

Zdravljenje duktalnega adenokarcinoma pankreasa – prikaz treh primerov Treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma - three case reports

Ela Markočič-Rojc, dr.med.^{1,2}, Marija Ignjatović, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izveček

Duktalni adenokarcinom ima slabo preživetje. V zadnjem času ni bistvenih novosti v zdravljenju, ki se razlikuje glede na razširjenost bolezni in molekularne značilnosti tumorja. V prispevku so predstavljeni primeri treh bolnikov z različno napredovalim rakom pankreasa. Prvi je imel mejno resektabilen tumor in smo ga zdravili neoadjuvantno s sistemsko terapijo po shemi FOLFIRINOX, a se je po operaciji izkazalo, da gre za metastatsko bolezen, zato smo uvedli sistemsko zdravljenje po shemi gemcitabin + nab-paklitaksel. Drugi je primer bolnika, ki smo ga zdravili adjuvantno s kemoterapijo z gemcitabinom in kapecitabinom ter radioterapijo. Tretji bolnik pa je bil zdravljen s paliativnim sistemskim zdravljenjem zaradi metastaske bolezni. Po začetnem zdravljenju po shemi FOLFIRINOX smo uvedli vzdrževalno zdravljenje s PARP inhibitorjem, saj je imel mutacijo BRCA.

Ključne besede: duktalni adenokarcinom pankreasa, kemoterapija, PARP inhibitor, adjuvantno zdravljenje, neoadjuvantno zdravljenje.

Abstract

Ductal adenocarcinoma has a poor survival rate. Recently, there have been no significant novelties in the treatment and it varies according to the prevalence of the disease and the molecular characteristics of the tumor. They are presented in this paper by case reports of three patients with pancreatic cancer of different stages. The first one had a marginally resectable tumor and we treated him neoadjuvantly with systemic therapy with FOLFIRINOX regimen, but after surgery it turned out that it is a metastatic disease, so we introduced systemic treatment with gemcitabine + nab paclitaxel. The second is the case report of a patient who was treated adjuvantly with chemotherapy with gemcitabine and capecitabine and radiotherapy. The third patient was treated with palliative systemic therapy due to metastatic disease. After the initial treatment with FOLFIRINOX scheme, maintenance was introduced with a PARP inhibitor as he had a BRCA mutation.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma, chemotherapy, PARP inhibitor, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment.

1. Uvod

Najpogostejši rak pankreasa je duktalni adenokarcinom. Ima eno od najslabših preživetij med raki v Sloveniji. Ob postavitvi diagnoze je operabilen le pri 15-20% bolnikov. Za ostale pride v poštev le paliativno sistemsko zdravljenje. V zadnjem času so vse bolj aktualni biomarkerji, ki nam pomagajo izbrati najbolj učinkovito zdravljenje za bolnika.

V nadaljevanju so predstavljeni primeri treh bolnikov z različno napredovalim rakom pankreasa.

2. Prvi primer – neoadjuvantno zdravljenje

Leta 2020 je 64-letni bolnik zbolel s tihim ikterusom. V lokalni bolnišnici je opravil slikovno diagnostiko in vstavev stenta v žolčevod z ERCP. Z eksplorativno laparotomijo z biopsijo so ugotavljali lokalni mejno resektabilni adenokarcinom vratu trebušne slinavke. Sklep konzilija je bil, da je bolnik kandidat za sistemsko zdravljenje in nato ponovno oceno glede eventuelne operabilnosti tumorja.

V eni od ambulant internističnih onkologov na Onkološkem inštitutu je bila uvedena sistemsko terapija po shemi modificirani FOLFIRINOX. Opravili smo tudi določitev biomarkerjev (NTRK, MMR, BRCA), ki so bili negativni. Na kontrolnih CT-jih prsnega koša in trebuha februarja 2021 je bila vidna stagnacija bolezni in dve drobni novonastali spremembi v jetrih za sledenje. Nadaljevali smo s sistemsko terapijo.

Maja 2021 so CT-ji pokazali regres primarnega tumorja in neopredeljenih sprememb v jetrih. Opravili smo še MRI zgornjega abdomna, ki je pokazal ostanek tumorja v vratu pankreasa, z možnimi patološkimi bezgavkami v okolici. Spremembe v jetrih so imele benigne karakteristike. Po pogovoru s kirurgom smo ponovili CT trebuha v treh fazah, na podlagi katerega se je kirurg odločil za operacijo. V vmesnem obdobju je bolnik po šestih ciklikih terapije po shemi modificirani FOLFIRINOX prejemal terapijo po shemi FOLFIRI.

Avgusta 2021 je bila narejena totalna pankreatektomija, splenektomija in holecistektomija z biopsijo sprememb v jetrih. Patološko je šlo za pT2N1M1 R1 – biopsija spremembe v jetrih je pokazala, da gre za zasevek adenokarcinoma. Po operaciji je bolnik potreboval nadomestno zdravljenje z inzulinom.

Septembra 2021 smo beležili upad tumorskih markerjev in se odločili za sledenje. Novembra je prišlo do porasta markerjev brez prepričljivih znakov za napredovanje bolezni, zato smo nadaljevali s sledenjem.

Decembra 2021 so tumorski markerji še dodatno porastli, CT-ji pa so pokazali progres bolezni, zato smo januarja 2022 uvedli sistemsko terapijo I. reda po shemi gemcitabin + nab-paklitaksel. Marca 2022 je po CT-jih prišlo do progressa, a so tumorski markerji upadli, zato smo nadaljevali s terapijo po enaki shemi.

Bolnik je bil nekomplianten in je večkrat prišel na kontrolo s povišanimi vrednostmi krvnega sladkorja, ker se ni držal navodil iz diabetološke ambulante o shemi inzulina. Maja 2022 je bil krvni sladkor tako povišan, da smo ga iz ambulante napotili na internistično prvo pomoč. Od tam so ga poslali na sprejem v lokalno bolnišnico. Opuščen je bil z navodili o kontroli čez 1 teden v diabetološki ambulanti. Dogovorjeni smo bili, da nas po odpustu kontaktira za datum naslednjega pregleda na Onkološkem inštitutu. Bolnik se na kontrolo v diabetološki ambulanti ni zglasil, prav tako nas ni kontaktiral.

3. Drugi primer – adjuvantno zdravljenje

Leta 2018 je 66-letni bolnik zaradi tihega ikterusa opravil diagnostiko v lokalni bolnišnici. Ugotavljali so operabilen tumor pankreasa, zato je bila napravljena operacija po Whiplu. Patološko je šlo za adenokarcinom glave trebušne slinavke, R1 resekcija, pozitivne so bile 3 od 15 bezgavk. Predstavljen je bil na konziliju, ki je bil mnenja, da je bolnik kandidat za dopolnilno radioterapijo in kemoterapijo.

V ambulanti internistične onkologije smo uvedli dopolnilno zdravljenje po shemi gemcitabin + kapecitabin zaradi slabše splošne kondicije. Po dveh ciklikih je bolnik imel radioterapijo s kapecitabinom, preden smo nadaljevali s kemoterapijo po enaki shemi.

Po šestih ciklikih zdravljenja je opravil CT-je prsnega koša in trebuha, ki niso pokazali znakov razsoja. Odločili smo se za sledenje, kjer je vztrajalo stabilno stanje do decembra 2019. Takrat je CT prsnega koša pokazal znake pljučne embolije, zato je bil bolnik hospitaliziran na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana. Uvedli so antikoagulatno zdravljenje z varfarinom.

Marca 2020 je bila na CT-ju prsnega koša vidna manjša sprememba v desnem spodnjem pljučnem režnju za spremljanje, med tem ko je bil CT trebuha v mejah normale.

Zaradi melene je bil junija 2020 hospitaliziran na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo. Ugotavljali so aktivno krvavitev iz ulkusa anastomoze.

Bolnik je še naprej bil redno sleden, CT-ji so bili brez dinamike do marca 2022. Takrat se je sprememba v desnem spodnjem pljučnem režnju povečala. Napotili smo ga na Kliniko Golnik, kjer so potrdili, da gre za zasevek adenokarcinoma pankreasa. Po mnenju konzilija je bolnik opravil SBRT junija 2022. Kontrolni CT-ji v septembru so pokazali popoln regres spremembe DSpPR, v ostalem pa brez dinamike.

4. Tretji primer – zdravljenje metastatske bolezni

50-letni bolnik s tihim ikterusom je oktobra 2019 opravil diagnostiko v lokalni bolnišnici. Ugotavljali so operabilni tumor pankreasa in opravili operacijo po Whiplu. Patološko je šlo za duktalni adenokarcinom glave pankreasa, pT3 N2, R1. Konzilij je bil mnenja, da je bolnik kandidat za dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo.

V ambulanti internistične onkologije smo ponovili CT-je prsnega koša in trebuha pred predvideno uvedbo adjuvantne kemoterapije. Ugotovili smo razsoj v jetrih, pljučih in retroperitoneju. Uvedli smo sistemsko terapijo I. reda po shemi modificirani FOLFIRINOX. CT-ji so aprila 2020 pokazali regres sprememb. Nadaljevali smo z zdravljenjem.

Maja 2020 smo dobili izvid genetskega testiranja. Pri bolniku je šlo za različico BRCA2:c.7892T>C p.(Leu2631Pro). Ožji konzilij za genetsko svetovanje in testiranje je bil mnenja, da je bolnik kandidat za zdravljenje s PARP inhibitorji.

Po 5 ciklikih zdravljenja z modificiranim FOLFIRINOX-om je prišlo do slabšanja anemije in nevtropenije gradusa 2 kljub sekundarni preventivi z rastnimi dejavniki). Bolnik je nadaljeval z vzdrževalnim zdravljenjem s PARP inhibitorjem olaparibom. Avgusta 2020 so CT-ji pokazali stagnacijo bolezni, decembra pa popoln regres bolezni v pljučih, jetrih, vidne so le bezgavke, ki so bile mejne velikosti vendar manjše kot ob začetku zdravljenja. Bolnik nadaljuje z vzdrževalnim zdravljenjem, hodi na redne kontrole v ambulantno in opravlja redne CT kontrole, ki so brez dinamike. Ob tem je brez neželenih učinkov in je aktiven.

5. Zaključek

Rak pankreasa ima slabo prognozo in v zadnjih letih ni bilo bistvenih novosti v zdravljenju. Kljub temu pa ne smemo pozabiti na manjše skupine bolnikov, ki imajo zaradi specifičnih mutaciji več možnosti zdravljenja z novimi zdravili.

Literatura

- M. Ducreux, A.S. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J.L. Van Laethem, T. Conroy, D. Arnold. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 26 (2015), pp. v56-v68, 10.1093/annonc/mdv295
- Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
- Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851–862. doi:10.1001/jama.2021.13027