

Dlouhodobé přežívání pacientky s diseminovaným adenokarcinomem Vaterské papily: komplexní terapeutický přístup u recidivujících metastáz

Martin Gryc, Michal Eid

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Adenokarcinom Vaterské papily je vzácné, ale agresivní onemocnění se závažnou prognózou. I přes možnost radikální chirurgické resekce, která je většinou standardem léčby, zůstává hlavním problémem recidiva choroby a její diseminace. Dosud také neexistují jednotná doporučení týkající se adjuvantní onkologické léčby. Pro stanovení celkové prognózy je důležitá i znalost konkrétního histopatologického podtypu nádoru. V naší kazuistice popisujeme případ pacientky s opakovaně metastazujícím onemocněním do plic léčené na naší klinice multimodálním přístupem s dobrým výsledkem.

Klíčová slova: adenokarcinom Vaterské papily, adjuvantní chemoterapie, metastazektomie.

Long-term survival of a patient with disseminated adenocarcinoma of the ampulla of Vater: a complex therapeutic approach in metastases recurrence

Adenocarcinoma of the ampulla of Vater is a rare but aggressive disease with a poor prognosis. While radical surgical resection is the standard treatment of choice, recurrence and metastatic dissemination remain common clinical challenges. Furthermore, there is no clear guideline consensus regarding adjuvant treatment. Precise histopathological characterization is paramount in terms of disease prognosis. We report a case of a patient who underwent a multimodal treatment for recurrent lung metastasis with a good clinical outcome.

Key words: adenocarcinoma of the ampulla of Vater, adjuvant chemotherapy, metastasectomy.

Úvod

Karcinom Vaterské papily je vzácné nádorové onemocnění představující zhruba 0,2 % všech tumorů gastrointestinálního traktu. Incidence ve vyspělých zemích je menší než 0,5/100 000 obyvatel s mírně vyšším výskytem u mužů. V posledních dekádách však výskyt roste zejména v důsledku stále častěji využívané endoskopie horního GIT z různých indikací, kde je tumor Vaterské papily náhodným vedlejším nálezem. Dále má incidence vzestupný trend díky provádění screeningových vyšetře-

ní u pacientů s familiární adenomatózní poly pózou, u které je výskyt této malignity vyšší ve srovnání s ostatní populací (1). Ze skupiny periampulárních tumorů tvoří karcinom Vaterské papily zhruba 7 % případů a ve srovnání s nimi se vyznačuje vyšší mírou resekability a lepší prognózou v důsledku časnějšího zachytu. Díky své anatomické lokalizaci se tento karcinom projevuje typickými prvními příznaky jako ikterus, průjemy, steatorhea a meléna (1, 2).

Drtivá většina karcinomů Vaterské papily jsou histologicky adenokarcinomy s třemi

různými histologickými podtypy – intestinální, pankreatobiliární a smíšený. Nejčastější intestinální podtyp je ve srovnání s pankreatobiliárním obecně pokládán za méně agresivní onemocnění se značně vyšším mediánem celkového přežívání (mOS) nemocných ve srovnání s podtypem pankreatobiliárním (115 vs. 16 měsíců) (1). Tento fakt demonstrují data vycházející z retrospektivní analýzy 41 pacientů s ampulárním adenokarcinomem, kteří podstoupili radikální resekci (Graf 1). Histologicky je totiž u intestinálního podtypu řada podob-

MUDr. Martin Gryc

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

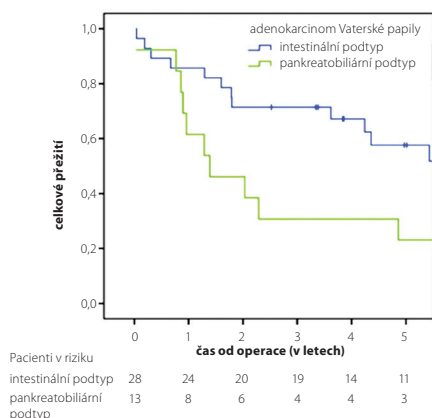
Gryc.Martin@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):123-126

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2023

Graf 1. Celkové přežívání pacientů s adenokarcinomem Vaterské papily po radikální resekci v závislosti na přítomnosti intestinálního či pankreatobiliárního podtypu (6)



ností s kolorektálním karcinomem a na rozdíl od pankreatobiliárního podtypu je častá absence perineurální a lymfovaskulární invaze. V praxi se nicméně také poměrně často setkáváme se smíšeným podtypem, který je však svým biologickým chováním blíže karcinomu pankreatobiliárního podtypu (1, 3). Obecně se v důsledku faktů zmíněných v předchozím textu celkové 5leté přežívání u adenokarcinomu Vaterské papily dle literatury pohybuje v rozmezí 37–68 %, což je značně více než u ostatních periampulárních tumorů, jako je karcinom pankreatu či žlučových cest. Bohužel i u této malignity je dlouhodobé přežívání stále nízké, včetně pacientů podstupujících radikální resekci (4, 5).

Podobně jako u ostatních nádorů je i u adenokarcinomu Vaterské papily pro výběr konkrétní léčebné modalit a pro stanovení prognózy klíčové stadium choroby v době diagnózy. Zhruba polovina pacientů je diagnostikována až v pokročilém stadiu onemocnění. U druhé poloviny pacientů s lokalizovaným onemocněním je základním léčebným přístupem s kurativním záměrem radikální chirurgická resekce – (hemi)pankreatoduodenektomie s lymfadenektomií, eventuálně u vybraných nemocných ve velmi časných stadiích či při nemožnosti podstoupit radikální resekci endoskopická papilektomie či transduodenální resekce. Data nicméně ukazují, že zhruba 45 % pacientů po radikální chirurgické resekci bez další terapie v průběhu času relabuje (3). Dosud však neexistují jednotná doporučení týkající se managementu pacientů po radikální chirurgické resekci, a to

zejména pro vzácnost onemocnění. Některá data z posledních let nicméně prokazují signifikantně vyšší mOS u pacientů podstupujících adjuvantní chemoterapii, zvláště pak u nádorů pankreatobiliárních a smíšených podtypů. Některé práce tento benefit naopak neprokázaly (7, 8). U inoperabilního a metastatického onemocnění zůstává zlatým standardem léčby systémová chemoterapie zahrnující režimy s fluoropyrimidiny, gemcitabinem, případně platinovým derivátem. V posledních letech se pozornost soustředí také na detekování targetabilních genových variant v nádorových buňkách za použití sekvenování nové generace. V centru zájmu současného výzkumu je například ovlivnění signálních drah Wnt či PI3K, jejichž alterace byly u adenokarcinomu Vaterské papily popsány ve 30 % případů (1, 3).

V následujícím textu představujeme zajímavý případ pacientky s opakovaně recidivujícím adenokarcinomem Vaterské papily léčené na naší klinice od roku 2015.

Popis případu

Pacientka narozena v roce 1968, bez významných nemocí v předchorobí, byla v lednu 2015 došetřována pro poztrátovou anémii (Hb 85 g/l). V rámci došetřování byla provedena endoskopie horního GIT, kde byl makroskopický nálezní tumorózního postižení ampuly přesahující do distálního choledochu. Odebraná biopsie potvrdila high-grade dysplazii. Protože byla vysoká suspekce na maligní a invazivní infiltraci, byla pacientce doporučena chirurgická resekce. V naší nemocnici pacientka podstoupila hemipankreatoduodenektomii s cholecystektomií a lymfadenektomií. Histologicky byl z resekátu potvrzen středně diferencovaný adenokarcinom Vaterské papily infiltrující stěnu duodena s prorůstáním do svaloviny. Resekční linie byly bez známek malignity a lymfatické uzliny bez přítomnosti metastáz (0/16). Pooperační staging byl uzavřen jako pT2pN0M0, R0 bez bližší specifikace ohledně intestinálního či pankreatobiliárního podtypu. Nadále byla pacientka z onkologického hlediska indikována k pečlivé dispenzarizaci.

V červnu 2017 byl v rámci dispenzarizace proveden RTG plic s novým nálezem ložiska v dolním plicním poli vpravo velikosti 13 mm. Následně doplněné PET/CT potvrdilo ložisko v S6 pravé plicce velikosti 12 mm se zvýšenou

Obr. 1. PET/CT 7/2017 – ložisko v S6 pravé plicce velikosti 12 mm se zvýšenou akumulací FDG



akumulací FDG (Obr. 1). V ostatních lokalizacích nebyla pozorována aktivní ložiska či nová patologie. V diferenciální diagnostice jsme na prvním místě pomýšeli na vzdálenou metastázu původního onkologického onemocnění. Tumormarker CEA byl mírně elevován, nicméně pacientka je celoživotní kuřačka, a tedy šlo patrně o falešnou pozitivitu. Nález byl předveden na mezioborové komisi pro plicní tumory, kde byla doporučena resekce ložiska. V červenci 2017 pacientka podstoupila segmentektomii S6 a histologicky byla potvrzena metastáza adenokarcinomu, hodnoceno jako R0 resekce. Po kolektivní rozvaze byla od srpna 2017 zahájena adjuvantní chemoterapie s kapecitabinem na 6 měsíců a vzhledem k negativnímu kontrolnímu PET/CT jsme pacientku nadále pečlivě dispenzarizovali.

V únoru 2019 byly však dle kontrolního PET/CT popsány nové metabolicky aktivní noduly v S9 a S10 pravé plicce v celkovém počtu 7 – na prvním místě hodnoceny jako vícečetné plicní metastázy (Obr. 2). Nález byl opět prokonzultován multidisciplinárně a ačkoliv bylo technicky možné provést dokončení dolní lobektomie, bylo pacientce pro vysoký počet ložisek a suspektní subklinickou diseminaci doporučeno absolvovat indukční chemoterapii a následně zvážení další resekce. Pacientka tedy zahájila chemoterapii v režimu gemcitabin + oxaliplatin (GEMOX), a to s plá-

Obr. 2. PET/CT 2/2019 – metabolicky aktivní noduly v S9 a S10 pravé plicce



nem na 3 cykly. Dle následného CT restaging vyšetření, kde byl popsán stacionární nález na plicích bez dalších nových ložisek, bylo přikročeno k dokončení dolní lobektomie pravé plíce. Ačkoliv bylo původně detekováno 7 PET pozitivních ložisek, bylo chirurgem perioperačně a patologem z resekátu nalezeno pouze jedno aktivní ložisko, které odpovídalo metastáze adenokarcinomu Vaterské papily dle imunohistochemie. Dále pacientka pokračovala v adjuvantní chemoterapii GEMOX do celkového počtu 8 cyklů.

V dalším průběhu byla pacientka frekventně sledována na naší klinice a dle posledního PET/CT v únoru 2023 trvá kompletní remise choroby. Pacientku nadále sledujeme v dobré kvalitě života.

Diskuze a závěr

Výše uvedená kazuistika demonstruje dlouhodobé přežívání pacientky s opakovaně metastazujícím adenokarcinodem Vaterské papily. V současné době uplynulo již 8 let od původní diagnózy adenokarcinomu a jeho primární léčby. Opakované vícečetné recidivy byly řešeny komplexně, chirurgicky i systémovou terapií. Od druhé recidivy uplynulo již 44 měsíců a dle posledního přezetření je pacientka i nadále v kompletní remisi onemocnění.

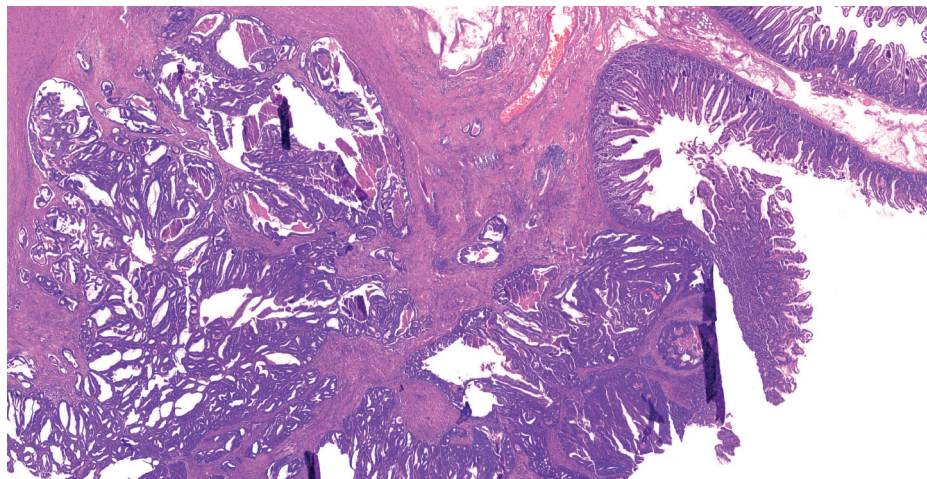
Navzdory poměrně časté možnosti chirurgické resekce zůstává hlavním problémem u pacientů s adenokarcinodem Vaterské papily, kteří podstoupí resekční výkon, vysoké riziko relapsu choroby významně negativně ovlivňující celkové přežívání. Některé práce popsaly, že tito pacienti po chirurgické resekci stran přežívání benefitují z adjuvantní onkologické léčby, jejíž doporučení však v mezinárodních guidelines dosud není ujednoceno (1). Celkovou prognózu nicméně determinuje i řada dalších faktorů, jako je grade nádoru, postižení lymfatických uzlin či již dříve zmíněný histologický podtyp (5).

V případě naší pacientky původně nebylo histologicky určeno, zda se jedná o adenokarcinom intestinálního či pankreatobiliárního podtypu. Toto bylo došetřeno s odstupem, přičemž byl potvrzen dle očekávání podtyp intestinální (snímky histologického preparátu primárního tumoru a plicní metastázy naší pacientky zapůjčeny z Ústavu

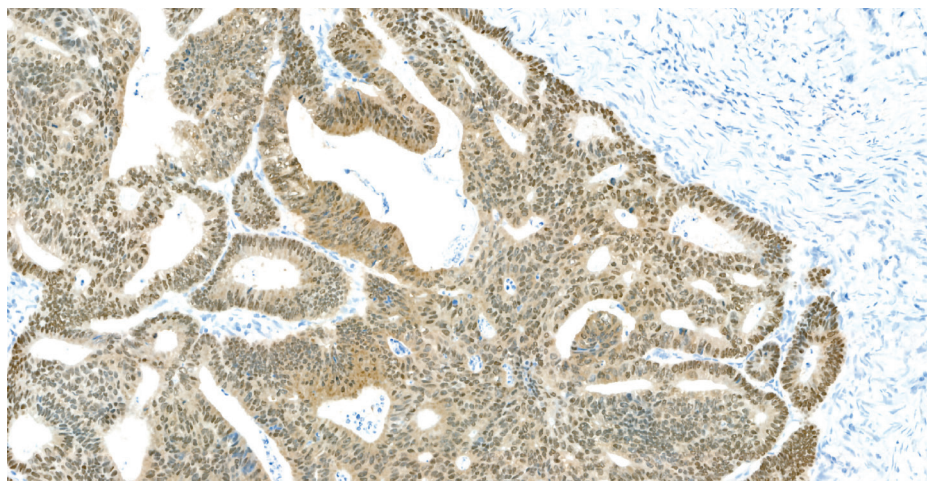
patologie FN Brno – Obr. 3, 4 a 5). I tento fakt může zodpovídat za dlouhodobé přežívání naší pacientky a potvrzuje data uvedená v úvodu našeho textu.

Jako u většiny ostatních onkologických diagnóz je i u nádorů Vaterské papily pokročilé metastatické stadium nemoci spojeno s nepříznivou prognózou. Nejčastější lokalizací metastáz

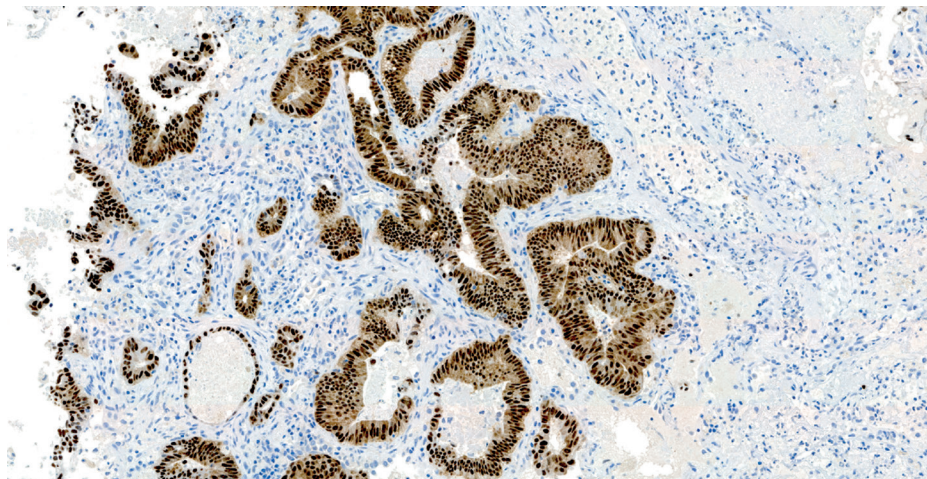
Obr. 3. Adenokarcinom tubulární a kribriformní architektiky infiltrující oblast Vaterské papily a muscularis propria duodena. V pravé části snímku patrná sliznice duodena



Obr. 4. Morfologie a imunoprofil (CDX2+, CK20 fokálně +, CK7-) odpovídají adenokarcinomu intestinálního typu. Na obrázku zachycena pozitivita CDX2 primárního tumoru



Obr. 5. Nádorové buňky plicní metastázy vykazují shodný imunoprofil jako origo ve Vaterské papile (CDX2+, CK20 fokálně+, CK7-). Na snímku zachycena pozitivita CDX2 jako na předchozím obrázku



jsou na prvním místě játra, četnost metastatického postižení plic je o poznání nižší (9, 10).

Za zmínku stojí v literatuře dostupná data o delším přežívání pacientů s tumory metastazujícími výhradně do plic oproti nádorům, jejichž metastázy jsou v ostatních lokalizacích. Popsáno to bylo například u karcinomu pankreatu. Předpokládá se, že tumory metastazující do plic mají odlišný molekulární fenotyp od těch metastazujících do jater a toto je předmětem dalšího zkoumání (11, 12). I tento poznatek může být jednou z dalších příčin relativně „mírného“ biologického chování karcinomu

u naší pacientky. Stejně tak může přítomnost pouze plicních metastáz být podpůrným argumentem při rozhodování o metastazektomii u těchto obvykle agresivních nádorů.

Metastazektomie je jako léčebná modalita s relativně dobrými výsledky známa a v praxi využívána především u kolorektálního karcinomu, méně u jiných diagnóz. U karcinomu Vaterské papily je dostupné velmi omezené množství prací a doporučení týkající se tohoto léčebného postupu nejsou jednotná. Řada dat však ukazuje na prodloužení celkového přežívání u pacientů s různými typy nádorů po metastazektomii plic,

příčemž jedna práce dokonce popisuje dlouhodobé přežívání pacientky s metastatickým karcinodem Vaterské papily po provedení bilaterální plicní metastazektomie (9, 10).

Tato kazuistika poukazuje na důležitost multidisciplinárního přístupu, znalost přesného histologického podtypu nádoru a v neposlední řadě i na správně nastavenou strategii sledování nemocných s adenokarcinodem Vaterské papily.

*Tato práce byla podpořena grantem
č. MUNI/A/1224/2022.*

LITERATURA

1. Rizzo A, Dadduzio V, Lombardi L, et al. Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges. *Curr Oncol*. 2021 Sep 1;28(5):3393-3402. doi: 10.3390/curroncol28050293. PMID: 34590592; PMCID: PMC8482111.
2. Al-Jumayli M, Batool A, Middin A, et al. Clinical Outcome of Ampullary Carcinoma: Single Cancer Center Experience. *J Oncol*. 2019 May 2;2019:3293509. doi: 10.1155/2019/3293509. PMID: 31186632; PMCID: PMC6521487.
3. Regalla DKR, Jacob R, Manne A, et al. Therapeutic options for ampullary carcinomas. A review. *Oncol Rev*. 2019 Sep 10;13(2):440. doi: 10.4081/oncol.2019.440. PMID: 31565197; PMCID: PMC6747019.
4. Valsangkar NP, Ingkakul T, Correa-Gallego C, et al. Survival in ampullary cancer: potential role of different KRAS mutations. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):260-8. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.092. PMID: 25616942; PMCID: PMC4451831.
5. Klein F, Jacob D, Bahra M, et al. Prognostic Factors for Long-Term Survival in Patients with Ampullary Carcinoma: The Results of a 15-Year Observation Period after Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surgery*. 2014;(8):970234.
6. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:170.
7. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Oct 1;66(2):514-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16863684.
8. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, et al. Adjuvant chemotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Mar;31(2):158-163. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.013. PMID: 15698732.
9. Saedon M, Maroulis I, Brooks A, et al. Metastasectomy of pancreatic and periampullary adenocarcinoma to solid organ: The current evidence. *J BUON*. 2018 Nov-Dec;23(6):1648-1654. PMID: 30610789.
10. Pih GY, Kim DK, Park KM, et al. Bilateral lung metastasectomy in carcinoma of the ampulla of Vater. *Thorac Cancer*. 2017 Mar;8(2):124-127. doi: 10.1111/1759-7714.12418. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28168842; PMCID: PMC5334294.
11. Oweira H, Petrausch U, Helbling D, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 14;23(10):1872-1880. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1872. PMID: 28348494; PMCID: PMC5352929.
12. Deeb A, Haque SU, Olowokure O. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *J Gastrointest Oncol*. 2015 Jun;6(3):E48-51. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.114. PMID: 26029466; PMCID: PMC4397254.