

Z důvodu progresu onemocnění na terapii a motivací pacienta (PS 0-1, váhově stabilní – 80 kg) k další chemoterapii, byla od ledna 2022 zahájena terapie režimem 5-FU/LV/nanolipozomální irinotecan. Chemoterapie byla spojena s gastrointestinální toxicitou (dyspepsie, meteorismus, průjemy G1-2), která ale nevedla k odkladům a redukcím dávek chemoterapie. Po 3 měsících léčby byl re-staging s nálezem stacionárního počtu plicních metastáz a solitárního jaterního ložiska; došlo k poklesu Ca 19-9 (147,6 kU/l). I přes stabilizaci onemocnění a pokles Ca 19-9 nebyl indikován výkon na plicích vzhledem k nejasnému jaternímu ložisku a nenulovým markerům. Pacient pokračoval v zavedené chemoterapii až do konce července 2022, kdy byl aplikován 14. cyklus 5-FU/LV/nanolipozomální irinotecan. Re-stagingové vyšetření prokázalo regresi 3 plicních metastáz (nyní do 7 mm) (Obr. 2). Jaterní ložisko nebylo v rámci re-stagingu popsáno. Současně byl přítomen další pokles Ca-19-9 (42,6 kU/l). Po diskuzi v rámci multidisciplinárního týmu byl pacient vzhledem k příznivé odpovědi na chemoterapii a reziduální nemoci v plicích (3 ložiska) indikován k metastasektomii, která proběhla začátkem září 2022 s histologickým průkazem metastáz adenokarcinomu pankreatu do plic. Následně byl pacient dispenzarizován.

Vzhledem k prakticky vyčerpaným možnostem systémové terapie bylo u pacienta provedeno NGS vyšetření s cílem identifikace potenciálně targetabilních alterací k ev. personalizované terapii v budoucnosti. Vyšetřením byla u pacienta prokázána mutace KRAS G12D, CDKN2A, ATR a BRCA2.

Tři měsíce po plicní metastasektomii byla zachycena opětovná elevace Ca 19-9 (87,7 kU/l) a doplněné PET/CT vyšetření koncem listopadu 2022 prokázalo relaps onemocnění s významným fluidothoraxem pravé plíce s hypermetabolickou uzlinou parasternálně vpravo (obr. 3). Fluidothorax byl opakovaně punktován (2 500 ml...1 250 ml...1 000 ml) a cytologicky byly potvrzeny maligní buňky. Vzhledem k relapsu onemocnění a přítomné sBRCA2 a ATR mutací byla u pacienta zahájena paliativní chemoterapie kombinací cDDP/gemcitabin v prosinci 2022 a pacientovi byl implantován katétr k domácí evakuaci fluidothoraxu. V době zahájení chemoterapie

byla v průběhu měsíce zachycena výrazná dynamika Ca 19-9 (1 821 kU/l). Již po 1. cyklu chemoterapie cDDP/gemcitabin byla patrná klinická odpověď (pokles odpadů z drénu) a došlo k významnému poklesu Ca 19-9 (430,4 kU/l), který pokračoval po 2. cyklu na hodnotu Ca 19-9 (277,8 kU/l) s poklesem na hodnotu Ca 19-9 (228,7 kU/l) po 3. cyklu. Aktuálně pacient pokračuje 4. cyklem cDDP/gemcitabin.

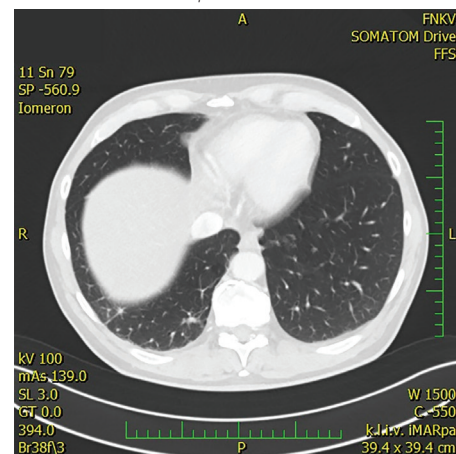
Aktuálně je jeho výkonostní stav PS 0-1 WHO, váha stabilní 80 kg, pacient v současnosti plně vykonává práci stomatologa.

Diskuze

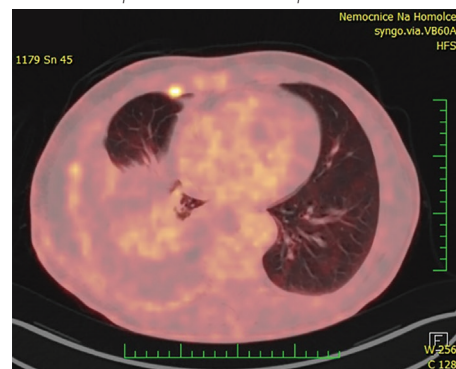
V rámci adjuvantní terapie karcinomu pankreatu je v současnosti standardem režim mFOLFIRINOX, který vedl k signifikantně delšímu přežití pacientů po resekci (5). Aktuálně jsou k dispozici již data 5letého sledování (12). Při mediánu sledování 69,7 měsíce byl mDFS 21,4 měsíce vs. 12,8 měsíce (HR 0,66, $p < 0,001$) ve prospěch mFOLFIRINOX, stejně jako 5letý DFS 26,1 % vs. 19 % mOS byl 53,5 měsíce vs. 35,5 měsíce (HR 0,068, $p = 0,01$) ve prospěch mFOLFIRINOX, stejně jako 5letý OS 43,2 % vs. 31,4 %. Kombinovaný režim vedl rovněž k prodloužení doby do objevení se metastáz (29,4 měsíce vs. 17,7 měsíce, HR 0,64, $p < 0,01$). Medián doby do objevení se vzdálené generalizace byl 12 měsíců u pacientů léčených mFOLFIRINOX a signifikantně častější byly izolované plicní metastázy (39,4 % vs. 24,6 %). V rámci vstupních prognostických faktorů, které byly v univariční analýze signifikantně asociovány s delším celkovým přežitím v rámci s mFOLFIRINOX, tyto byly: lokalizace v těle/ocase slinivky, pT1-2 tumor, pN0, R0 resekce, bez cévní resekce. Jako další významný prediktor delšího OS byla schopnost pacientů absolvovat kompletní 6měsíční adjuvantní terapii i když byla dávková intenzita jednotlivých složek redukována z důvodu hematologické toxicity či neuropatie (HR 0,64, $p = 0,002$).

U pacienta prezentovaného v kazuistice byla doba do objevení se metastáz (3 plicní ložiska) mírně delší než v registrační studii (14 měsíců vs. 12 měsíců) i přes nepříznivé vstupní charakteristiky onemocnění (N2, V2, L1, Pn1, R1, cévní resekce). Mírně delší doba do objevení se metastáz je zřejmě multifaktoriální, kdy faktorem, který vedl k dobré lokální kontrole

Obr. 2. Plicní metastázy v červenci 2022 – po 14 cyklech 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan



Obr. 3. Relaps onemocnění v listopadu 2022



onemocnění i přes R1 resekci a cévní resekci bylo zařazení chemoradioterapie s cílem zvýšení lokální kontroly onemocnění. I v současnosti (34 měsíců od operace) je pacient bez známek lokální recidivy, která by mohla vést ke snížení kvality života z důvodu případné algické symptomatologie. Nicméně postavení adjuvantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem pankreatu je stále kontroverzní (13, 14, 15, 16).

U pacienta byla při zjištění generalizace přibližně 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie indikována paliativní chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paclitaxel vzhledem k robustním datům o účinnosti (7). Re-introdukce mFOLFIRINOX-em nebyla zvažována vzhledem ke krátké době bez známek onemocnění i jeho toxicitě. I když je režim gemcitabin + nab-paclitaxel účinný, v případě prezentovaného pacienta byl bez efektu a výsledkem byla progresse onemocnění (jaterní ložisko + elevace markerů) jako nejlepší odpověď již v rámci prvního re-stagingu po 3 měsících léčby. Nicméně je potřeba zmínit, že v rámci studie MPACT bylo v adjuvanci před objevením se metastáz