

Sunitinib u neuroendokrinního nádoru

Hana Šiffnerová

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

V kazuistice je popsán průběh onemocnění 55letého nemocného s neuroendokrinním tumorem a postižením jater, pankreatu, mezenteria, tenkého střeva a mediastina. Léčba spočívala v podávání analog somatostatinu a při progresi onemocnění byla přidána léčba sunitinibem.

Klíčová slova: neuroendokrinní nádor, analoga somatostatinu, sunitinib.

Sunitinib in neuroendocrine tumors

Case history of 55 years old man with neuroendocrine tumor of liver, pancreas, mesentery, small intestine and mediastinum is described. The treatment started with somatostatin analogs. The treatment with sunitinib was added due to progression of disease.

Key words: neuroendocrine tumor, somatostatin analogs, sunitinib.

Onkologie 2012; 6(5): 282–283

Pacient narozený v roce 1953 je sledován pro karcinoid s postižením jater, pankreatu, mezenteria, tenkého střeva a mediastina.

V anamnéze uvádí hypertenzi, léčenou 7 let antihypertenzivem Lomir, jinak nestonal.

Od jara 2008 měl občasné bolesti v epigastriu a průjemy, ve spádu vyšetřen UZ. Zjištěno ložisko vpravo distálně od hlavy pankreatu vel. 3,5 × 2,5 cm, susp. infiltrace větve mezenterické tepny.

Na CT v květnu 2008 bylo popsáno v umbilikární krajině, v mezenteriu ložisko 38 × 27 × 33 mm, vpravo od něj uzlina 10 mm, dále oválné ložisko 9 mm při horním pólu L ledviny.

V prosinci 2008 proveden kontrolní UZ břicha se závěrem, že vzhled ložiska se nemění.

V únoru 2009 provedeno PET/CT s nálezem nepravidelné viabilní neoplazie v mezenteriu velikosti 27 × 40 × 26 mm, která cípovitě vybíhá do okolního mezenterálního tuku, nelze vyloučit souvislost se střevní kličkou.

Dne 26. 3. 09 provedena explorativní laparotomie. Dutina peritoneální je bez výpotku. Játra jsou postižena drobnoložiskovým v. s. meta procesem – biopsie. Revidován palpačně žaludek – bez patologie, na pankreatu je hmatné kulovité ložisko nad D3. Poté revidováno tenké střevo, asi v místě přechodu jejuna a ilea je mezenterium zčásti spotřebováno TU 3 cm v průměru – biopsie. Tumor nepřekáží pasáži. Tlusté střevo bez patologie. Primární tumor neprokázán. Vzhledem k uvedenému nálezu a tomu, že nehrozí ileózní stav byl výkon ukončen.

Histologicky byl potvrzen v játrech i mezenteriu maligní karcinoid s neuroendokrinními rysy s vysokou pozitivitou chromograninu. Bližší histologická specifikace nebyla provedena. Nemocný byl odeslán na onkologické oddělení.

V květnu 2009 na octreoscanu prokázána mnohočetná ložiska patologické koncentrace somatostatinových receptorů v dutině břišní, v obou lalocích jater a v horní 1/3 mediastina.

Rentgen plic byl negativní. Markery NSE a gastrin byly v normě, odpad 5-HIAA v moči byl zvýšen na 92,6 umol/d. Klinicky se onemocnění projevovalo průjemy.

Od června 2009 nemocný dostával Sandostatin 20mg a 28 dnů. Průjemy ustoupily.

Po 4 měsících odpady 5-HIAA poklesly na 50 umol/d, na CT břicha a pánve byl nález stabilizovaný a poprvé nabraný chromogranin A byl 180 ng/ml.

V květnu 2010 pro vzestup chromogranin A na 279 ng/ml byl zvýšen Sandostatin na 30 mg a 28 dnů.

V červenci 2010 byla na CT břicha a pánve popsána minimální progresie mnohočetných ložisek v játrech. Nemocný pokračoval v léčbě Somatostatinem 30 mg.

V dubnu 2011 provedeno CT plic, břicha a pánve. Při dnešním kontrolním vyšetření neprokazují v plicním parenchymu ložiskové změny. Jaterní parenchym prostoupen četnými ložisky, ve srovnání s minulou dokumentací (7/2010) patrna progresie co do počtu i velikosti ložisek. Infiltrát v oblasti radixu mezenteria ve srovnání s minulou dok. s lehkou progresí. Jeho příčný rozměr se zvýšil z 37 na 43 mm. Zvažována chemoterapie, kterou nemocný odmítl.

Od července 2011 zahájeno podávání Sutentu 37,5 mg denně z daru od firmy Pfizer a pokračováno v aplikaci Sandostatinu 30 mg a 28 dnů. Aktuální hodnota chromograninu A v červenci 2011 byla 1 309 ng/ml.

Po 6 týdnech ustupují bolesti v oblasti jater, ale nově průjem, plynatost a sucho v ústech.

Pro tyto projevy redukuje dávku Sutentu na 25 mg denně, Sandostatin pokračuje stejně.

Průjemy ustaly. Chromogranin A poklesl na 853 ng/ml. Klinický stav nemocného je stabilizovaný.

V prosinci bylo provedeno kontrolní CT břicha a pánve, kde popsána další progresie co do velikosti a počtu ložisek v obou lalocích jaterních, které jsou enormně zvětšené, kdy pravý lalok zasahuje hluboko pod bikristální čáru. Infiltrát v oblasti radixu mezenteria popisovaný již při minulém vyšetření se podstatněji nemění. Nově zřetelný ascites.

V lednu 2012 ukončena pro progresi léčba Sutentem a pokračuje v Sandostatinu 30 mg a 28 dnů. Hodnoty chromograninu A ještě poklesly na 652 ng/ml. Stav se postupně zhoršoval a nemocný během měsíce umírá na selhání jater.

Diskuze

Incidence neuroendokrinních tumorů (NET) ve srovnání s ostatními malignitami výrazně stoupá a také jejich biologické chování se liší od známých epitelových nádorů. NETy pankreatu a střeva bývají často generalizované již v čase jejich diagnózy. Léčebné možnosti u metastatických onemocnění zahrnují chirurgické, radiologické, radionuklidové metody a/nebo systémovou léčbu somatostatinovými analogy nebo chemoterapii. U nemocného s funkčním NETem byla zahájena léčba somatostatinovými analogy.

Systémová léčba somatostatinovými analogy má kromě inhibice hormonální aktivity i efekt antiproliferační, proapoptotický a antiangiogenní.

Při progresi onemocnění jsou další léčebné možnosti omezené. Může se podat interferon, chemoterapie nebo biologická léčba sunitinibem nebo everolimem.

Role interferonu alfa je konverzní. V monoterapii může u třetiny nemocných zmírnit karcinomový syndrom a indukovat biochemickou odpověď. Při kombinaci s octreotidem u progredujících metastatických fore- a midgut NETů ale nedošlo k zlepšení ani PFS a ani OS oproti samotnému octerotidu.

Chemoterapie s streptozotocinem a doxorubicinem nebo FTU mohla být uvažována, ale nemocný chemoterapii odmítl.

Ve studiích III. fáze bylo prokázáno, že everolimus a sunitinib zlepšují PFS u pacientů s progredujícími pokročilými pankreatickými NETy.

Everolimus ve studii RADIANT-2 prokázal zlepšené PFS oproti placebu (16,4 vs. 11,3 měsíce) a může být uvažován pro léčbu extrapankreatických NETů.

Sunitinib v dávce 37,5 mg denně prokázal u celkem 171 nemocných s progredujícím pokročilým pankreatickým NETem signifikantně delší PFS oproti placebu (11,4 vs. 5,5 měsíce).

Vzhledem k postižení i pankreatu a nabídce firmy Pfizer jsme podali nemocnému sunitinib.

Léčba sunitinibem trvala 5 měsíců a znamenala subjektivní zlepšení a pokles chromograninu A. Pro progresi byla léčba následně ukončena.

Trvání nemoci bylo necelé 4 roky, což svědčí spíše pro neuroendokrinní tumor G1/2. V literatuře je udáván medián přežití u generalizovaných NET G1/2 33 měsíců, u pacientů se špatně diferencovaným karcinomem NEC/G3 pouze 5 měsíců.

Závěr

Kazuistika popisuje průběh onemocnění generalizovaným neuroendokrinním tumorem. Léčba spočívala nejprve v podávání analog somatostatinu a při progresi v podání sunitinibu. Sunitinib byl podáván 5 měsíců v počáteční dávce 37,5 mg. Po redukci dávky na 25 mg pro toxicitu nemocný lék snášel dobře a došlo k subjektivnímu zlepšení a poklesu chromograninu A.

V literatuře je udáván medián přežití u generalizovaných NET G1/2 33 měsíců. Nemocný stonal 46 měsíců, je otázkou, zda by se přežití zlepšilo při časnějším podání biologické léčby.

Literatura

1. Yao JC, et al. One hundred years after „karcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Pavel M, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment advanced neuroendocrine tumors with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
3. Raymond E, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–13.
4. Kulke MH, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–3410.

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2012

MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D.

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 54, 370 87 České Budějovice
siffnerova@nemcb.cz
