

Metastatický karcinom pankreatu a personalizovaná terapie – kazuistika

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s karcinomem pankreatu, který po operaci a adjuvantní terapii časně progredoval do metastatického stadia. Paliativní systémová léčba v rámci druhé linie léčby metastatického onemocnění vedla k dlouhodobé kontrole onemocnění s následnou metastasektomií reziduálních plicních ložisek. Při časném relapsu po resekci metastáz onemocnění byl pacient léčen s ohledem na výsledky NGS vyšetření platinovým derivátem. Personalizovaná terapie vedla k časně odpovědi a opětovné kontrole onemocnění. V budoucnu je u pacienta v plánu maintenance terapie PARP inhibitory.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, metastasektomie plicní, NGS, personalizovaná terapie.

Metastatic pancreatic cancer and personalized therapy: a case report

We present a case report of a patient with pancreatic cancer who developed metastatic disease early after surgery and adjuvant therapy. Palliative systemic treatment resulted in long-term control of the disease, followed by pulmonary metastasectomy of residual lesions. Early relapse of the disease after metastasectomy was treated with platinum derivatives, based on the results of NGS testing. Personalized treatment has led to a rapid response and stabilization of the disease. Maintenance therapy with PARP inhibitors will follow in the future.

Key words: pancreatic cancer, pulmonary metastasectomy, NGS, personalized therapy.

Úvod

Karcinom pankreatu je onemocnění dlouhodobě s nejhoršími výsledky onkologické terapie. Na zásadní průlom v léčbě tohoto onemocnění zatím čekáme. I přes mírné prodloužení přežívání pacientů díky kombinovaným režimům se jedná v naprosté většině případů o diagnózu s infaustní prognózou. V roce 2020 bylo v ČR diagnostikováno 2 500 nemocných a 2 300 nemocných na tuto malignitu zemřelo. Křivka incidence kopíruje křivku mortality (1).

Karcinom pankreatu může být diagnostikován v různých stadiích: resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilý a metastatický karcinom pankreatu (2). Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurabilní metoda v léčbě

tohoto onemocnění u časných resekabilních stadií. V případě ostatních stadií chirurgický výkon je/může být zvažován jako potenciálně kurabilní metoda (pacienti s hraničně resekabilními nádory a dobrou odpovědí na neoadjuvantní terapii), a/nebo jako metoda paliativní (by-passové operace, například gastroenteroanastomóza) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu. U přísně selektovaných pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu je jednou z možností i metastasektomie v případě oligometastatického onemocnění s dobrou odpovědí na systémovou terapii.

Chemoterapie je v současnosti hlavní modalita terapie napříč všemi stadii onemocnění. V posledních letech došlo k řadě pokroků

v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě již historické adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) (3) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou efektivnějšími možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem (6) i podstatně účinnější režimy jako například kombinace gemcitabin + nab-paclitaxel (7) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispo-



MUDr. Marián Liberko

Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):101-107

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2023

zici režim FOLFIRINOX (8). Pro pacienty s metastatickým karcinomem pankreatu s progresí na režimu na bázi gemcitabinu je k dispozici kombinace 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan (9). Pro relativně malou podskupinu pacientů s gBRCA1, gBRCA2 mutací je možností terapie olaparibem v případě stabilizace onemocnění po 4 měsících indukční chemoterapie platinovým derivátem (10, 11).

Kazuistika

59letý pacient (*1960), lékař bez významných komorbidit, s negativní onkologickou anamnézou byl na jaře 2020 vyšetřován pro dyspeptické potíže a bolesti břicha v epigastriu a levém hypochondriu s vazbou na jídlo. Laboratorní vyšetření prokázalo elevaci amylázy a lipázy. Bylo vysloveno podezření na pankreatitidu a pacient časně podstoupil CT vyšetření břicha s nálezem: lehce zvětšená hlava pankreatu s nehomogenním suspektním okrskem o velikosti cca 22 × 13 mm. V oblasti kaudy byl popsán cystoid charakteru IPMN (12 × 10 mm). Hodnota Ca 19-9 byla v normě (25,5 kU/l). Vzhledem k suspektnímu nálezu na CT bylo časně doplněno EUS vyšetření pankreatu s nálezem nehomogenního, mírně hypoechogenního ložiska hlavy pankreatu (dif. dg. chronická pankreatitida × tumor) a byla provedena FNAB ložiska. Dále byl popsán side branch IPMN na přechodu těla/cauda pankreatu, se změnami parenchymu charakteru chronické pankreatitidy. Krátce po FNAB byl pacient přijat na lůžko interní kliniky pro těžkou iatrogenní akutní pankreatitidu, což bylo potvrzeno laboratorními odběry i CT vyšetřením břicha. Po konzervativní terapii došlo ke zlepšení stavu a vzhledem k CT nálezu primárně resekabilního karcinomu pankreatu (nález byl potvrzen záchytem maligních buněk v rámci FNAB) byl pacient indikován k resekci. V době operačního výkonu byl ve výkonnostním stavu PS 1 WHO, s váhovým úbytkem 10 kg v průběhu měsíce při komplikacích; s aktuální hmotností 85 kg.

V květnu 2020 pacient podstoupil operaci, kdy peroperační nález byl výrazně pokročilejší než v rámci předoperačního CT vyšetření. U pacienta s recentní anamnézou těžké iatrogenní akutní pankreatitidy, byly v dutině břišní přítomny těžké zánětlivé změny, abscesy, peripankreatické nekrózy.

Navíc byla peroperačně zjištěna tumorózní infiltrace portomezenterické žíly, která byla resekována. Výsledkem protrahovaného (10 hodin) výkonu byla totální pankreatektomie se splenektomií. Histologické vyšetření resekátu potvrdilo málo diferencovaný duktální adenokarcinom hlavy pankreatu velikosti 29 × 26 × 26 mm vrůstající do peripankreatické tukové tkáně a do lumen resekovaného úseku vena mesenterica superior, dosahujícího do dorzálního okraje resekátu, s masivní lymfovaskulární, perineurální a endoneurální invazí. TNM klasifikace: adenokarcinom G2, pT2 pN2(4/14), V2, L1, Pn1, R1.

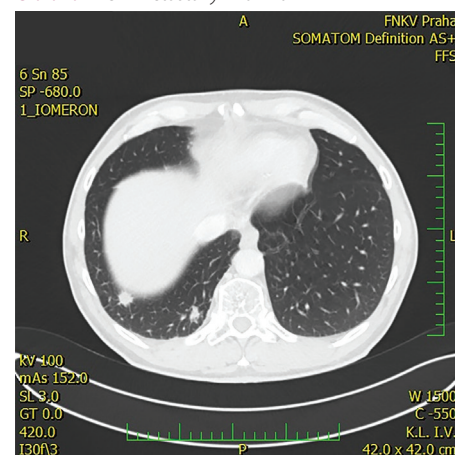
Po operaci byl pacient edukován s ohledem na selfmonitoring glykemií a stran intenzifikovaného inzulinového režimu a současně byla zahájena substituce exokrinní funkce pankreatu. Vzhledem ke splenektomii a riziku OPSI byl pacient profylakticky vakcinován.

V červnu 2020 byl pacient vyšetřen na onkologické klinice, kdy jeho stav byl hodnocen jako PS 0-1 WHO. Laboratorní parametry byly vyhovující, nicméně došlo k elevaci Ca 19-9 (50,1 kU/l). Doplněné CT vyšetření neprokazovalo relaps, pouze příznivý pooperační nález. Genetické vyšetření bylo bez průkazu germinální gBRCA1, gBRCA2 či jiné patogení mutace. Vzhledem k pokročilosti nálezu a motivaci pacienta byla zahájena adjuvantní chemoterapie režimem mFOLFIRINOX od července 2020. Tolerance chemoterapie byla uspokojivá, bez hematologické toxicity. V průběhu léčby došlo postupně k progresi neuropatie (G2) po 6. cyklu mFOLFIRINOX. Postupně progredovala únava, váhový úbytek 5 kg proti zahájení adjuvantní terapie. Proto i vzhledem k R1 resekci byl pacient indikován k sekvenční chemoradioterapii lůžka po operaci. Hodnota Ca 19-9 před zahájením chemoradioterapie byla 38,7 kU/l. Celkem byla aplikována konkomitantní chemoradioterapie technikou IGRT – SIB do 50 Gy v 25 frakcích na oblast R1 resekce a 45 Gy v 25 frakcích na oblast lůžka po totální pankreatektomii s potenciací kapecitabinem v dávce 825 mg/m². Chemoradioterapie byla spojena s očekávanou gastrointestinální toxicitou (nauzea, průjem), která ale nevedla k přerušení radioterapie či redukci dávek kapecitabinu. Po ukončení chemoradioterapie pacient pokračoval v adjuvantní chemoterapii. Hodnota

Ca 19-9 byla stacionární (40,2 kU/l). Po 6. cyklech mFOLFIRINOX a přítomné neuropatii G2 pacient i vzhledem ke své profesi (stomatolog) preferoval pokračování v terapii bez platinového derivátu. Pacient podstoupil 6 cyklů FOLFIRI a adjuvantní chemoterapie byla ukončena dle plánu začátkem února 2021, kdy hodnota Ca 19-9 byla v normě (14,5 kU/l). Re-stagingové PET/CT vyšetření koncem března 2021 bylo bez průkazu viabilní neoplazie a pacient byl dále dispenzarizován.

Přibližně 7 měsíců od ukončení adjuvantní terapie byla v rámci dispenzární kontroly v září 2021 zachycena elevace Ca 19-9 (166,7 kU/l). Doplněné CT vyšetření potvrdilo relaps onemocnění v plicích, kde byly popsány 3 metastázy v dolním laloku pravé plicе velikosti do 11 mm (Obr. 1). Vzhledem ke generalizaci a elevaci markerů i přes limitované metastatické postižení plic bylo rozhodnuto o zahájení paliativní chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paclitaxel od října 2021 i s vědomím reziduální neuropatie G2 a pravděpodobnosti její progresi. Tolerance chemoterapie ve srovnání s mFOLFIRINOX byla horší; jednak byla přítomná významnější únava, opakované flu-like symptomy; laboratorně byla přítomná opakované leukopenie (G2) a neutropenie (G2), anémie (G1). Neuropatie byla v progresi, nicméně pořád hodnoceno jako G2 a byla zahájena terapie gabapentinem. Po 3 cyklech gemcitabin + nab-paclitaxel byl na re-stagingu nález stacionárního počtu a velikosti plicních metastáz. Nicméně v játrech bylo popsáno suspektní ložisko velikosti 6 mm (dif. dg. cysta, ale vzhledem k novému nálezu a drobné velikosti nebylo možné vyloučit i jinou etiologii). Navíc ale došlo k elevaci Ca 19-9 (239,3 kU/l).

Obr. 1. Plicní metastázy v září 2021



INZERCE

Z důvodu progresu onemocnění na terapii a motivaci 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 mutaci 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 patrna 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.

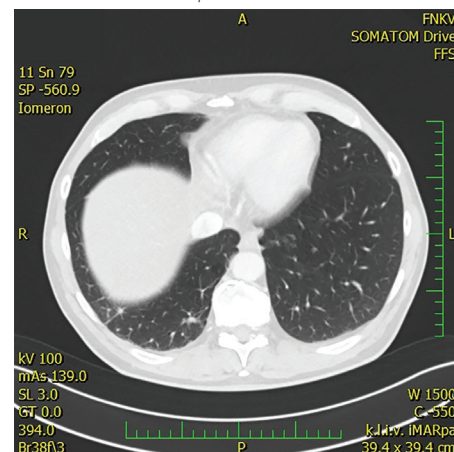
Aktuálně je jeho výkonnostní stav PS 0-1 WHO, váha stabilní 80 kg, pacient v současnosti plně vykonává práci stomatologa.

Diskuze

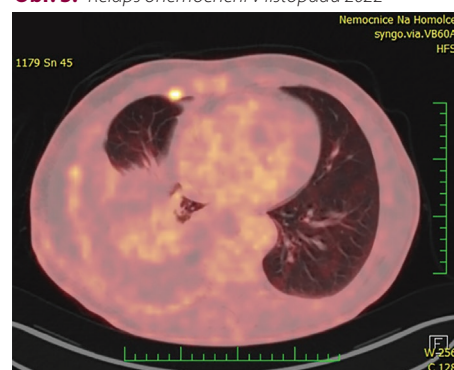
V rámci adjuvantní terapie karcinomu pankreatu je v současnosti standardem režim mFOLFIRINOX, který vedl k signifikantně delšímu přežití pacientů po resekci (5). Aktuálně jsou k dispozici již data 5letého sledování (12). Při mediánu sledování 69,7 měsíce byl mDFS 21,4 měsíce vs. 12,8 měsíce (HR 0,66, $p < 0,001$) 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

léčeno pouze zlomek pacientů (4 % – chemoterapie, 3 % radioterapie) (7). Navíc MPACT studie byla publikována v roce 2013 a studie s adjuvantním mFOLFIRINOX až v roce 2018, a tedy žádný z pacientů v rámci studie MPACT nebyl předléčen mFOLFIRINOX, který může významně ovlivnit senzitivitu na další terapii a tím být důvodem inefektivity gemcitabin + nab-paclitaxel u našeho pacienta.

Při progresi na režimu gemcitabin + nab-paclitaxel byl pacient následně léčen kombinací 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan vzhledem k pozitivním výsledkům studie NAPOLI-1 (9). V rámci celkové populace registrační studie byl PFS pacientů 3,1 měsíce a OS 6,1 měsíce. Analýza per protokol populace (definováno jako pacienti, kteří obdrželi >80 % plánované dávky v průběhu prvních 6 týdnů terapie) prokázala PFS 4,3 měsíce a OS 8,9% měsíce (17). Prezentovaný pacient byl na terapii 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan po dobu 14 cyklů = 7 měsíců terapie, kdy nejen že nedošlo k progresi onemocnění, ale byla pozorována radiologická odpověď (parciální odpověď dle RECIST v1.1, pouze u 17 % pacientů v rámci studie (18)) a sérologická odpověď, která umožnila metastasektomii reziduálních 3 ložisek. Zajímavé je, že i když pacient byl předléčen irinotecanem v adjuvantním podání, tak měl dlouhotrvající

benefit z terapie nanolipozomálním irinotecanem (Onivyde), který byl významně delší než u pacientů v registrační studii, kteří jim předléčení nebyli. Předléčenost irinotecanem byla identifikována jako negativní prognostický marker v podskupinové analýze studie NAPOLI-1 (HR 1,25) (19). Nicméně, metastázy se u pacienta objevily až přibližně 7 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie režimem FOLFIRI, a tedy se mohlo jednat o odlišnou populaci buněk s dobrou senzitivitou na nanolipozomální irinotecan.

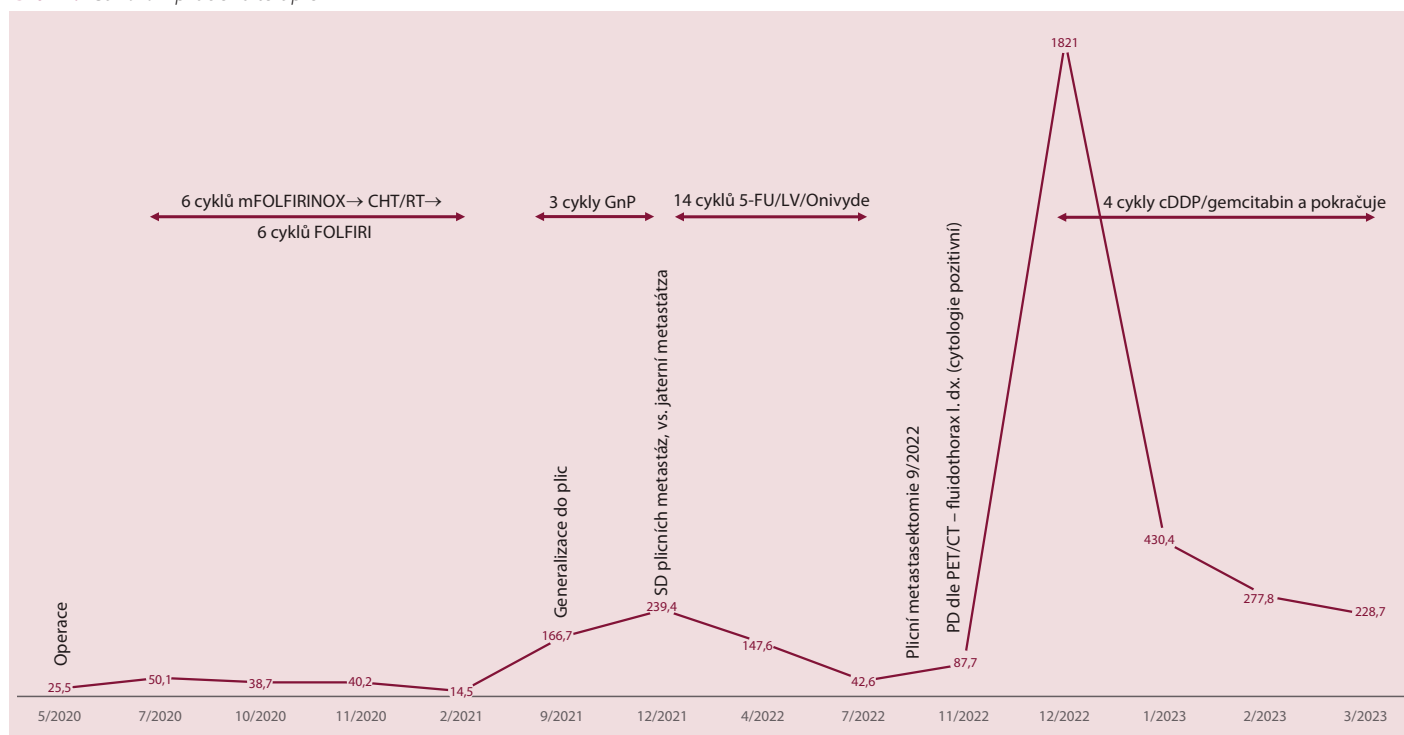
U pacienta vzhledem k příznivé odpovědi (radiologické a sérologické) na systémovou terapii byla indikována plicní metastasektomie v rámci oligometastatického onemocnění. Onkologický benefit a přijatelná míra pooperační morbidity byly prokázány zejména u pacientů s delším DFS od operace primárního tumoru, nižším gradingem a nižší hodnotou Ca 19-9 (20, 21).

Nicméně u pacienta již necelé 3 měsíce po resekci reziduálních 3 plicních ložisek došlo k relapsu onemocnění ve formě objemného recidivujícího fluidothoraxu, který byl cytologicky maligní a agresivitu onemocnění dokládala významná dynamika elevace Ca 19-9 (87,7 kU/l v 11/2022 a 1 821 kU/l v 12/2022). Již dříve provedeno NGS vyšetření z resekatu primárního nádoru prokázalo přítomnost poten-

ciálně targetabilních alterací, resp. prediktory efektu chemoterapie platinovými deriváty (sBRCA2, ATR) u pacienta. Z tohoto důvodu nebyla zvažována re-introdukce režimu 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan i když byl u pacienta s efektem a nedošlo k progresi onemocnění.

Existuje řada prací, které benefit terapie platinovými deriváty u pacientů s DDR/HRD defekty potvrzují. Počtem zařazených pacientů rozsáhlá studie je od Pishvaian et al. (22), kteří v rámci programu KYT hodnotili postavení terapie platinovými deriváty v populaci 820 pacientů s přítomností DDR/HRD i nad rámec běžných mutací v BRCA1, BRCA2 a PALB2. V práci nebyl prokázán prognostický význam ne/přítomnosti DDR/HRD na celkové přežití jak v populaci pacientů (neléčení platinovým derivátem) po resekci primárního tumoru, tak v populaci pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Jednoznačně ale byl prokázán prediktivní význam přítomnosti DDR/HRD pro efektivitu terapie platinovými deriváty (FOLFIRINOX, FOLFOX, cDDP, resp. cDDP/gemcitabin). V populaci pacientů (n = 53) s DDR/HRD metastatickým karcinomem pankreatu a léčených platinovým derivátem byl mOS 2,37 roku vs. 1,45 roku u pacientů (n = 258) léčených platinovým derivátem, ale bez přítomnosti DDR/HRD

Graf 1. Ca 19-9 v průběhu terapie



(HR 0,44, $p = 000072$). Benefit terapie platiny novými deriváty se promítá i do prodloužení PFS v populaci pacientů s DDR/HRD a navíc byl pozorován bez ohledu na linii léčby, ve které byl platinový derivát aplikován (1.–3. linie léčby). Je známo, že DDR/HRD dráha je tvořena sítí více než 50 různých genů, které kódují enzymy účastníce se reparace poškození DNA. Autoři geny této dráhy rozdělili do 3 různých podskupin s cílem identifikovat, která alterace má největší prediktivní význam pro terapii platinovými deriváty. Vzhledem k velmi nízkým počtům v jednotlivých podskupinách toto nebylo možné identifikovat, nicméně jakákoliv podskupina DDR/HRD predikovala benefit z terapie platinovým derivátem (22). Další práce benefit terapie platinovými deriváty v populaci DDR/HRD pacientů potvrzují (23, 24, 25).

Skutečnost, že nádory pacientů s defekty v systému DDR/HRD jsou více citlivé k chemoterapii platinovými deriváty, lze využít i v rámci cílené terapie ve smyslu následného použití PARP inhibitorů. PARP inhibitory vedou k tzv.

syntetické letalitě u pacientů s DDR/HRD defekty primárně léčených platinovým derivátem prostřednictvím inhibice homologní rekombinace, což vede k akumulaci jednovláknových zlomů a apoptóze nádorové buňky. Jedinou studií fáze III studující PARP inhibitor u pacientů s gBRCA1, gBRCA2 metastatickým karcinom pankreatu je POLO trial. Pacienti po 4 měsíční chemoterapii platinovým derivátem, pokud byli bez progresu, byli randomizováni v poměru 3:2 k maintenance olaparibem, nebo k placebo. Pacienti v rameni s olaparibem měli delší mPFS než pacienti v rameni s placebem (7,4 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,54). Nicméně studie neprokázala rozdíl mezi rameny v parametru mOS (19,0 měsíce vs. 19,2 měsíce), i když více pacientů v rameni s olaparibem přežilo 2, resp. 3 roky od zahájení (10, 11). Aktuálně nevyřešenou otázkou je identifikace této podskupiny, která může mít dlouhodobý benefit z terapie.

V případě prezentovaného pacienta nebyla zachycena gBRCA1, gBRCA2 mutace. Na druhou stranu přítomnost sBRCA2 mutace je

spojena s významnou odpovědí na aktuální režim cDDP/gemcitabin a lze tedy v budoucnu zvažovat případnou maintenance terapii PARP inhibitory. I když výše zmiňovaná studie POLO randomizovala pacienty pouze s gBRCA mutací, jsou k dispozici práce, které dokládají, že i pacienti s sBRCA2 mutací mají benefit z maintenance rucaparibem (26, 27).

Závěr

Kazuistika pacienta je důkazem významu multidisciplinárního přístupu v léčbě pacientů s karcinomem pankreatu. Základem terapie metastatického onemocnění je vždy systémová léčba, která u části pacientů může umožnit potenciálně kurativní chirurgický výkon i v rámci oligometastatického onemocnění. Navíc, díky pokrokům v molekulární biologii a genetice a široké dostupnosti NGS vyšetření jsme schopni lépe personalizovat terapii ve vybraných případech s cílem maximalizovat benefit terapie a ušetřit pacienta potenciálně neefektivní, a navíc toxické léčbě.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [20. 1. 2021]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v56-68. PMID: 26314780. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77. doi: 10.1001/jama.297.3.267. PMID: 17227978.
4. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
5. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2395-2406. PMID: 30575490. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
6. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403. PMID: 9196156.
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703. PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1101923.
9. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-557. PMID: 26615328. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

10. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
11. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939. doi: 10.1200/JCO.21.01604. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834777.
12. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571-1578. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3829. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2023 Jan 1;9(1):151. PMID: 36048453; PMCID: PMC9437831.
13. Abrams RA, Winter KA, Safran H, et al. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Questionnaire-Erlotinib+Gemcitabine for Resected Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(3):173-179. doi: 10.1097/COC.0000000000000633. PMID: 31985516; PMCID: PMC7280743.
14. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12(2):162-169. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.002. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22487527.
15. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1095-1103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035532.

16. Luo Y. The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(1):76-83. doi: 10.1007/s12094-021-02671-0. Epub 2021 Jul 4. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2021 Aug 24; PMID: 34219204; PMCID: PMC8732853.
17. Chen LT, Siveke JT, Wang-Gillam A, et al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.010. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30414528.
18. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654298.
19. Macarulla Mercadé T, Chen LT, Li CP, et al. Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI-1 Trial. *Pancreas*. 2020;49(1):62-75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001455. Erratum in: *Pancreas*. 2020 Mar;49(3):e27. PMID: 31856081; PMCID: PMC6946097.
20. Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection. *Surg Oncol*. 2019;31:16-21. doi: 10.1016/j.suronc.2019.08.010. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31473583.
21. Mashiko T, Nakano A, Masuoka Y, et al. Significance of pulmonary resection in patients with metachronous pulmonary metastasis from pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2021;21(1):237. doi: 10.1186/s12893-021-01236-w. PMID: 33952223; PMCID: PMC8097936.

22. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-10. doi: 10.1200/PO.19.00115. PMID: 35100730.
23. Park W, Chen J, Chou JF, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3239-3247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418. Epub 2020 May 22. PMID: 32444418; PMCID: PMC7380542.
24. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer.* 2020;122(3):333-339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31787751; PMCID: PMC7000723.
25. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. Retrospective Survival Analysis of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and a Germline BRCA or PALB2 Mutation. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-11. doi: 10.1200/PO.18.00271. PMID: 35100679.
26. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.17.00316. doi: 10.1200/PO.17.00316. Epub 2018 May 16. PMID: 30051098; PMCID: PMC6057747.
27. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2497-2505. doi: 10.1200/JCO.21.00003. Epub 2021 May 10. PMID: 33970687.