

Dlouhodobé kvalitní přežití mladého muže s metastatickým karcinodem pankreatu předléčeného režimem gemcitabin + nab-paklitaxel při kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV

Petra Klimčíková

Onkologická klinika, FN Ostrava

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokou mortalitou, často zachycené v pozdním stadiu. Jedinou kurativní léčbou je chirurgická resekce, výsledky zlepšuje adjuvantní chemoterapie. U pacientů s pokročilým nálezem je v 1. linii paliativní léčby doporučen režim FOLFIRINOX nebo doublet gemcitabin + nab-paklitaxel, ve 2. linii pak po terapii založené na gemcitabinu nal-IRI (peglyovaný lipozomální irinotekan) + 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (LV), nebo režim s 5-FU, a po terapii s 5-FU gemcitabin v monoterapii či v kombinaci. Nové výsledky prezentované na kongresu ESMO 2023 ukázaly, že v 1. linii paliativní léčby je větším přínosem doublet gemcitabin + nab-paklitaxel než FOLFIRINOX. Prezentujeme kazuistiku 50letého muže s progresí karcinomu pankreatu po chirurgické a adjuvantní léčbě, u něhož bylo po selhání gemcitabinu + nab-paklitaxelu v 1. linii paliativní léčby dosaženo již ročního přežití s dobrou kvalitou života při kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, FOLFIRINOX, gemcitabin, peglyovaný lipozomální irinotekan, kazuistika, GENERATE.

Long-term good-quality survival in a young man with metastatic pancreatic cancer pretreated with gemcitabine + nab-paclitaxel regimen achieved with nal-IRI + 5-FU/LV combination therapy

Pancreatic cancer is a disease with high mortality rates, often detected at late stage. Surgical resection is the only curative treatment, and the outcomes are improved by adjuvant chemotherapy. In patients with an advanced finding, the FOLFIRINOX regimen or the doublet gemcitabine + nab-paclitaxel are recommended in the first-line of palliative treatment; in the second-line, following the gemcitabine-based treatment, nal-IRI (pegylated liposomal irinotecan) + 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV), or the regimen with 5-FU are recommended; and following the therapy with 5-FU, gemcitabine in monotherapy or in combination. New results presented at the 2023 ESMO Congress showed that, in the first-line of palliative treatment, the doublet gemcitabine + nab-paclitaxel had a greater benefit than the FOLFIRINOX regimen. We report a case of a 50-year-old man with progression of pancreatic cancer after surgical and adjuvant treatment in whom, after failure of gemcitabine + nab-paclitaxel in the first-line of palliative treatment, one-year survival with a good quality of life was achieved with the combination of nal-IRI + 5-FU/LV.

Key words: pancreatic cancer, FOLFIRINOX, gemcitabine, pegylated liposomal irinotecan, case report, GENERATE.

Úvod

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokou mortalitou, s 5letým přežitím zhruba

10%. Rizikové faktory zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu karcinomu pankreatu, obezitu, diabetes 2. typu a kouření. Vzhledem k absen-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):68-73

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.014>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 9. 2. 2024

MUDr. Petra Klimčíková

petra.klimcikova@fno.cz

INZERCE

INZERCE

ci časných příznaků lokalizovaného onemocnění jsou pacienti diagnostikováni obvykle v pokročilém stadiu. K záchytu karcinomu pankreatu a stanovení resekability se obvykle používá CT s i. v. kontrastem a stále častěji je využívána endoskopická ultrasonografie, která umožňuje také odběr tkáně pro potvrzení diagnózy. Kategorie karcinomu pankreatu podle rozsahu onemocnění zahrnují resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilé a metastatické onemocnění. Významným parametrem při rozhodování o terapeutickém postupu je také celkový klinický a výkonnostní stav pacienta. Jedinou kurativní léčbou je chirurgická resekce, přičemž dlouhodobé výsledky zlepšuje adjuvantní chemoterapie. U pacientů s pokročilým onemocněním je základem léčby systémová chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paklitaxel nebo FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan a oxaliplatin) (1).

Podle doporučení České onkologické společnosti (2) je paliativní systémová léčba karcinomu pankreatu stadia IV doporučena u pacientů s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–2), u nichž prokázala prodloužení celkového přežití (OS) a kvality života. Paliativní chemoterapie by měla být zahájena bezprostředně po potvrzení diagnózy a histologické, popř. cytologické verifikaci. V 1. linii léčby je terapií volby u pacientů s ECOG PS 0–1 kombinovaná chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paklitaxel nebo FOLFIRINOX. Gemcitabin v monoterapii je doporučen u pacientů v horším celkovém stavu anebo s omezujícími komorbiditami. Udržovací léčba olaparibem je indikována u pacientů s ECOG PS 0–1 s prokázanou germinální mutací BRCA1/2, u nichž nedošlo k progresi po nejméně 16 týdnech iniciální chemoterapie s platinovým derivátem. Ve 2. linii paliativní léčby při progresi karcinomu pankreatu po terapii založené na gemcitabinu je doporučen nal-IRI (pegylovaný liposomální irinotekan) v kombinaci s 5-FU/LV, který prokázal významné prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV. Ve 2. linii léčby lze také použít režim s kontinuálním 5-FU (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v 1. linii léčeni režimem s gemcitabinem, a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v 1. linii režimem s 5-FU (2).

Na kongresu ESMO byly v roce 2023 prezentovány výsledky klinické studie GENERATE (3), která porovnávala doublet gemcitabin + nab-paklitaxel s režimem mFOLFIRINOX a s režimem S-IROX (S-1, irinotekan, oxaliplatin) v 1. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu. Výsledky překvapivě ukázaly delší OS u pacientů s doubletem v porovnání s triplety chemoterapie při nižší incidenci nehematologické toxicity. Po režimu gemcitabin + nab-paklitaxel lze na základě doporučení použít kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV (3). Tuto kombinaci uvádějí ve 2. linii paliativní léčby u pacientů v dobrém výkonnostním stavu po předchozí léčbě gemcitabinem + nab-paklitaxelem všechna stěžejní mezinárodní doporučení (ESMO, NCCN, ASCO) (5–7). Uvádíme kazuistiku relativně mladého pacienta s primárně operabilním karcinodem pankreatu s následnou progresí po adjuvantní léčbě, u něhož po půlroční léčbě kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel vedlo podávání nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby k již rok trvajícímu významnému snížení aktivity infaustního onemocnění při zvládnutelné snášenlivosti a dobré kvalitě života.

Popis případu

Anamnéza a diagnóza

Osmačtyřicetiletý muž bez závažných interních komorbidit byl v prosinci 2020 vyšetřen pro bezbolestný ikterus. Jde o ženatého otce 2 nezletilých dětí, který žije s rodinou a živí se jako programátor. V osobní anamnéze má alergickou konjunktivitidu, dyslipidemii, artrózu kolen, neužívá žádnou chronickou medikaci, nekouří a udává příležitostný abúzus alkoholu. Byla u něj provedena ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie), při které byla popsána stenóza středního žlučodu.

V únoru 2021 byl při reERCP zaveden stent a provedena brush biopsie. Výsledek byl nekonkluzivní, na CT byl negativní nále. Endoskopická ultrasonografie ale odhalila ložisko v hlavě pankreatu o velikosti 2×2 cm a provedená biopsie ukázala suspektní cytologický nále. Hladina CA 19-9 byla 340 U/ml a pacient uváděl váhový úbytek 13 kg za 4 měsíce. Na aktualizované CT byla již patrná akcentace ductus Wirsungi. Doplněné PET/CT

bylo bez známek generalizace a pacient byl indikován k operačnímu výkonu.

Chirurgická a adjuvantní léčba

Operaci podstoupil ve FN Olomouc v květnu 2021, kdy byla provedena pravostranná duodenopankreatektomie s resekci pyloru, rekonstrukce na 1 Roux kličku, pankreatikojejunooanastomóza, hepatickojejunooanastomóza, gastrojejunooanastomóza (end to side), lymfadenektomie a cholecystektomie. Histologické vyšetření prokázalo duktální adenokarcinom pankreatu s fokální „foamy cell“ morfologií, grade 2. Makroskopická velikost tumoru byla 30×25×30 mm, zjištěna byla invaze do duodena, ductus choledochus, retroperitonea, přítomna byla i perineurální invaze, lymfangioinvaze, angioinvaze. Resekční okraje byly kompletně negativní (R0), nalezeno bylo 5 uzlinových metastáz z 12 vyšetřených lymfatických uzlin (TNM klasifikace: pT2 pN2 pMX). Pooperační průběh byl bez závažných komplikací, hojení operační rány sekundární. Pacient byl odeslán k adjuvantní léčbě do místa bydliště (FN Ostrava). Onkoboard doporučil došetření somatické mutace BRCA1/2 a mikrosatelitové nestability (MSI) z tumoru. Pacient byl schopen pooperační chemoterapie, výkonnostní stav (ECOG PS) byl 1, při výšce 184 cm vážil 93 kg a byla přítomna mírná elevace CA 19-9 (55,0 U/ml, norma do 37 U/ml). V červnu 2021 proběhl vstupní pohovor před onkologickou léčbou a byla indikována adjuvantní chemoterapie modifikovaným režimem FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) na 6 měsíců.

Od června do prosince 2021 pacient absolvoval celkem 12 sérií adjuvantní chemoterapie, 1× režim mFOLFOX6 a 11× mFOLFIRINOX s postupnou redukcí dávky oxaliplatinu až na 75 % z důvodu senzitivní periferní polékové neuropatie, pro kterou byl medikován magnezem a přípravkem Neuritogen. Chemoterapie byla aplikována cestou PICC katétru (periferně zavedený centrální žilní katétr). Po léčbě bylo onemocnění bez relapsu, nále. na PET/CT byl negativní a onkomarkery v normě (CA 19-9 23,3 U/ml). Genetické vyšetření bylo negativní – germinální ani somatické mutace BRCA 1 a BRCA 2 nebyly prokázány, exprese vyšetřených MMR (mismatch repair) proteinů v nádorové tkáni zachovalá. Pacient byl dále dispenzarizován v remisi onemocnění.

1. linie paliativní léčby

V květnu 2022 byla ale zjištěna elevace CA 19-9 na 949,4 U/ml, na CT infiltrát při radix mesenterii a byl popsán relaps onemocnění. Klinicky byl pacient bez zhoršení, bez váhového úbytku, přetrvávaly u něj mírné dyspeptické potíže s vazbou na příjem stravy a defekaci a sklon k obstipaci, které byly přítomné po celé pooperační období. Informaci o nevléčitelnosti onemocnění pacient slyšel od onkologa poprvé. Myslel si, že je na ni připraven, ale nebylo tomu tak, proto začal pravidelně navštěvovat nemocničního psychologa k lepšímu zvládání nové životní situace. Antidepressiva odmítl.

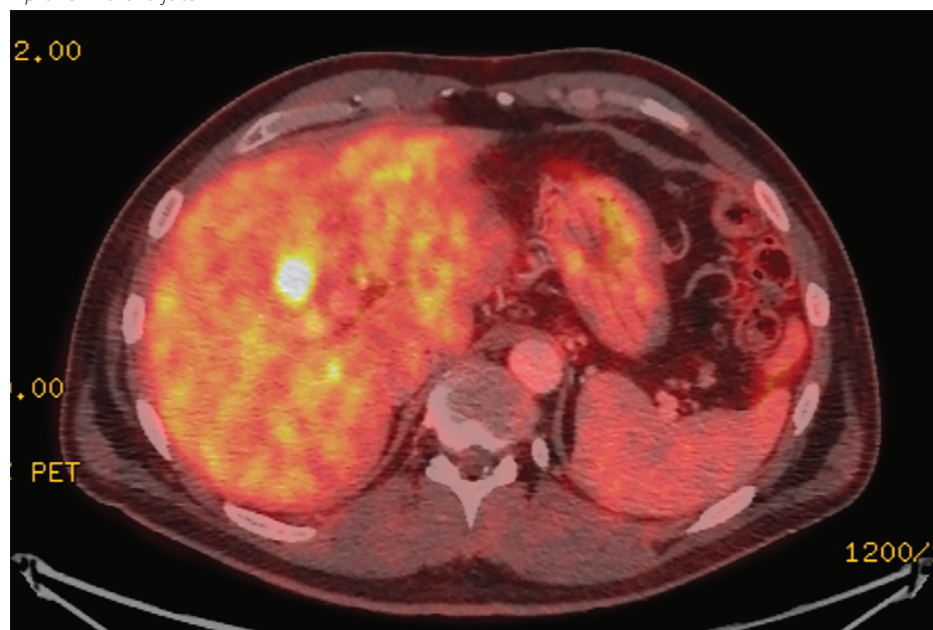
Od května do listopadu 2022 podstoupil paliativní chemoterapii 1. linie gemcitabinem + nab-paklitaxelem v 7 cyklech s redukcí dávky na 80 % pro hemato- a neurotoxicitu. Při vyšetření v září 2022 byla popsána stabilizace onemocnění s poklesem CA 19-9 na 172 U/ml, v listopadu byla ale zjištěna výrazná elevace onkomarkeru CA 19-9 na 2503 U/ml. PET/CT provedené v prosinci 2022 ukázalo nové ložisko hypermetabolismu glukózy v pravém jaterním laloku s centrální lokalizací o velikosti 15 mm (Obr. 1) svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně, infiltrát při radix mezenterii zůstal stacionární. Stav byl vyhodnocen jako progresse onemocnění a režim gemcitabin + nab-paklitaxel ukončen. Klinicky během 1. linie paliativní chemoterapie došlo k dalšímu zhoršení periferní neuropatie, do medikace byl přidán pregabalin ke zmírnění neuropatických potíží.

2. linie paliativní léčby

Doporučení České onkologické společnosti i NCCN uvádějí jako doporučený postup po selhání režimu 1. linie paliativní chemoterapie s gemcitabinem u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu režim s nal-IRI v kombinaci s 5-FU/LV, jehož účinnost byla potvrzena v klinické studii NAPOLI-1. Tento režim vedl v porovnání s kombinací 5-FU/LV k prodloužení mediánu OS ze 4,2 na 6,1 měsíce.

Pacientovi bylo v té době 50 let, klinicky byl ve výborném stavu (ECOG PS 0–1) s velmi dobrou kvalitou života. Měl pouze intermitentní mírný břišní dyskomfort špatně ovlivnitelný jakoukoliv medikací, který trval od

Obr. 1. PET/CT snímek z prosince 2022 (před zahájením léčby režimem nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu u 50letého muže) – patrná 15mm metastáza v pravém laloku jater



operace a nezhoršoval se. Po sdělení informace o zhoršení onkologického onemocnění pokračovala intenzivní psychologická podpora u nemocničního psychologa.

V lednu 2023 byla po zajištění žilního vstupu s implantací PICC katétru zahájena léčba režimem nal-IRI + 5FU + LV ve 2. linii léčby (hrzená ze zdravotního pojištění). Vstupní hladina CA19-9 činila 4523 U/ml. Režim léčby zahrnoval nal-IRI v dávce 70 mg/m² i.v., LV v dávce 400 mg/m² i.v. vždy 1. den cyklu s opakováním celého režimu každé 2 týdny. Pro opakované dermatitidy v okolí PICC katétru byl v dubnu 2023 implantován i.v. port do v. subclavia.

Výsledky léčby režimem nal-IRI + 5FU/LV

Pokud se týká tolerance léčby, zaznamenali jsme u pacienta mírnou únavu (astenii stupně II), byla přítomna gastrointestinální toxicita stupně I–II projevující se nauzeou a pálivými bolestmi ve střední části břicha s vazbou na jídlo a defekaci jako akcentace obtížně zvladatelných chronických obtíží. Potíže byly výraznější 1.–3. den cyklu, tedy během aplikace chemoterapie, a pacient byl pro tyto potíže odeslán do centra bolesti, kde mu byl předepsán konopný preparát v kombinaci se slabým analgetikem. Tato léčba měla střední efekt.

Účinnost protinádorové léčby byla hodnocena v květnu 2023 po 7. cyklu. Zjištěna byla parciální remise s metabolickou i morfoloickou regresí ložiska v pravém laloku jater a výrazným poklesem onkomarkeru CA 19-9 na 613 U/ml. Lokoregionální infiltrát podél větvení tr. coeliacus a a. hepatica communis byl morfoloicky bez vývoje pouze s chabou metabolickou aktivitou.

V srpnu 2023 (po 15. cyklu léčby) přetrvávala parciální remise bez hypermetabolismu glukózy, v játrech byly pouze nejednoznačné fokusy ke sledování, došlo k dalšímu poklesu CA 19-9 na 290 U/ml, subjektivně pacient uváděl uspokojivou toleranci léčby a dobrou kvalitu života (pacient byl s rodinou na dovolené v zahraničí a celou ji odřídil). Zjištěna byla pouze perikateérová trombóza v terénu zavedeného portu a pacient byl zajištěn nízkomolekulárním heparinem, od září 2023 byla i.v. aplikována altepláza k rozpuštění trombózy s následnou redukcí dávky antikoagulační terapie.

V listopadu 2023 bylo zjištěno zvýšení CA 19-9 na 566 U/ml, což bylo provázáno zhoršením psychických obtíží pacienta, nicméně na PET/CT v prosinci 2023 byl popsán negativní nález (Obr. 2). Pro klinický benefit a příznivý nález na PET/CT bylo doporučeno pokračovat v terapii.

V lednu 2024 byl podán již 24. cyklus režimu nal-IRI + 5FU/LV. Pacient má ECOG PS

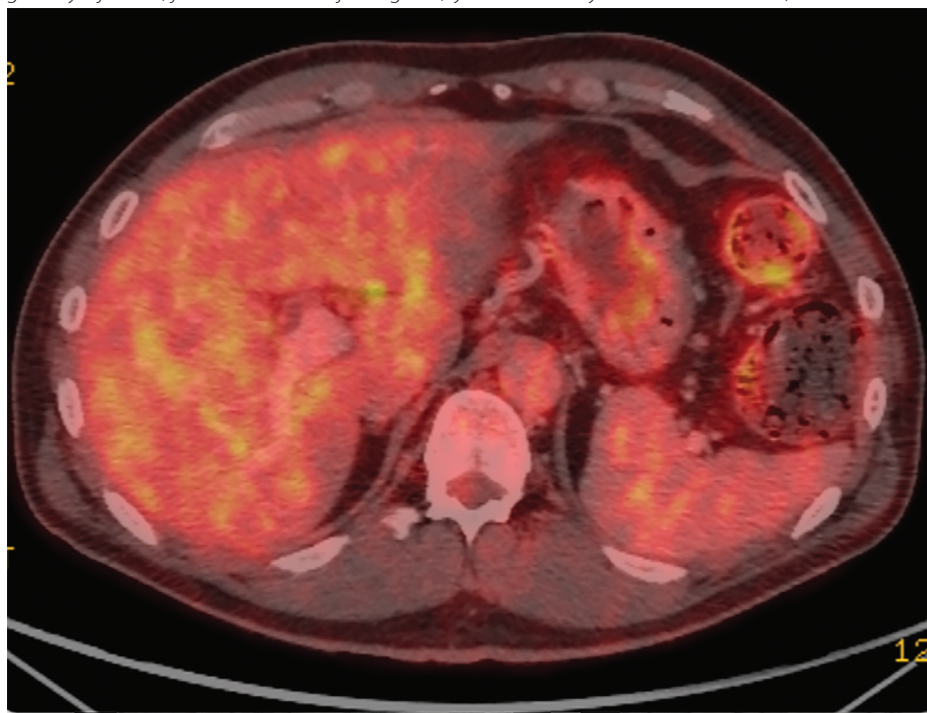
0–1, je bez váhového úbytku, bez zhoršení stavu, žije s rodinou s dobrou kvalitou života, absolvuje rodinné dovolené a pracuje jako programátor.

Diskuze

Tato kazuistika je příkladem pacienta, u něhož bylo možné využít ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV. Tu je podle českých i mezinárodních doporučení vhodné podávat na základě výsledků studie NAPOLI-1 (8) u pacientů předlěčených režimem s gemcitabinem + nab-paklitaxelem.

Doublet chemoterapie gemcitabin + nab-paklitaxel podávaný v 1. linii léčby prokázal zcela nedávno ve studii GENERATE větší přínos ohledně OS a nižší toxicitu v porovnání s tripletem mFOLFIRINOX a S-IROX (3, 4). Jak bylo prezentováno na kongresu ESMO v říjnu 2023 v Madridu, plánovaná předběžná analýza dat 527 pacientů z této multicentrické randomizované otevřené studie fáze II/III porovnávala režim nab-paklitaxel (125 mg/m²) + gemcitabin (1 000 mg/m² 1., 8. a 15. den každého 4týdenního cyklu) s modifikovaným režimem FOLFIRINOX (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m², l-leucovorin 200 mg/m² a fluorouracil 2 400 mg/m² 1.–3. den každého 2týdenního cyklu) a s režimem S-IROX (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m² a S-1 80 mg/m²/den 1.–7. den každého 2týdenního cyklu) v 1. linii léčby metastatického nebo recidivujícího karcinomu pankreatu. Výsledky otevřely na kongresu zajímavou diskuzi o tom, jaký režim má být u těchto nemocných preferován. Autoři studie uvádějí medián OS 17,0 měsíců s nab-paklitaxelem + gemcitabinem, 14,0 měsíců s mFOLFIRINOX (HR = 1,29, 95% CI 0,98–1,70) a 13,6 měsíce s režimem S-IROX (HR = 1,29, 95% CI 0,98–1,70) ke květnu 2023. Tyto výsledky jsou podobné

Obr. 2. PET/CT snímek z prosince 2023 po 11 měsících léčby režimem nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu u 50letého muže – není patrný hypermetabolismus glukózy v játrech, jaterní metastáza je v regresi (vymizení aktivity trvá od května 2023)



jako výsledky předchozí předem plánované analýzy, která proběhla v březnu 2023, a studie byla ukončena pro marnost. Léčba každým z tripletů chemoterapie byla navíc provázena častějším výskytem nehematologické toxicity stupně ≥ 3 (anorexie): u 22, 8 % pacientů s mFOLFIRINOX, u 27,6 % pacientů s režimem S-IROX v porovnání s 5,2 % pacientů s doubletem nab-paklitaxel + gemcitabin. Do studie GENERATE byli zařazeni pacienti ve věku 20–75 let s ECOG PS 0 nebo 1 (3, 4).

Závěr

U mladého pacienta ve věku 50 let s pokročilým adenokarcinodem pankreatu po chirurgické a adjuvantní léčbě režimem mFOLFIRINOX bylo po selhání režimu gemcitabin + nab-paklitaxel v 1. linii paliativní léčby dosaženo velmi dobrého efektu režimu nal-IRI

+ 5-FU/LV ve 2. linii léčby. Při této terapii, kterou pacient užívá již 1 rok, došlo k významnému snížení aktivity generalizovaného onemocnění a zcela jistě k prodloužení života pacienta s infaustní prognózou. Toxicita léčby je akceptovatelná, pacient má velmi dobrou kvalitu života, přes náhled na své onemocnění je pro něj velmi důležitá i psychologická podpora. Tato kazuistika demonstruje přínos režimu nal-IRI + 5-FU/LV u metastatického karcinomu pankreatu po předchozí léčbě režimem s gemcitabinem. Jedná se o sekvenci doporučenou v českých i mezinárodních doporučeních, jejíž využití podporují i výsledky studie GENERATE prezentované na kongresu ESMO 2023, která překvapivě ukázala větší přínos doubletu chemoterapie nab-paklitaxel + gemcitabin v porovnání s tripletem mFOLFIRINOX v 1. linii paliativní léčby karcinomu pankreatu.

LITERATURA

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008–2020.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Platnost od 1. 3. 2023. Dostupné na: <https://www.links.cz/lekar-a-multi-disciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
- Ohba A, et al. Nab-paklitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): a multicenter, randomized, open-label, three-arm, phase 2/3 trial. ESMO Congress 2023, Abstract 16160.

- Triplet therapy does not outperform doublet treatment first line in metastatic pancreatic cancer. Q&A discussion during the Proffered Paper Session 2 – Gastrointestinal tumours, upper digestive, at the ESMO Congress 2023 (Madrid, Spain, 20–24 October). Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2023/gastrointestinal-cancers/triplet-therapy-does-not-outperform-doublet-treatment-first-line-in-metastatic-pancreatic-cancer>.
- Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagno-

- sis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987–1002.
- NCCN Guidelines. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
- Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(27):3217–3230.
- 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.