykazano ponowną progresję choroby nowotworowej

## Podsumowanie

Chociaż większość pNET jest nieczynna hormonalnie i zostaje rozpoznana w stadium zaawansowanym, przez wiele lat skuteczność leczenia systemowego za pomocą standardowej chemioterapii była niezadawalająca. Dopiero badania nad biologią komórek nowotworów neuroendokrynnych i odkrycie, że wykazują one ekspresję wielu czynników wzrostu i ich receptorów [np. receptorów dla somatostatyny, czynnika wzrostu płytek (PDGF, *platelet-derived growth factor*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), a także ich receptorów] oraz mutacje genów uczestniczących w ścieżkach sygnałowych (np. mTOR, MEN-1 czy DAXX/ATRX) umożliwiły w ostatnich latach rozwój leczenia systemowego zarówno przy użyciu leków o działaniu biologicznym, jak i ukierunkowanych molekularnie. Do dostępnych obecnie metod leczenia systemowego należą: bioterapia analogami somatostatyny [1, 2], radioterapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny [3], leczenie inhibitorami mTOR [4] czy inhibitorami kinaz tyrozynowych [5]. Brak jest badań klinicznych oceniających, która z terapii przeciwnowotworowych jest optymalna jako pierwsza linia leczenia w pNET.

Zgodnie z rekomendacjami ENETS z 2016 roku [6] terapia celowana (ewerolimus lub sunitynib)

jest rekomendowana w progresywnych zmianach po niepowodzeniu bioterapii analogami somatostatyny lub chemioterapii. W opisanym przypadku nie zdecydowano się na bioterapię analogami somatostatyny ze względu na brak ekspresji receptorów dla somatostatyny w scyntygrafii receptorowej. Z drugiej strony wiadomo, że w przypadku pNET o niskim indeksie proliferacyjnym skuteczność chemioterapii jest niezadawalająca. Dlatego zdecydowano o rozpoczęciu terapii molekularnie celowanej. Pomimo że w badaniu RADIANT-3 obiektywna odpowiedź guza występowała rzadko (5% leczonych chorych), to u chorej uzyskano zmniejszenie wymiarów nacieku nowotworowego o 33%. Po 10 miesiącach stosowania leku doszło do ponownej progresji choroby, która czasowo zbiegła się z wystąpieniem uporczywej biegunki. Początkowo wiązano ten fakt z progresją choroby, jednak całkowite ustąpienie objawów po kilkudniowym odstawieniu leku oraz prawidłowe wyniki posiewu kału wskazywały na toksyczność leczenia. Jakkolwiek objawy uboczne podczas terapii celowanej pojawiają się najczęściej w pierwszych 4–8 tygodniach leczenia, mogą wystąpić nawet po kilkumiesięcznej terapii, podczas której nie obserwowano toksyczności. Istotnym jest więc, aby informować chorych o możliwych powikłaniach w przebiegu terapii inhibitorem mTOR. W przypadku nasilonych działań niepożądanych (G3/G4) konieczne jest przerwanie stosowania leku i po ustąpieniu objawów ewentualnie ponowne włączenie go w zredukowanej dawce.

## Piśmiennictwo

1. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. i wsp.; PROMID Study Group. 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.
2. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B. i wsp.; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 224–233.
3. Imhof A., Brunner P., Marincek N. i wsp. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2416–2423.
4. 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.
5. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. i wsp. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513.
6. Pavel M., O'Toole D., Costa F. i wsp.; all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172–185.