

Kornelia Hasse-Lazar

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

Leczenie ewerolimusem powikłane działaniami niepożądanymi u 65-letniej chorej z rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu trzustki

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Kornelia Hasse-Lazar
 Zakład Medycyny Nuklearnej
 i Endokrynologii Onkologicznej
 Centrum Onkologii — Instytut im. Marii
 Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
 44-400 Gliwice
 e-mail: klazar@wp.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 65-letniej chorej, którą z powodu rozpoznania progresywnego, zaawansowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki zakwalifikowano do terapii celowanej ewerolimusem. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerwano po 32 miesiącach. Równocześnie stwierdzono progresję wielkości guza trzustki, spełniającą kryteria RECIST, przebiegającą ze znacznym poszerzeniem dróg żółciowych. Chorej założono stent do dróg żółciowych i zakwalifikowano do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny. W okresie od lutego do maja 2016 roku przebyła dwa kursy leczenia 90Y-DOTATATE z dobrą tolerancją. Obecnie stan chorej jest dobry, oczekuje ona na kolejny kurs leczenia.

Słowa kluczowe: nowotwór neuroendokrynnny trzustki, działania niepożądane, analogi somatostatyny, ewerolimus

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; supl. D: D13–D15

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Leczenie ewerolimusem jest skutecznym sposobem leczenia chorych z nieoperacyjnymi, zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w stopniach G1 i G2. Przedstawiono przypadek 65-letniej chorej, u której rozpoznano neuroendokrynnny nowotwór trzustki.

Opis przypadku

Pacjentka urodzona w 1951 roku, dotychczas chorująca na nadciśnienie tętnicze, wole guzkowe nietoksyczne i uchyłkowatość jelita grubego, zgłosiła się w październiku 2012 roku do lekarza z powodu spadku masy ciała i dolegliwości bólowych w nadbrzuszu. W obrazie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej stwierdzono obecność guza głowy trzustki o wymiarach 6,6 cm × 5,5 cm × 3,5 cm, naciekającego ścianę odzwiernika i powodującego poszerzenie przewodu Wirsunga,

istniała sugestia nacieku tętnicy głównej. Po konsultacjach chirurgicznych w kilku ośrodkach guz uznano za nieoperacyjny. W marcu 2013 roku wykonano biopsję gruboigłową guza i postawiono rozpoznanie nowotworu neuroendokrynnego G2, Ki67 5%. W kontrolnym badaniu TK, wykonanym po upływie 0,5 roku (w marcu 2013) stwierdzono progresję wielkości guza (8,5 cm) oraz pojawienie się pojedynczej zmiany przerzutowej w wątrobie wielkości 1 cm, ponadto radiologiczne i kliniczne cechy cholestazy. Przeprowadzono endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), uzyskując udrożnienie dróg żółciowych.

Od marca 2013 roku pacjentka pozostaje pod opieką Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Gliwicach. W badaniach funkcjonalnych zarówno guz, jak i zmiana przerzutowa gromadziły podane ¹⁸FDG oraz ⁶⁸Ga-DOTATATE. Zewzględu na progresywny charakter nowotworu oraz jego zaawansowanie i wobec braku przeciwwskazań chorobą zakwalifikowano do terapii celowanej ewerolimusem,

którą rozpoczęła w kwietniu 2013 roku w dawce 10 mg/dobę. Początkowo tolerancja leczenia dobra.

We wrześniu 2013 roku wystąpiły stany podgorączkowe, kaszel i odkrztuszanie ropnej wydzieliny. Podczas planowej wizyty kontrolnej w Centrum Onkologii stwierdzono trzeszczenia i osłabienie wypuku nad dolnymi partiami obu płuc, a w badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej stwierdzono obustronne zmiany zapalne. Odstawiono ewerolimus i skierowano chorą w trybie pilnym na oddział pulmonologii w miejscu zamieszkania, gdzie w posiewach płwociny wyhodowano paciorkowca zieleniejącego. Włączono antybiotykoterapię celowaną z dobrym skutkiem. W kolejno wykonywanych badaniach RTG zmiany zapalne ulegały stopniowej regresji. Po 2 tygodniach przerwy ponownie włączono ewerolimus w dawce 10 mg/dobę.

W maju 2014 roku po raz pierwszy stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu do 6,4 mmol/l (norma do 5 mmol/l) oraz trójglicerydów do 2,78 mmol/l (norma do 1,7 mmol/l). Rozpoznano toksyczność G1 i włączono atorwastatynę, a potem dołączono grofibrat, uzyskując normalizację wyników badań. W kolejno wykonywanych badaniach radiologicznych (TK) stwierdzono niewielkie zmniejszenie się wymiarów guza trzustki — w badaniu ze stycznia 2015 roku miał on o 20% mniejsze wymiary w porównaniu z badaniem wyjściowym. W kwietniu 2015 roku obserwowano ponownie wzrost stężenia lipidów — cholesterolu do 13 mmol/l i trójglicerydów do 17 mmol/l. Rozpoznano toksyczność G4, ewerolimus odstawiono na 2 tygodnie, uzyskując poprawę wyników badań (cholesterol G1 i trójglicerydy G2). Odstawiono również stosowane uprzednio leczenie przeciwlipemiczne i włączono rosuwastatynę w dawce 40 mg/dobę oraz ponownie ewerolimus w zredukowanej dawce 5 mg/dobę. W okresie od czerwca 2015 do października 2015 roku wartości profilu lipidowego były prawidłowe. W listopadzie 2015 roku ponownie stwierdzono toksyczność G4 (cholesterol 11 mmol/l, trójglicerydy 20 mmol/l). Wobec nieskuteczności terapii przeciwlipemicznej u chorej stosującej zredukowaną dawkę leku przeciwnowotworowego w obawie o rozwój ostrego zapalenia trzustki odstawiono ewerolimus i zalecono kontrolną diagnostykę obrazową.

Dwa tygodnie po odstawieniu leku stan ogólny chorej uległ pogorszeniu — zgłaszała osłabienie, nasilenie dolegliwości bólowych w jamie brzusznej, nudności i wymioty, wystąpiły cechy cholestazy z zażółceniem powłok. W wykonanym kontrolnym rezonansie magnetycznym jamy brzusznej stwierdzono progresję wielkości guza trzustki, spełniającą kryteria *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST) ze znacznym poszerzeniem dróg żółciowych. Pacjentkę skierowano na oddział gastroenterologii, gdzie przebyła założenie stentu do dróg żółciowych oraz leczenie zapalenia dróg żółciowych, z poprawą.

Ze względu na progresję choroby nowotworowej chorą zakwalifikowano następnie do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny. W okresie od lutego 2016 do maja 2016 roku przebyła dwa kursy leczenia 90Y-DOTATATE z dobrą tolerancją. Obecnie stan chorej jest dobry, oczekuje ona na kolejny kurs leczenia.

Podsumowanie

Leczenie zaawansowanych, nieoperacyjnych, progresywnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki inhibitorem kinazy serotonowo-treoninowej (mTOR) — ewerolimusem — jest uznaną formą terapii o udowodnionej skuteczności. U opisanej chorej jego zastosowanie pozwoliło na uzyskanie prawie 2-letniego okresu stabilizacji choroby nowotworowej, z pewną redukcją wielkości guza widoczną po 14 miesiącach terapii. Samo prowadzenie terapii wymagało jednak uważnej obserwacji badań laboratoryjnych i obrazu klinicznego, a bezpośrednim powodem rezygnacji z leczenia były objawy uboczne. Wystąpiły one po 14 miesiącach i wyrażały się znacznym wzrostem stężenia trójglicerydów. Mechanizm indukcji hipertrójglicydemii u chorych leczonych ewerolimusem nie jest dokładnie znany, uważa się, że może dochodzić do upośledzonej degradacji produkowanej w wątrobie apolipoproteiny B100, wiążącej lipidy, stabilizującej ich cząsteczki i ułatwiającej wiązanie w receptorach, lub może się obniżać aktywność lipazy lipoproteinowej z następczym wzrostem wolnych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do dyslipidemii. Istnieją opinie, że wartości stężenia trójglicerydów powyżej 11 mmol/l mogą się wiązać z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Hipertrójglicydemia jest częstym powikłaniem po zastosowaniu ewerolimusu, zarówno u chorych po przeszczepach narządowych, jak i u chorych leczonych przeciwnowotworowo. Ocenia się, że dotyczy 39–70% chorych, zwykle jednak ma łagodny przebieg (toksyczność G1 i G2) i cechuje się dobrą odpowiedzią na stosowane leczenie przeciwlipemiczne. Toksyczność G3 i G4 występuje u mniej niż 2% chorych. Należy jednak mieć ją na uwadze, a regularne monitorowanie profilu lipidowego jest nieodzowne. Włączenie leków przeciwlipemicznych, redukcja dawki ewerolimusu a nawet zakończenie leczenia w przypadku toksyczności G4 mogą być konieczne.

Innym problemem, jaki wystąpił u opisanej chorej, był incydent obustronnego zapalenia płuc w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii ewerolimusem. Konieczne było różnicowanie pomiędzy procesem infekcyjnym, związanym z obniżeniem odporności, wymagającym leczenia antybiotykami, a zapaleniem śródmiąższowym, zwykle leczonym steroidami. Na czas diagnostyki i leczenia pulmonologicznego zdecydowano o odstawieniu leku, a wyniki posiewu płwociny, obraz radiologiczny oraz dobra reakcja na antybiotyk pozwoliły na ustalenie

przyczyny infekcji. Tym samym, po zakończeniu leczenia pulmonologicznego, stał się możliwy powrót do pełnej dawki leku po 2 tygodniach przerwy. Zarówno infekcyjne, jak i śródmiąższowe zapalenia płuc są opisywane u chorych leczonych everolimusem i mogą mieć ciężki przebieg. Zapalenia śródmiąższowe płuc oraz zapalenia pęcherzyków płucnych były jednym z głównych powodów przedwczesnego zakończenia terapii w badaniu Yao i wsp. oraz u innych autorów. Zawsze powinny być brane pod uwagę w diagnostyce objawów infekcji dróg oddechowych, a chory powinien być poinformowany o możliwości ich wystąpienia.

Leczenie everolimusem jest skutecznym sposobem leczenia chorych z nieoperacyjnymi, zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w stopniach G1 i G2. Wymaga doświadczenia w prowadzeniu terapii i dobrej znajomości możliwych działań niepożądanych. W razie ich wystąpienia konieczne jest wdrożenie stosownej diagnostyki i leczenia przyczynowego. Decyzja o odstawieniu leku może być konieczna. U chorego le-

czonego z powodu choroby nowotworowej z ograniczoną możliwością opcji terapeutycznych nie powinna jednak być podjęta pochopnie.

Piśmiennictwo

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0. dostępny na: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14.
2. Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.
3. Bouvier G., Cellerin L., Henry B. i wsp. Case Report. Everolimus associated interstitial pneumonitis: 3 case reports. *Respiratory Medicine CME* 2009; 2: 181–184.
4. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. i wsp. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) study group. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.
5. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
6. Subramanian S., Zell J., Kunz P. Everolimus causing severe hypertiglyceridemia and acute pancreatitis. *JNCCN* 2013; 11: 5–9.
7. Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L. i wsp. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 984–991.