

# Terapia ewerolimusem u pacjenta z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki – opis przypadku

Advanced pancreatic neuroendocrine tumor patient treated with everolimus – case report

*lek. Bogumiła Czartoryska-Arłukowicz*

*Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dzielnej,  
Białostockie Centrum Onkologii*

*Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz*



## STRESZCZENIE

Coraz częstsze występowanie nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego jest spowodowane nie tylko rzeczywistym wzrostem zachorowalności, ale także postępowaniem w zakresie ich diagnostyki. Właściwe rozpoznanie oraz ocena stopnia zaawansowania choroby pozwalają określić rokowanie oraz wybrać optymalny schemat leczenia.

Przedstawiony przypadek kliniczny chorego z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki leczonego ewerolimusem dowodzi skuteczności terapii celowanej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nowotwory neuroendokrynnie przewodu pokarmowego, terapia celowana, ewerolimus

## ABSTRACT

The increasing incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors is caused not exclusively by increasing number of new cases, but also by improved diagnostics. Proper diagnosis and evaluation of tumor differentiation lead to disease prognosis and selection of optimal treatment. Presented clinical case of pancreatic neuroendocrine tumor patient treated with everolimus proves the efficacy of targeted therapy.

**KEY WORDS:** gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, targeted therapy, everolimus

## WSTĘP

Nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego dawniej uznawane za bardzo rzadkie obecnie rozpoznaje się znacznie częściej. Jest to spowodowane nie tylko rzeczywistym wzrostem zachorowalności, ale także zwiększeniem wykrywalności wynikającym z poprawy diagnostyki. Nowotwory neuroendokrynnego trzustki stanowią prawie 10% nowotworów tego narządu [1]. Ich przebieg jest mniej agresywny niż w przypadku raka gruczołowego trzustki. Właściwe rozpoznanie oraz ocena stopnia zaawansowania choroby pozwalają określić rokowanie oraz wybrać optymalne leczenie, uzależnione od charakterystyki guza, w tym ekspresji receptorów somatostatynowych. Najczęściej występującymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki są insulinoma (w 90% łagodne) i gastrinoma (najczęściej złośliwe) [2]. W 80% są to guzy nieczynne hormonalnie, co może mieć wpływ na opóźnienie rozpoznania. U ponad połowy pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki chorobę rozpoznaje się już w stadium zaawansowanym. Wskaźnik przeżycia pięcioletniego takich pacjentów wynosi 27% [3].

## OPIS PRZYPADKU

Do Białostockiego Centrum Onkologii w marcu 2011 r. zgłosił się 62-letni mężczyzna z rozpoznaniem neuroendokrynnego raka trzustki. Choroba rozpoczęła się 3 miesiące wcześniej, kiedy to chory był dwukrotnie hospitalizowany na oddziale gastroenterologii z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. W gastroskopii stwierdzono wówczas zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy z obecnością nadżerek oraz żylaki żołądka. Nie pobrano jednak wycinka ani nie przeprowadzono dalszej diagnostyki. Zastosowano inhibitory pompy protonowej oraz kilkakrotnie przetoczono masę erytrocytarną z powodu niedokrwistości znacznego stopnia. Pacjent zgłaszał również osłabienie, zawroty głowy, brak apetytu, bóle brzucha. Przez poprzednie trzy miesiące schudł ok. 8 kg.

W trakcie kolejnej hospitalizacji wykonano badania obrazowe, w których stwierdzono duży guz ogona trzustki, o średnicy 104×95 mm, z naciekiem śledziony i naczyń śledzionowych i wytworzeniem krążenia obocznego (żylaki) oraz liczne przerzuty w obu płatach wątroby, o średnicy do 23 mm. W celu ustalenia rozpoznania wykonano biopsję zmian przerzutowych w wątrobie. Wynik badania histopatologicznego był następujący: obraz może odpowiadać przerzutowi raka neuroendokrynnego, synaptofizyna (+), chromogranina (+), Ki67 – 10%. Następnie wykonano badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotate, które potwierdziło obecność ognisk w wątrobie i ogonie trzustki oraz w śledzionie. Oznaczone w lutym 2011 r. stężenie chromograniny A wyniosło 658 ng/ml (norma do 94 ng/ml).

Przy przyjęciu stan pacjenta był średni (WHO 1). W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz w jamie brzusznej, natomiast w badaniach dodatkowych podwyższone parametry wątrobowe oraz niewielkiego stopnia niedokrwistość. Po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań chorego zakwalifikowano do leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu. Leczenie rozpoczęto w marcu 2011 r. Chory otrzymał oktreotydyd LAR domięśniowo w dawce 20 mg co 28 dni. Tolerancja leczenia była dobra, obserwowano jedynie wzmoczoną perystaltykę.

W kwietniu 2011 r. pacjent ponownie trafił do szpitala z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. W gastroskopii stwierdzono nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Chory po raz kolejny otrzymał 5 jednostek masy erytrocytarnej. Oznaczone 27 kwietnia stężenie chromograniny A wyniosło 604,71 ng/ml.

Do lipca 2011 r. kontynuowano leczenie oktreotydem LAR w dawce 20 mg co 28 dni. Od 20 lipca dawka została zwiększona do 30 mg. W wykonanej w sierpniu scyntygrafii receptorów somatostatynowych stwierdzono powiększenie guza trzustki oraz ognisk przerzutowych w wątrobie.

W badaniu CT jamy brzusznej wykonanym we wrześniu 2011 r. potwierdzono progresję choroby: wzrost liczby i wielkości zmian w wątrobie (największe ognisko o średnicy 39 mm), powiększenie guza w trzustce do 144×123 mm oraz pojawienie się przerzutów w węzłach chłonnych. Oznaczone wówczas stężenie chromograniny A wyniosło 1507 ng/ml. Poza zgłaszanym brakiem apetytu pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym. Od października 2011 r., po uzyskaniu zgody NFZ włączono terapię ewerolimusem w dawce 10 mg/24 h z jednoczesną kontynuacją leczenia oktreotydem LAR w dawce 30 mg domięśniowo co 28 dni. Miesiąc później stężenie chromograniny A wyniosło 1182,0 ng/ml, a wykonana w styczniu 2012 r. tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała stabilizację zmian przerzutowych w wątrobie oraz znaczną regresję guza trzustki (do 106×93 mm). We wrześniu 2012 r. leczenie jest nadal kontynuowane, a wynik badania tomograficznego jamy brzusznej potwierdza stabilizację choroby. Stężenie chromograniny A uległo znacznemu zmniejszeniu i obecnie wynosi 532,5 ng/ml. Pacjent bardzo dobrze toleruje leczenie, nie obserwuje się u niego żadnych poważnych działań niepożądanych. Pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym (WHO 0). Pracuje na działce, wykonuje wiele czynności domowych. Poza inhibitorami pompy protonowej nie przyjmuje dodatkowo żadnych leków. Czas trwania stabilizacji choroby wynosi obecnie 11 miesięcy.

## KOMENTARZ

Przedstawiony przypadek kliniczny chorego z nowotworem neuroendokrynnym trzustki jest typowy. Objawy nieżytu żołądka

z nadżerkami i krwawieniami sugerują zespół Zollingera–Ellisona, który jest związany z przebiegiem gastrinomy. U chorego nie wykonano badań potwierdzających to rozpoznanie, np. stężenia gastryny. W momencie rozpoznania choroba była już w stadium zaawansowanym, niepozwalającym na zastosowanie leczenia miejscowego. Chory otrzymał oktreotydyd LAR, co pozwoliło na 5-miesięczną kontrolę choroby. W momencie progresji zdecydowano się na zastosowanie ewerolimusu – inhibitora kinazy serynowo-treoninowej (mTOR). Kinaza mTOR pełni istotną funkcję regulacyjną w podziale komórek guza, wzroście naczyń krwionośnych oraz metabolizmie komórkowym. Dane z badań przedklinicznych i klinicznych wskazują na rolę mTOR w powstawaniu i progresji nowotworów różnego pochodzenia, w tym nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Lek został zarejestrowany na podstawie wyników badania RADIANT-3, największego badania klinicznego III fazy u pacjentów z zaawansowanymi NET trzustki. Wykazało ono, że ewerolimus w porównaniu z placebo ponaddwukrotnie wydłużał przeżycie wolne progresji (mediana 4,6 miesiąca dla placebo vs 11,0 miesiący dla ewerolimusu) oraz zmniejszała o 65% ryzyko progresji nowotworu [4]. 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 wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Zastosowanie ewerolimusu w praktyce klinicznej może być zatem rozważane zarówno w pierwszej linii leczenia NET trzustki, np. przy przeciwwskazaniach do chemioterapii, jak i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii [5]. U ponad 1/3 pacjentów uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie (18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby stwierdzono u 34% otrzymujących ewerolimus).

Tolerancja ewerolimusu w badaniu RADIANT-3 była zgodna z dotychczasowymi doświadczeniami, większość zaobserwowanych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia [6]. Autorzy badania doszli do wniosku, że ewerolimus może być bezpiecznie podawany w połączeniu z analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (co miało miejsce w przedstawionym przypadku klinicznym).

Ponieważ dotychczasowe możliwości leczenia tej choroby były ograniczone, wydaje się, że rejestracja leków ukierunkowanych molekularnie stanowi istotny krok naprzód w terapii zaawansowanych NET trzustki.

Reasumując: ewerolimus należy uznać za wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

## Piśmiennictwo

1. Yao J.C., Eisner M.P., Leary C. et al.: Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 3492-500.
2. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. et al.: Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189-195.
3. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.: 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 Jun 20; 26(18): 3063-72.
4. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514-23.
5. 2012 ENETS Consensus Guidelines. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-134.
6. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2010 Sep; 116(18): 4256-4265.

### Adres do korespondencji:

lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz  
Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej  
Białostockie Centrum Onkologii  
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok  
tel.: (85) 664-67-95  
e-mail: barlukowicz@poczta.onet.pl