

Anita Gorzelak, Ewa Wachuła, Agnieszka Boratyn-Nowicka

Klinika Onkologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Leczenie ewerolimusem chorego na przerzutowego atypowego rakowiaka płuca ze schyłkową niewydolnością nerek w trakcie dializoterapii

The use of everolimus in a patient with metastatic atypical bronchial carcinoid undergoing haemodialysis: a single-centre experience with one case

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Gorzelak A, Wachuła E, Boratyn-Nowicka A. The use of everolimus in a patient with metastatic atypical bronchial carcinoid undergoing haemodialysis: a single-centre experience with one case. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Ewa Wachuła
Klinika Onkologii, Wydział Lekarski
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ul. Ceglana 35, 40-527 Katowice
e-mail: e.wachula@wp.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Leczenie nowotworów neuroendokrynych płuc pozostaje wciąż wyzwaniem terapeutycznym z uwagi na rzadki charakter choroby i brak prospektywnych badań z randomizacją. W poniższej pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta z atypowym, przerzutowym rakowiakiem płuca, w trakcie hemodializoterapii z powodu schyłkowej niewydolności nerek na tle marskości nerek, leczonego inhibitorem szlaku m-TOR — ewerolimusem.

Materiał i metody. Sześćdziesięcioośmioletni pacjent został przyjęty do Kliniki Onkologii z powodu atypowego rakowiaka lewego płuca zdiagnozowanego w 2006 roku. Dwanaście lat temu chory przeżył lobektomię górną lewego płuca z powodu wysoko zróżnicowanego guza — atypowego rakowiaka (AC). Ustalono stopień zaawansowania: pT3N0M0P0, z indeksem proliferacji Ki-67 3%. Dziewięć lat później stwierdzono progresję choroby w postaci zmian przerzutowych w wątrobie, kościach i śledzionie. Przeprowadzono metastazektomię w obrębie wątroby, potwierdzając w materiale histopatologicznym obecność komórek rakowiaka z ekspresją Ki-67 ocenioną na 1%. W tym samym roku rozpoznano schyłkową niewydolność nerek i rozpoczęto hemodializoterapię 3 razy w tygodniu. Decyzją wielospecjalistycznego konsylium pacjenta zakwalifikowano do leczenia analogiem somatostatyny. W lutym 2017 roku stwierdzono obecność nowych przerzutów w wątrobie. Z uwagi na objawy kliniczne (*flush*, biegunkę) związane z aktywnością hormonalną (serotonina, chromogranina A) włączono leczenie celowane ewerolimusem. Chory rozpoczął leczenie w pełnej dawce 10 mg na dobę.

Wyniki. W ocenie odpowiedzi na leczenie po 12 miesiącach terapii ewerolimusem wykazano spadek w zakresie stężeń markerów: chromograniny A oraz serotoniny, ze stabilizacją przerzutów w wątrobie, kośćcu oraz śledzionie w tomografii komputerowej (SD wg kryteriów RECIST). Do czasu publikacji pacjent kontynuuje terapię ewerolimusem, analogiem somatostatyny oraz dializoterapię.

Wnioski: Terapia celowana ewerolimusem wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z rakowiakiem płuca i towarzyszącą niewydolnością nerek, ale wymaga dalszych badań prospektywnych.

Słowa kluczowe: rakowiak płuca, ewerolimus, schyłkowa niewydolność nerek, hemodializoterapia

ABSTRACT

Background. The treatment of lung neuroendocrine tumours is still a challenge due to their rare occurrence and the lack of prospective randomised studies. We present the case of patient with metastatic atypical lung carcinoid treated with everolimus undergoing haemodialysis due to end-stage renal failure as a result of renal cirrhosis.

Methods. A 68-year-old man was followed up in our hospital for an atypical lung carcinoid diagnosed in 2006. The patient initially underwent left upper lobectomy for a well-differentiated tumour — atypical carcinoid. Pathology stage was pT3N0M0P0 (Ki67 3%). Nine years later, the evaluation revealed a progressive disease (metastases in the liver, bones, and spleen). Hepatic metastasectomy was performed and progression of carcinoid (Ki67 1%)

was confirmed. In the same year end-stage renal failure as a result of renal cirrhosis was diagnosed and the patient required dialysis three times a week. The patient was qualified to start the treatment with somatostatin analogues by multidisciplinary team. In February 2017, new liver metastases occurred. Due to clinical symptoms (flush, diarrhoea) associated with hormonal activity (serotonin, chromogranin A), the decision to use molecular-targeted therapy with everolimus was made. In February 2017, everolimus therapy at the full dose of 10 mg daily was initiated.

Results. The evaluation of treatment effects after 12 weeks of everolimus administration revealed the decrease of chromogranin A and serotonin levels with stabilisation of the hepatic metastases on computed tomography scans — stable disease according to RECIST criteria was found. At the time of publication, the patient was receiving everolimus, somatostatin analogues, and dialysis therapy.

Conclusions. Targeted therapy with everolimus seems to be very promising for patients with lung carcinoid and renal failure, but further trials need to be conducted.

Key words: bronchial carcinoid, everolimus, renal failure, haemodialysis

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Szacuje się, że rakowiaki typowe (TC, *typical carcinoid*) i atypowe (AC, *atypical carcinoid*) stanowią odpowiednio 2% i 0,2% resekowanych złośliwych zmian ogniskowych płuc [1, 2]. Nowotwory neuroendokrynne płuc stanowią niejednorodną grupę; są klasyfikowane w 4 wariantach histopatologicznych — rakowiak typowy definiowany jako dobrze zróżnicowany nowotwór płuca, rakowiak atypowy o pośrednim stopniu złośliwości, rak neuroendokrynny wielkokomórkowy (LCNEC, *large cell neuroendocrine carcinoma*) oraz rak neuroendokrynny drobnokomórkowy (SCNEC, *small cell neuroendocrine carcinoma*) — oba raki definiowane jako nisko zróżnicowane o wysokim stopniu złośliwości [3].

Wybór terapii zależy od typu histopatologicznego zmiany [2]. Leczenie operacyjne jest leczeniem z wyboru u pacjentów z ograniczoną postacią TC oraz AC; co więcej metastazektomia powinna być przeprowadzona w każdym przypadku, w którym jest możliwa, ponieważ pozwala osiągnąć poprawę rokowania. Istnieje kilka opcji terapeutycznych zarezerwowanych dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego rakowiaka (m.in. terapie ukierunkowane molekularnie). Chemioterapia i radioterapia wiążą się ze znacznie ograniczoną skutecznością, podczas gdy analogi somatostatyny i terapia radioizotopowa przynoszą obiecujące rezultaty [2]. Analogi somatostatyny stosuje się w pierwszej linii leczenia systemowego nowotworów neuroendokrynnych, co wynika z ich antyproliferacyjnego działania [4].

Opis przypadku

Sześćdziesięcioośmioletni mężczyzna, będący emerytowanym nauczycielem stolarstwa, nigdy niepalący tytoniu, obciążony insuliniezależną cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, w trakcie suplementacji hormonów tarczycy z powodu pooperacyjnej niedoczynności

tarczycy, ze schyłkową niewydolnością nerek, regularnie hemodializowany, został przyjęty do Kliniki Onkologii z powodu progresji rakowiaka atypowego płuca (CA).

Rozpoznanie rakowiaka ustalono w 2006 roku. Chory przeżył lobektomię górną lewostronną, na podstawie której w badaniu histopatologicznym rozpoznano wysoko zróżnicowanego AC, pT3N0M0PLO, Ki-67 3%. Dziewięć lat później zdiagnozowano schyłkową niewydolność nerek, będącą następstwem marskości nerek. U pacjenta rozpoczęto dializoterapię 3 razy w tygodniu. Podczas pierwszego roku hemodializ z powodu uzyskania krwistego dializatu oraz zapalenia otrzewnej przeprowadzono diagnostykę obrazową, w toku której, w wykonanej tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, wykazano liczne policykliczne zmiany ogniskowe w wątrobie oraz pojedyncze ognisko w śledzionie. Tomografia komputerowa klatki piersiowej nie wykazała progresji choroby. W styczniu 2015 roku pacjenta poddano laparotomii zwiadowczej — usunięto masę guzową z kątnicy (w ocenie histopatologicznej *sessileserrated adenoma*) oraz guza z wątroby (w ocenie histopatologicznej przerzut nowotworu neuroendokrynny NET G1 Ki-67 1%). W marcu 2015 roku pacjent był hospitalizowany w Klinice Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, gdzie na podstawie badań markerów stwierdzono podwyższone stężenie chromograniny A, serotoniny i kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dobowej zbiórce moczu. W TK jamy brzusznej wykonanej w marcu 2015 roku uwidoczniło liczne ogniska przerzutowe w wątrobie stanowiące 40% objętości jej miąższu oraz pojedyncze ognisko przerzutowe w śledzionie i zmiany wtórne w kośćcu. Zdecydowano o włączeniu leczenia analogiem somatostatyny (Sandostatin LAR 30). Wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) znakowanej ⁶⁸Ga DOTA-TATE, w którym wykazano ogniska o heterogennej ekspresji receptorów somatostatynowych w wątrobie, mogące wskazywać

na różnicowanie się zmiany w bardziej agresywny fenotyp. Ponadto w PET zaobserwowano nowe ogniska o wzmożonym wychwycie w lewej kości łonowej. Zmiana ogniskowa w śledzionie nie wykazywała patologicznego wychwytu receptorowego. W grudniu 2015 roku wykonano ¹⁸FDG-PET-TK, którego obraz potwierdził wzmożony metabolizm zmian w wątrobie, śledzionie i kości łonowej. W ponownych oznaczeniach laboratoryjnych stwierdzono dalszy wzrost stężeń chromograniny A, serotoniny oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego w dobowej zbiórce moczu. Z uwagi na zaawansowanie choroby, heterogeny wychwyty receptorowy w ogniskach, a także liczne zmiany bez ekspresji receptorowej pacjent został zdyskwalifikowany z celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). Zdecydowano o kontynuacji podawania analogu somatostatyny. Osiem miesięcy później w wykonanych badaniach (⁶⁸GaDOTA-TATE oraz ¹⁸FDG-PET) wykazano progresję choroby — nowe ogniska przerzutowe w wątrobie. Z uwagi na objawy kliniczne (*flush*, biegunkę) związaną z aktywnością sekrecyjną guza (serotonina, chromogranina A) pacjenta zakwalifikowano do terapii celowanej inhibitorem m-TOR — ewerolimusem. W grudniu 2017 roku rozpoczęto leczenie pełną dawką ewerolimusu (1 tabl. 10 mg dziennie). W momencie rozpoczęcia terapii stan ogólny pacjenta określono jako dobry (1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*). Trzy tygodnie po włączeniu leczenia u pacjenta wystąpiła duszność, nieproduktywny kaszel, gorączka. Zdiagnozowano nieinfekcyjne zapalenie płuc drugiego stopnia w skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Zaprzestano stosowania ewerolimusu, włączono steroidoterapię. Po tygodniu objawy ustąpiły, co pozwoliło po 7-dniowej przerwie powrócić do terapii ewerolimusem w dawce jak dotychczas. Dziewięć tygodni później, z uwagi na objawową anemię (2. stopień wg CTCAE), chory wymagał transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Innymi niepożądanymi działaniami, które wystąpiły u przedstawionego chorego podczas terapii ewerolimusem, były nudności (1. stopnia wg CTCAE), obrzęk kończyn dolnych (1. stopnia wg CTCAE), suchość skóry (1. stopnia wg CTCAE). Obecnie chory kontynuuje terapię ewerolimusem, analogiem somatostatyny i jest regularnie poddawany hemodializom. Jego stan ogólny określono jako dobry (ECOG 1). Prowadzona terapia jest dobrze tolerowana, nie było konieczności redukcji dawki leku. Stężenia markerów nowotworów neuroendokrynych uległy obniżeniu (częściowa remisja biochemiczna). W TK wykazano stabilizację choroby według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). W badaniu ¹⁸FDG-PET-TK wykonanym w grudniu 2017 roku uzyskano częściową odpowiedź metaboliczną w wątrobie, kościach i śledzionie.

Dyskusja

Istnieje kilka metod leczenia przerzutowego raka płuca, podczas gdy opcje terapeutyczne dla pacjentów ze współistniejącą schyłkową niewydolnością nerek są ograniczone. Wciąż nie ma ustalonych wytycznych wdrażania chemioterapii bądź terapii celowanej u hemodializowanych pacjentów.

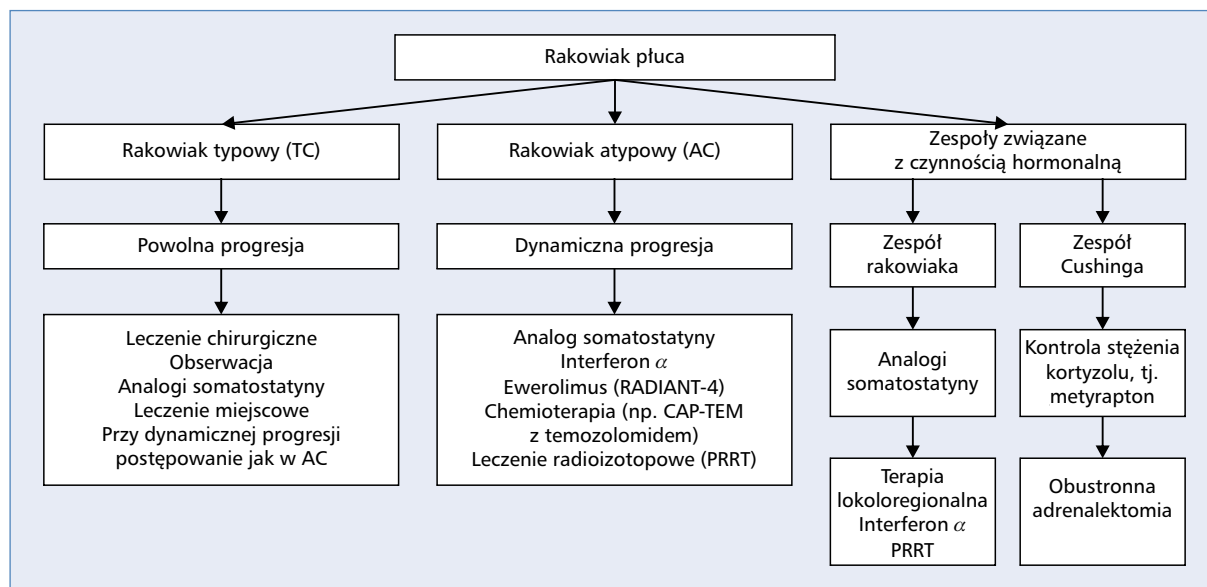
U pacjentów z dobrze zróżnicowanym zaawansowanym nowotworem neuroendokrynym płuc powinno się rozważać leczenie ewerolimusem (ryc. 1). Ten sposób postępowania pozwala znacząco wydłużyć czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) [5]. Jednakże skuteczność ewerolimusu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z analogami somatostatyny w leczeniu chorych z rakiem płuca i niewydolnością nerek wciąż wymaga potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ewerolimus jest metabolizowany głównie przez wątrobę i wydzielany do żółci, co nie wymaga modyfikacji dawki w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek, gdyż jedynie 5% leku jest eliminowana przez nerki [6, 7]. Wyniki badań sugerują, iż hemodializa nie wpływa na stężenie ewerolimusu we krwi [8, 9]. Biorąc pod uwagę profil eliminacji leku z ustroju, przedstawionego chorego zakwalifikowano do leczenia ewerolimusem.

Bazując na doświadczeniu ośrodka autorów oraz opisach przypadków przedstawionych do tej pory w literaturze naukowej, można stwierdzić, że ewerolimus może być bezpiecznie stosowany wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializoterapii w leczeniu guzów litych i pozwala uzyskać stabilizację choroby [10–12].

Tolerancja leczenia jest akceptowalna. U przedstawianego chorego najpoważniejszym działaniem niepożądanym terapii było nieinfekcyjne zapalenie płuc. Zostało ono zdiagnozowane na podstawie oceny klinicznej oraz badania obrazowego podczas 3 tygodnia leczenia, wymagało czasowego przerwania podawania leku. Siedem dni później po ustąpieniu objawów kontynuowano leczenie ewerolimusem w tej samej dawce. Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest klasowym efektem działania analogów rapamycyny (inhibitor m-TOR), to jest ewerolimusu [13].

Co więcej, nadmienić należy, że inne działania niepożądane występujące u opisywanego pacjenta nie były związane z koniecznością przerwania terapii ewerolimusem. Znacząco wyższa częstość występowania objawów ubocznych u pacjentów hemodializowanych przyjmujących ewerolimus nie została udokumentowana w dotychczasowych publikacjach naukowych, z wyjątkiem tych związanych z właściwościami antyangiogennymi, szczególnie krwawień, które mogą wystąpić ze zwiększoną częstością i mieć cięższy przebieg [12].



Rycina 1. Rekomendacje zalecane przez *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) w leczeniu rakowiaków płuca i kontroli objawów rakowiaka — algorytm wg Caplin i wsp. [2], zmodyfikowany przez autorów publikacji; TC (*typical carcinoid*) — rakowiak typowy; AC (*atypical carcinoid*) — rakowiak atypowy; CAP — kapecytabina; TEM — temozolomid; PRRT (*peptide receptor radionuclide therapy*) — terapii radioizotopowej analogami somatostatyny

Podsumowanie

Przedstawiono opis przypadku chorego leczonego od 12 lat, w tym 15 miesięcy ewerolimusem. Jest to drugi opis przypadku pacjenta hemodializowanego poddawanego terapii ewerolimusem w przebiegu uogólnionego AC [10]. Podsumowując, leczenie ewerolimusem w pełnej dawce w skojarzeniu z analogami somatostatyny u pacjentów z przerzutowym rakowiakiem z niskim potencjałem proliferacyjnym oraz ze schyłkową niewydolnością nerek daje szansę na wydłużenie przeżycia oraz utrzymanie dobrej jakości życia.

Piśmiennictwo

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243–1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630, indexed in Pubmed: [26291008](#).
2. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041. Epub 2015 Feb 2., indexed in Pubmed: [25646366](#)
3. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Oct;6(5):513–529. doi: 10.21037/tlcr.2017.09.04, indexed in Pubmed: [29114468](#).
4. Merola E, Panzuto F, DelleFave G, Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):46624–46634. doi: 10.18632/oncotarget.16686, indexed in Pubmed: [28402955](#).
5. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):968–977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17, indexed in Pubmed: [26703889](#).
6. R. Saksena, S. T Wong Clinical evidence of the efficacy of everolimus and its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2013 May 17;5:27–35. doi: 10.2147/BCTT.S30131. eCollection 2013, indexed in Pubmed: [24648755](#).
7. Afinitor EMEA Summary of Product Characteristics.
8. Thierry-Vuillemin A, Curtit E, Maurina T, et al. Hemodialysis does not affect everolimus pharmacokinetics: two cases of patients with metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2992–3. doi: 10.1093/annonc/mds477. Epub 2012 Oct 15, indexed in Pubmed: [23071263](#).
9. Czamecka AM, Kawecki M, Lian F, et al. Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience. *Future Oncol.* 2015;11(16):2267–82. doi: 10.2217/fon.15.112, indexed in Pubmed: [26260806](#).
10. Brizzi MP, La Salvia A, Tampellini M, et al. Efficacy and safety of everolimus treatment in a hemodialysis patient with metastatic atypical bronchial carcinoma: case report and literature review. *BMC Cancer.* 2018 Mar 20;18(1):311. doi: 10.1186/s12885-018-4205-0, indexed in Pubmed: [29558899](#).
11. Thierry-Vuillemin A, Curtit E, Maurina T, et al. Hemodialysis does not affect everolimus pharmacokinetics: two cases of patients with metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2992–3. doi: 10.1093/annonc/mds477. Epub 2012 Oct 15, indexed in Pubmed: [23071263](#).
12. Syrios J, Kechagias G, Tsavaris N, et al. Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing hemodialysis: case report of two patients and short literature review. *BMC Nephrol.* 2013;14:84. doi: 10.1186/1471-2369-14-84, indexed in Pubmed: [23587009](#).
13. White DA, Camus P, Endo M, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):396–403, index in Pubmed: [20194812](#).