

Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0002-3491-9667

Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-4476-8201

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-1741-1733

Agnieszka Jankowska^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0009-0002-3874-7719

¹Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

²Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.05/f.grydz/j.filipow/m.zeleznicka/t.sarosiek/a.jankowska



STRESZCZENIE

Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury

Grydź F.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.², Jankowska A.²

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Nowotwory trzustki bardzo często cechują się szybką dynamiką wzrostu, trudnym leczeniem, wysoką śmiertelnością pacjentów oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Jediną możliwością wyleczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny. Odsetek pięcioletnich przeżyć po resekcji nie przekracza 20%, a w przypadku guzów nieresekcyjnych bez przerzutów odległych to jedynie ok. 5%. Częstość występowania raka trzustki zwiększa się z wiekiem – ponad 80% raków trzustki występuje u osób po 55 r.ż., a najczęściej w 7. i 8. dekadzie życia. Oprócz starszego wieku czynnikami ryzyka raka trzustki są m.in.: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca typu 1 i 2, otyłość oraz predyspozycje genetyczne, które mogą wynikać z mutacji w obrębie genów, tj. BRCA1, BRCA2 czy PALB2, albo być częścią zespołów genetycznych, jak np. zespół Lyncha. Najczęstszym nowotworem złośliwym trzustki jest rak gruczolowy przewodowy (pancreatic ductal adenocarcinoma), który stanowi przynajmniej 80% rozpoznań. Z tego względu jest często skrótowo określanej w literaturze jako „rak trzustki”.

Pacjentka, wówczas lat 38, obecnie 51, zgłosiła się na badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z powodu niespecyficznego dolegliwego bólu w nadbrzuszu (II 2011 r.). W badaniu uwidoczniła powiększenie zarysu trzustki w porównaniu z badaniem sprzed 5 miesięcy. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej uwidoczniła guz trzonu trzustki w stadium nieoperacyjnym. Wykonano laparotomiczną próbę resekcji metodą Whipple'a. Odstąpiono od operacji, ale wykonano neurelizę splotu trzewnego. Pacjentkę skierowano do ośrodka zajmującego się radioterapią metodą Cyberknife. Po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby. Ze względu na dobry stan ogólny zaproponowano pacjentce

ABSTRACT

Long-Term Survival in a Patient with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – a Case Report and Literature Review

Grydź F.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.², Jankowska A.²

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

Pancreatic tumors often exhibit rapid growth dynamics, difficult treatment, high patient mortality, and a short survival time from diagnosis. The only possibility for cure is radical surgery. The 5-year survival rate after resection does not exceed 20%, and for unresectable tumors without distant metastasis, it is only about 5%. The incidence of pancreatic cancer increases with age – over 80% of pancreatic cancers occur after the age of 55, and it most commonly occurs in the 7th-8th decade of life. In addition to advanced age, risk factors for pancreatic cancer include smoking, chronic pancreatitis, type 1 and 2 diabetes, obesity, and genetic predispositions, which may result from mutations in genes such as BRCA1, BRCA2 czy PALB2 or be part of genetic disorders such as Lynch syndrome. The most common malignant tumor of the pancreas is pancreatic ductal adenocarcinoma, which accounts for at least 80% of diagnoses. For this reason, in literature it is often referred to as “pancreatic cancer”. A 38-year-old female patient (currently 51 years old) presented for an abdominal ultrasound examination due to non-specific abdominal pain in February 2011. The examination revealed an enlargement of the pancreatic outline compared to the examination 5 months prior. An abdominal computed tomography (CT) scan showed an unresectable tumor in the body of the pancreas. An laparotomic resection using the Whipple procedure was attempted. However, the resection was cancelled and a celiac plexus neurolysis was performed instead. The patient was referred to a center specializing in Cyberknife radiation therapy. Following the completion of the treatment, disease progression was observed. Due to the patient's good general condition, she was offered participation in a clinical trial called GAM-MA. The trial was conducted in a double-blinded manner, therefore

udział w badaniu klinicznym GAMMA. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie zaslepioną, więc nie jest możliwe uzyskanie informacji na temat dokładnego schematu leczenia pacjentki. Po 4 miesiącach pacjentka została wyłączona z badania z powodu progresji choroby. Zdecydowano o zastosowaniu chemioterapii w schemacie FOLFOX4 w dawkach należnych. Odnotowano progresję choroby. Ze względu na dobry stan ogólny i pomyślne rokowanie, zdecydowano o zastosowaniu nietypowego schematu leczenia z zastosowaniem irynotekanu w schemacie FOLFIRI. Uzyskano częściową regresję choroby po zastosowaniu 14 cykli leczenia. Odstąpiono od leczenia w 2014 r. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych nie odnotowano progresji choroby. W diagnostyce genetycznej uzyskano wynik świadczący o mutacji w obrębie genu BRCA1. Dziewięć lat po zakończeniu chemioterapii FOLFIRI w kontrolnym badaniu TK uwidoczniono powiększony węzeł chłonny przy krzywiźnie mniejszej żołądka, co nasunęło podejrzenie progresji choroby. W badaniu PET-TK (VIII 2023 r.) zaobserwowano 2 aktywne metabolicznie zmiany – jedną w miednicy mniejszej, a drugą w części zstępującej dwunastnicy. W badaniach ultrasonografii endoskopowej oraz rezonansu magnetycznego jamy brzusznej potwierdzono obecność zmian. W wykonanym badaniu scyntygraficznym z zastosowaniem ^{99m}Tc-tektrotydu wykluczono obecność choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2. Aktualnie chora jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG-0), aktywna zawodowo, bez dolegliwości. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST. Opisana sytuacja przedstawia pacjentkę z rozpoznaniem nieoperacyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzonu trzustki. W procesie terapeutycznym nietypowy jest powolny przebieg choroby oraz długość życia od momentu rozpoznania (13 lat), znacząco odbiegająca od średniej w grupie pacjentów z tym rozpoznaniem (6 miesięcy). Opisany przypadek zwraca uwagę na konieczność indywidualizacji terapii, poszukiwania przyczyn genetycznych choroby, stosowania medycyny spersonalizowanej przez m.in. holistyczną ocenę stanu pacjenta i dobór metod terapii nie tylko doprowadzających do regresji choroby, ale także podniesienia komfortu i jakości życia pacjentów. Wskazuje również na konieczność zachowania kontroli i czujności diagnostycznej nawet po wielu latach od osiągnięcia stabilizacji choroby.

Słowa kluczowe: gruczolakorak trzustki, nieresekcyjny guz trzustki, długoletnie przeżycie, FOLFIRI, BRCA1

detailed information regarding the patient's treatment regimen is not available. After 4 months, the patient was discontinued from the trial due to disease progression. Chemotherapy with FOLFOX4 regimen was decided upon and administered at the appropriate doses. However, disease progression was observed. Due to the patient's good general condition and favorable prognosis, an off-label treatment using irinotecan in FOLFIRI regimen was decided upon. Partial disease regression was achieved after 14 cycles of treatment. Treatment was discontinued in 2014. Follow-up imaging examinations did not show disease progression. Genetic testing revealed a mutation within the BRCA1 gene. Nine years after completing FOLFIRI chemotherapy, a follow-up CT scan revealed an enlarged lymph node near the lesser curvature of the stomach, raising suspicion of disease progression. A PET-CT scan in August 2023 revealed 2 metabolically active lesions – one in the lesser pelvis and the other in the descending part of the duodenum. The presence of these lesions was confirmed by endoscopic ultrasound and abdominal magnetic resonance imaging. A scintigraphy imaging using ^{99m}Tc-tectrotyde ruled out the presence of somatostatin receptor type 2 overexpressing proliferative disease. Currently, the patient is in good general condition (ECOG-0), professionally active, and asymptomatic. Disease stabilization has been achieved according to the RECIST criteria.

The described situation presents a patient diagnosed with an unresectable ductal adenocarcinoma of the pancreatic body. The therapeutic process is atypical due to the slow progression of the disease and the significantly longer life expectancy (13 years) compared to the average (6 months). This case draws attention to the necessity of individualizing therapy, searching for genetic causes of the disease, applying personalized medicine through holistic assessment of the patient's condition and selection of therapy methods that not only lead to disease regression but also improve the comfort and life quality of patients. It also indicates the necessity to maintain control and diagnostic vigilance even after many years of achieving disease stabilization.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, unresectable pancreatic tumor, long-term survival, FOLFIRI, BRCA1

Wstęp

Nowotwory trzustki występują w populacji stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów. Jednakże bardzo często cechują się szybką dynamiką wzrostu, trudnym leczeniem, wysoką śmiertelnością pacjentów oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 r. rak trzustki występuje nieco częściej u mężczyzn i zajmuje 9. pozycję pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe mężczyzn w Polsce (1 764 przypadki). Natomiast wśród kobiet plasuje się na 10. miejscu (1 825 przypadków). Jeśli chodzi o liczbę zgonów w 2020 r., rak trzustki zajmuje odpowiednio 7. miejsce wśród mężczyzn (2 431 zgonów) i 6. miejsce wśród kobiet (2 542 zgony) [1]. Rokowanie u większości pacjentów z rakiem trzustki jest niepomyślne. Wynika to z braku powszechnych i skutecznych badań przesiewowych, a co za tym idzie – częstego rozpoznawania choroby w zaawansowanym

stadium [2]. Jedyną możliwością wyleczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny. Odsetek pięcioletnich przeżyć po resekcji nie przekracza 20%, a w przypadku guzów nieresekcyjnych bez przerzutów odległych to jedynie ok. 5% [3].

Częstość występowania raka trzustki zwiększa się wraz z wiekiem – ponad 80% diagnoz dotyczy osób po 55 r.ż., najczęściej w 7. i 8. dekadzie życia. Jednakże w ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na raka trzustki także u coraz młodszych pacjentów. W latach 1996–2018 w Polsce całkowita zapadalność na nowotwór trzustki wzrosła o 18%, a umieralność z jego powodu aż o 45%. Zmiany te są związane ze zwiększeniem się oczekiwanej długości życia i ze starzeniem się społeczeństwa [2]. Oprócz starszego wieku czynnikami ryzyka raka trzustki są m.in.: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca typu 1 i 2, otyłość, brak aktywności fizycznej, spożywanie alkoholu, nadmierne spożycie czerwonego mięsa oraz tłuszczu (ponad 120 g/dobę), dieta uboga

w warzywa, owoce oraz kwas foliowy [4]. Nie mniej ważną rolę w etiopatogenezie nowotworów trzustki pełnią predyspozycje genetyczne, które mogą wynikać z mutacji w obrębie genów (*BRCA1*, *BRCA2* czy *PALB2*) związanych z rodzinnym występowaniem raka piersi, jajnika oraz trzustki, albo być częścią zespołów genetycznych, jak np. zespół Lyncha (mutacja genów MMR), zespół dziedzicznego przewlekłego zapalenia trzustki, zespół Peutza-Jeghersa (mutacja genu *STK11*) czy rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (*familial atypical multiple mole melanoma syndrome*, FAMMM) – mutacja genu *CDKN2A* [3, 5, 6].

Ze względu na budowę histologiczną trzustki wyróżnia się nowotwory wywodzące się z komórek nabłonkowych części zewnątrzwydzielniczej, czyli raki trzustki, oraz nowotwory części wewnątrzwydzielniczej, czyli nowotwory neuroendokrynne (NET). Najczęstszym nowotworem złośliwym trzustki jest rak gruczołowy przewodowy (*pancreatic ductal adenocarcinoma*), który stanowi przynajmniej 80% rozpoznań. Z tego względu jest często skrótowo określany w literaturze jako „rak trzustki”. W 70% przypadków jest zlokalizowany w obrębie głowy trzustki, 20% w trzonie oraz 10% w ogonie. Rzadsze typy histologiczne, które można wyróżnić, to rak z komórek pęcherzykowych, *pancreatoblastoma*, rak lity pseudobrodawkowaty czy rak anaplastyczny [3, 7, 8].

Opis przypadku

Pacjentka, wówczas lat 38, obecnie 51, zgłosiła się na badanie ultrasonograficzne (*ultrasonography*, USG) jamy brzusznej z powodu niespecyficznych dolegliwości bólowych w nadbrzuszu o niewielkim nasileniu (II 2011 r.). W badaniu uwidoczniło się powiększenie zarysu trzustki. Wynik porównano z poprzednim, prawidłowym badaniem (IX 2010 r.). W lutym 2011 r. w badaniu tomografii komputerowej (*computed tomography*, TK) jamy brzusznej uwidoczniło się nieprawidłową hypowaskularną masę w górnej części trzonu trzustki oraz w tkance okołotrzustkowej, obejmującą miejsce podziału pnia trzewnego i powodującą zwężenie początkowego odcinka tętnicy żołądkowo-dwunastniczej. Struktura była wyraźnie odgraniczona od sąsiadujących tkanek. Wymiary oceniono na 35 x 34 x 36 mm. W wątrobie uwidoczniło się niejednoznaczne, drobne, hypodensyjne zmiany ogniskowe. Zmianę oceniono na nieoperacyjną, w stadium IV. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową trzustki (BAC) w celu wykluczenia obecności chłoniaka (II 2011 r.). Otrzymany wynik wskazał na obecność komórek rakowych (łac. *cellulae carcinomatosae*).

W momencie rozpoznania pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, oceniona w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na

stopień 0, bez istotnych obciążeń w historii choroby. Z czynników ryzyka są obecne: wywiad nowotworowy wśród licznych najbliższych członków rodziny (rodzice, rodzeństwo, rodzeństwo matki), narażenie na długotrwały i przewlekły stres. Z relacji pacjentki wynika, że otrzymała prawidłowy wynik badań genetycznych (brak dokumentacji).

Podjęto decyzję o próbie operacji metodą Whipple'a (III 2011 r.). W trakcie laparotomii odstąpiono od procedury ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby, ale wykonano neurektomię splotu trzewnego. Skierowano pacjentkę do ośrodka zajmującego się radioterapią metodą Cyberknife (V 2011 r.). Zastosowano leczenie w 3 dawkach (brak szczegółowych danych ze względu na brak dokumentacji). W kontrolnym badaniu TK wykonanym po zakończeniu leczenia (VI 2011 r.) nie wykazano zmniejszenia rozmiarów guza oraz pojawiły się liczne przerzuty o wymiarach 8–12 mm w obu płatach wątroby.

Zdecydowano o włączeniu pacjentki do programu lekowego GAMMA, polegającego na ocenie zastosowania ganitumabu z gemcytabiną jako pierwszej linii leczenia raka gruczołowego trzustki z przerzutami [9]. Pacjenci byli losowo przydzielani do 3 grup. Zaplanowano, aby każdy pacjent otrzymał gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² we wlewie dożylnym. Pacjenci poszczególnych grup dodatkowo otrzymali kolejno: placebo, ganitumab w dawce 12 mg/kg lub ganitumab w dawce 20 mg/kg. Pacjentka otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, wskaźnik powierzchni ciała (*body surface area*, BSA) – 1,5 m² (wzór Dubois). Dawka gemcytabiny podana pacjentce musiała zostać zredukowana o 25% z powodu toksyczności hematologicznej (ANC 0,7 x 10³/l – stopień III wg skali CTC-N-CI). Warunkiem zakwalifikowania chorej do programu było uzyskanie rozpoznania histopatologicznego gruczolakoraka z materiału pobranego z guza. Pacjentkę skierowano na laparotomię celem pobrania tkanek (VII 2011 r.). W badaniu histopatologicznym uzyskano wynik: gruczolakorak przewodowy trzustki o stopniu złośliwości histologicznej G2 (łac. *adenocarcinoma ductale pancreatis G2*). Po 4 miesiącach terapii zaobserwowano progresję choroby w badaniach obrazowych (XI 2011 r.). Informacje dotyczące schematu leczenia, któremu poddano pacjentkę, są niemożliwe do uzyskania ze względu na zastosowanie w badaniu metody podwójnego zaślepienia, ale opublikowane wyniki badania nie wskazały statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia pacjentów w poszczególnych grupach. Pacjentka została wyłączona z programu z powodu progresji choroby.

Ze względu na dobry stan ogólny (ECOG-0) i dalsze rokowanie chora została zakwalifikowana do leczenia II linii (XII 2011 r.). Pacjentka otrzymała dawki należne

względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, BSA – 1,5 m² (wzór Dubois). Zastosowano schemat FOLFOX4 w dawkach należnych: oksaliplatyna (127,5 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniu 1., leukoworyna/folian wapnia (300 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (600 mg) w bolusie i.v. w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (900 mg) we wlewie i.v. przez 22 h w dniach 1. i 2. Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, European Society for Medical Oncology i National Comprehensive Cancer Network. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, jednak niezbędne było czterokrotne odraczanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia). Po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby. Ze względu na nietypowy przebieg choroby zlecono ponowne badanie histopatologiczne z użyciem immunohistochemii (IHC) celem wykluczenia obecności guza neuroendokrynnego. Potwierdzono dodatnią reakcję synaptofizyny i chromograniny w części cewkowej (dojrzałej) guza. Wskaźnik Ki-67 wynosił ok. 80% w komórkach niewykazujących różnicowania neuroendokrynnego. Nie stwierdzono obecności antygeny CD56 oraz receptorów somatostatynowych.

Ze względu na dobry stan i młody wiek pacjentki wystąpiono z wnioskiem do Narodowego Funduszu Zdrowia o leczenie niestandardowe III linii z zastosowaniem irynotekanu w schemacie FOLFIRI. Pacjentka wymagała odroczenia rozpoczęcia leczenia systemowego z powodu hospitalizacji na Oddziale Onkologii Klinicznej w trybie pilnym z powodu gorączki o nieustalonej etiologii (IV 2012 r.). Chora oceniona w skali ECOG na stopień 3. W badaniu mikrobiologicznym krwi wykazano obecność bakterii *Klebsiella pneumoniae* – zlecono leczenie. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu. Otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, BSA – 1,5 m² (wzór Dubois). Rozpoczęto chemioterapię w dawkach należnych: irynotekan (271,8 mg) we wlewie i.v. w dniu 1., 5-fluorouracyl (1812 mg) we wlewie i.v. przez 22 h w dniach 1. i 2., leukoworyna (302 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (604 mg) w bolusie i.v. w dniach 1. i 2. w cyklach dwutygodniowych. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, jednak niezbędne było kilkukrotne odraczanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia). Pacjentka zakończyła 14 kurs chemioterapii w schemacie FOLFIRI we wrześniu 2014 r. Od tego czasu nie stosowano leczenia. W okresowych kontrolnych badaniach TK wykazano stabilizację choroby.

Zdecydowano o ponownym wykonaniu diagnostyki genetycznej (III 2023 r.). Uzyskano wynik świadczący o delekcji eksonu 21. genu *BRCA1*. Badanie NGS po-

twierdzono metodą MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Z tego względu skierowano pacjentkę na obustronną profilaktyczną mastektomię.

W kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej (VII 2023 r.) uwidocznił węzeł chłonny przy krzywiznie mniejszej żołądka powiększony do 11 mm (poprzednio 8 mm w osi krótkiej). Wykonano badanie PET-TK (VIII 2023 r.), w którym zaobserwowano aktywną metabolicznie zmianę w miednicy mniejszej oraz zmianę w części zstępującej dwunastnicy, co może świadczyć o progresji choroby. Ze względu na otrzymany wynik zlecono badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*, MR) jamy brzusznej w celu oceny zmiany w miednicy mniejszej oraz ultrasonografii endoskopowej (*endoscopic ultrasound*, EUS), aby ocenić zmiany w dwunastnicy. We wrześniu 2023 r. wykonano badanie EUS, w którym uzyskano następujący obraz: endoskopowo – opuszka, część zstępująca oraz początkowa dwunastnicy są prawidłowe; endosonograficznie – kilka owalnych węzłów chłonnych o wymiarach 13 x 5 mm wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka, pomiędzy ścianą żołądka a wątrobą. Prawdopodobnie odczynowe. Największy węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne. Obecny pojedynczy, owalny węzeł hipoechogenny o wymiarach 10 x 8 mm pomiędzy dolną częścią trzustki a częścią poziomą dwunastnicy. Węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne. Otrzymano następujący wynik z biopsji węzłów chłonnych: strzępki tkanki łącznej, nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (CD45 „+”, chromogranina A „-”, synaptofizyna „-”). Pod koniec września 2023 r. wykonano badanie MR jamy brzusznej i miednicy mniejszej, które potwierdziło obecność widocznej w PET-TK zmiany w miednicy mniejszej oraz zasugerowano wykonanie USG transrektalnego wraz z biopsją. Pod koniec października 2023 r. wykonano badanie EUS transrektalne, w którym opisano: endoskopowo – nie są widoczne impresje zewnętrzne na ścianie odbytnicy; endosonograficznie – w okolicy kości guzicznej widoczny położony za ścianą odbytnicy obszar niejednorodnej echogeniczności z pojedynczymi zwłóknieniami/zwapnieniami o wymiarach 23 x 13 mm. Poniżej tego obszaru kilka podłużnych, owalnych, hipoechogenicznych struktur o wymiarze do 8 x 5 mm. W przestrzeni przedkrzyżowej kilka owalnych, hipoechogenicznych węzłów chłonnych do 5 x 2 mm. Obserwację w kierunku wtórnych ognisk nowotworowych okolicy odbytnicy oceniono na negatywną. Zasugerowano wykonanie ponownego badania ze znieczuleniem w celu pobrania biopsji z drobnych owalnych zmian okolicy przedkrzyżowej. Zrezygnowano z ponownego badania EUS ze względu na wykonane w grudniu 2023 r. badanie scyntygraficzne

z zastosowaniem ^{99m}Tc -tektrotydu, w którym wyklu-zono obecność choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2.

Aktualnie chora jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG-0), aktywna zawodowo, bez dolegliwości. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST (*stable disease*, SD). Pacjentka jest pod stałą obserwacją gastroenterologa, ponieważ wymaga wymiany protezy dróg żółciowych przy użyciu endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) co 3 miesiące. Te procedury wiążą się z obniżeniem jakości i komfortu życia pacjentki oraz zwiększonym ryzykiem uszkodzenia dróg żółciowych w konsekwencji

częstych i inwazyjnych interwencji. Protezowanie dróg żółciowych było niezbędne niedługo po rozpoznaniu (VI 2011 r.) – brak dokumentacji. Z powodu początkowo niekorzystnego rokowania i krótkiego oczekiwanego czasu przeżycia zdecydowano o implantacji protezy SEMS (*Self-Expanding Metallic Stent*) w drogach żółciowych. W przebiegu odczynu zapalnego doszło do przerośnięcia ściany protezy na prawie całej długości oraz nawrotu niedrożności dróg żółciowych. Zdecydowano o implantacji plastikowej protezy 10 Fr (French) w świetle protezy SEMS. Od tego czasu pacjentka wymaga ponawiania zabiegu i wymiany protezy w trzymiesięcznych odstępach czasowych.

Tabela 1. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego

Data	Procedura	Uwagi
IX 2010 r.	USG jamy brzusznej	obraz prawidłowy
II 2011 r.	USG jamy brzusznej	powiększony zarys trzustki
9.02.2011 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> guz trzonu trzustki obejmujący miejsce podziału pnia trzewnego i powodujący zwężenie początkowego odcinka tętnicy żołądkowo-dwunastniczej; niejednoznaczne zmiany ogniskowe w wątrobie; zmianę oceniono na nieoperacyjną, w stadium IV
17.02.2011 r.	BAC guza trzustki	potwierdzono obecność komórek rakowych, wykluczono obecność chłoniaka
7.03.2011 r.	próba operacji Whipple'a	odstąpiono od resekcji, ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby; wykonano neurolizę splotu trzewnego
6–11.05.2011 r.	radioterapia Cyberknife	zastosowano leczenie w 3 dawkach (brak szczegółowych danych ze względu na brak dokumentacji)
29.06.2011 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> widoczna proteza w PŻW (przewód żółciowy wspólny), mimo to narosło poszerzenie dróg żółciowych; porównując z badaniem poprzednim masa guza trzustki bez zmian; pojawiły się liczne przerzuty w obu płatach wątroby (8–12 mm); obecne 3 metaliczne struktury w obrębie guza – punktowa i 2 podłużne; progresja choroby
13.07.2011 r.	laparotomia zwiadowcza	<ul style="list-style-type: none"> pobranie wycinków guza do programu lekowego GAMMA; wynik histopatologiczny: gruczolakorak przewodowy trzustki o stopniu złośliwości histologicznej G2 (łac. <i>adenocarcinoma ductale pancreatis G2</i>)
06–09.2011 r.	protokół kliniczny GAMMA	<ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki gemcytabiny o 25% z powodu ciężkiej neutropenii (ANC $0,7 \times 10^3/l$ – stopień III wg skali CTC-NCI); po 4 miesiącach terapii zaobserwowano progresję choroby w badaniach obrazowych; pacjentka została wyłączona z programu
17.11.2011 r.	TK jamy brzusznej	progresja choroby
2.12.2011–31.03.2012 r.	chemioterapia FOLFOX4	3 cykle; czterokrotne odraczanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia) – pacjentka otrzymywała lenograstym; po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby
11.04.2012 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 17.11.2011 r. – częściowa regresja guza (poprzednio 38 x 19 mm) do 34 x 18 mm, ale pojawiła się nowa zmiana ogniskowa w wątrobie o wymiarach 15 x 11 mm; progresja choroby
	badanie histopatologiczne z użyciem IHC	synaptofizyna (+) i chromogranina (+) w części cewkowej (dojrzałej) guza; wskaźnik Ki-67 wynosił ok. 80% w komórkach niewykazujących różnicowania neuroendokrynnego; nie stwierdzono obecności antygenu CD56 oraz receptorów somatostatynowych
27.04.2012 r.	hospitalizacja na Oddziale Onkologii Klinicznej	hospitalizacja w trybie pilnym z powodu gorączki – zakażenie <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; chora oceniona w skali ECOG na stopień 3.; pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu

Data	Procedura	Uwagi
27.05.2012–18.09.2014 r.	chemioterapia FOLFIRI	14 cykli; kilkakrotne odroczenie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia)
29.06.2012 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
22.11.2013 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
9.04.2014 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
10.2014 r.	PET-TK	gromadzenie znacznika w okolicy protez w drogach żółciowych; miernie powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe
4.10.2015 r.	MR jamy brzusznej	regresja ognisk w wątrobie
28.07.2018 r.	MR jamy brzusznej	stabilizacja choroby
16.04.2019 r.	markery	<ul style="list-style-type: none"> CEA: 0,43 ng/ml (norma u niepalących <3,8 ng/ml) Ca 19-9: 4,66 U/ml (norma <39 U/ml)
20.04.2020 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
12.05.2021 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
28.07.2022 r.	TK klatki piersiowej i jamy brzusznej	stabilizacja choroby
24.03.2023 r.	NGS	wykryto delecję eksonu 21. genu <i>BRCA1</i> ; potwierdzono metodą MLPA; skierowano pacjentkę na obustronną profilaktyczną mastektomię
18.07.2023 r.	TK jamy brzusznej	węzeł chłonny przy krzywiznie mniejszej żołądka powiększony do 11 mm (poprzednio 8 mm w osi krótkiej)
4.08.2023 r.	PET-TK	<ul style="list-style-type: none"> aktywna metabolicznie zmiana w miednicy mniejszej (do przodu od kości guzicznej, 19 mm, SUVmax 5,0 do oceny w MR); aktywna metabolicznie zmiana w części zstępującej dwunastnicy (22 mm, SUVmax 4,1 do oceny endoskopowej/EUS)
13.09.2023 r.	EUS	<p>ENDOSKOPOWO opuszka, część zstępująca oraz początkowa dwunastnicy są prawidłowe ENDOSONOGRAFICZNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> kilka owalnych węzłów chłonnych o wymiarach 13 x 5 mm wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka, pomiędzy ścianą żołądka a wątrobą; prawdopodobnie odczynowe; największy węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne; pojedynczy, owalny węzeł hipoechogenny o wymiarach 10 x 8 mm pomiędzy dolną częścią trzustki a częścią poziomą dwunastnicy; węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne
13.09.2023 r.	badanie histopatologiczne węzłów + BAC	strzępki tkanki łącznej, nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (CD45 „+”, chromogranina A „-”, synaptofizyna „-”)
27.09.2023 r.	MR jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> ognisko wzmocnienia kontrastowego wielkości ok. 18,5 x 13 mm w projekcji poprzecznej, położone przed kością guziczną na wysokości jej podgięcia ku przodowi, w linii środkowej i nieco na prawo od niej; w wymiarze górnym-dolnym osiąga ok. 25 mm; do rozważenia USG transrektalne wraz z biopsją
29.09.2023 r.	markery	<ul style="list-style-type: none"> CEA: 0,65 ng/ml (norma u niepalących <3,8 ng/ml) Ca 19-9: 14,70 U/ml (norma <39 U/ml) chromogranina A: 27,89 µg/l (norma <100 µg/l)
25.10.2023 r.	EUS transrektalny	<p>ENDOSKOPOWO nie są widoczne impresje zewnętrzne na ścianie odbytnicy ENDOSONOGRAFICZNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> w okolicy kości guzicznej widoczny położony za ścianą odbytnicy obszar niejednorodnej echogeniczności z pojedynczymi zwłóknieniami/zwapnieniami o wymiarach 23 x 13 mm; poniżej tego obszaru kilka podłużnych, owalnych, hipoechogenicznych struktur o wymiarze do 8 x 5 mm; w przestrzeni przedkrzyżowej kilka owalnych, hipoechogenicznych węzłów chłonnych do 5 x 2 mm; obserwacja w kierunku wtórnych ognisk nowotworowych okolicy odbytnicy negatywna; drobne owalne zmiany okolicy przedkrzyżowej do ponownej oceny w badaniu ze znieczuleniem
13.12.2023 r.	scyntygrafia	<ul style="list-style-type: none"> radiofarmaceutyk: ^{99m}Tc-tektrotyd; wynik badania bez cech obecności choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2

Omówienie

Wczesny rak trzustki zwykle jest wykrywany przypadkowo ze względu na bezobjawowy przebieg choroby albo obecność jedynie objawów niespecyficzných, jak np. bóle brzucha, które często są bagatelizowane przez pacjentów. Z tego względu większość nowotworów jest diagnozowana za późno, kiedy guz osiągnie już zaawansowane stadium, a szanse na powodzenie leczenia są niskie. Guzy nieme klinicznie są najczęściej zlokalizowane w trzonie i ogonie trzustki. Dodatkowy wpływ na opóźnienie diagnozy ma również brak specyficznych badań przesiewowych. Markerem, którego stężenie jest podwyższone u 75–85% chorych na raka trzustki, jest Ca 19-9 (miano przekraczające 100 j./ml ze znacznym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność nowotworu). Jednakże może przekraczać stężenie normy również w nienowotworowych chorobach wątroby, trzustki i dróg żółciowych. Z tego względu nie jest stosowany w celach diagnostycznych raka trzustki, ale stosuje się go do oceny rokowania i monitorowania przebiegu choroby [6].

Podstawowym badaniem diagnostycznym raka trzustki jest TK jamy brzusznej w protokole trzustkowym z kontrastem, która pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu oraz kryteria resekcyjności (zwłaszcza naciekanie naczyń krwionośnych). Jeśli u pacjenta z różnych względów nie można wykonać badania TK, wykonuje się MR jamy brzusznej. W przypadkach wątpliwych należy rozważyć wykonanie EUS, która pozwala na wykrycie i diagnostykę różnicową zmian w obrębie brodawki Vatera i w jej otoczeniu oraz małych zmian w trzustce, a także umożliwia wykonanie biopsji trzustki, węzłów chłonnych i podejrzanych zmian lewej części wątroby [6, 10].

Do oceny zaawansowania raka trzustki stosuje się klasyfikację TNM wg UICC [11]. Jednak w praktyce najważniejsze okazuje się określenie operacyjności guza, od czego zależy dalsze postępowanie terapeutyczne. W tym celu wyodrębniono 3 grupy raka trzustki: resekcyjny, granicznie resekcyjny oraz zaawansowany/nieresekcyjny [10].

Leczeniem z wyboru w przypadku raka trzustki jest radykalna chirurgiczna resekcja guza. W zależności od umiejscowienia guza można wybrać różne metody operacji. W przypadku zmiany zlokalizowanej w obrębie głowy trzustki najczęściej wykonywaną operacją jest pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a lub Traverso wraz z regionalną limfadenektomią. Guzy umiejscowione w trzonie lub ogonie trzustki najczęściej poddawane są totalnej lub subtotalnej lewej resekcji trzustki (obwodowa/dystalna pankreatektomia) [8]. Aby zminimalizować odsetek nawrotów po resekcji, stosuje się leczenie uzupełniające – chemioterapię (CTH) albo chemioradioterapię (CRTH). W przypadku

uzyskania marginesów resekcyjnych R0 lub R1 stosuje się CTH adjuwantową z zastosowaniem najczęściej gemcytabiny (GCB) lub 5-fluorouracylu (5-FU), natomiast zastosowanie CRTH rozważa się w przypadku marginesu R1, dużych guzów (>3 cm) oraz guzów w obrębie głowy trzustki [6].

Przy rozpoznaniu guza nieresekcyjnego postępowanie ma charakter leczenia paliatywnego, na które składa się leczenie chirurgiczne, CTH oraz CRTH. Operacje paliatywne mają za zadanie polepszyć życie chorego – w opisanym przypadku głównie w celu przeciwbólowym (neuroлиза zakończeń splotu trzewnego) oraz w celu udrożnienia dróg żółciowych (implantacja protezy SEMs) [8]. W chemioterapii wykorzystywane są schematy jednolekowe lub wielolekowe. Do niedawna za standard uznawano monoterapię GCB, która nadal może znaleźć zastosowanie u pacjentów w średnim lub ciężkim stanie ogólnym oraz u osób starszych, gdyż ten lek jest najlepiej tolerowany przez chorych. Jedną z nowszych metod leczenia jest połączenie GCB z nab-paklitaksemem [12]. Ze względu na skumulowanie możliwych efektów ubocznych schematy wielolekowe preferowane są u chorych w dobrym stanie ogólnym. Najpopularniejszymi z nich jest FOLFOX (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, oksaliplatyna), FOLFIRI (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan) oraz FOLFIRINOX (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan oraz oksaliplatyna) [3, 6, 12].

Diagnostyka genetyczna pełni coraz ważniejszą rolę w leczeniu raka trzustki. Wykazano, że poszczególne mutacje posłużyć mogą jako markery predykcyjne, a co więcej, warunkują zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie. Panel badań zawiera najczęściej następujący zestaw genów: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A (p16)*, *P53*, *STK11* [13, 14]. Analiza próbek z obwodowej krwi żyłnej, śliny lub wymazu z policzka możliwa jest dzięki zastosowaniu technologii łańcuchowej reakcji polimerazy oraz sekwencjonowania nowej generacji. W raku trzustki z przerzutami, z wykazaną mutacją germinálną w obrębie genów *BRCA*, jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii można rozważyć zastosowanie olaparibu (inhibitor PARP), który w badaniu POLO wykazał zwiększenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (*median progression-free survival*, mPFS) w porównaniu z placebo (7,4 miesiąca versus 3,8 miesiąca) [15]. U pacjentów z wykrytą niestabilnością mikrosatelitarną jako leczenie drugiej lub kolejnej linii opcją terapeutyczną jest zastosowanie pembrolizumabu [10, 13]. Ponad 80% gruczolakoraków przewodowych trzustki wykazuje aktywację onkogenu *KRAS*, którą najczęściej wykrywa się w biopsji pobranej z guza. Zmiany niewykazujące tej cechy określane są jako *KRAS wilde-type* – tzw. „typ dziki”. W tym przypadku

miejszem działania terapii może być m.in. fuzja NTRK z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej, tj. entrektynib czy larotrektynib [10, 16]. Prowadzonych jest wiele badań klinicznych w poszukiwaniu nowych leków celowanych na raka trzustki, uwzględniających m.in. terapię z zastosowaniem metody CAR-T oraz szczepionek przeciwnowotworowych.

Wnioski

Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi ok. 6 miesięcy [6]. Opis przypadku przedstawia pacjentkę w dobrym stanie, aktywną zawodowo przez 13 lat od rozpoznania nieoperacyjnego gruczolaka przewodowego trzonu trzustki. Do tej pory w literaturze nie były opisywane podobne przypadki. Czas przeżycia od momentu rozpoznania zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie chorych. W takich sytuacjach warto powtórzyć badania histopatologiczne, szczególnie z zastosowaniem IHC, w celu walidacji diagnozy. Postępowanie terapeutyczne, uwzględniające trudne prognozy i krótki oczekiwany czas przeżycia, miało pewien wpływ na wyzwania związane z komfortem życia pacjentki. Mając na uwadze możliwość nietypowego przebiegu choroby, warto pamiętać o holistycznej ocenie stanu klinicznego pacjenta oraz indywidualizacji terapii włączając metody poprawiania jakości i komfortu życia chorych. Opisana sytuacja wskazuje również na wartość zastosowania terapii niestandardowych w uzasadnionych przypadkach, pod warunkiem, że stan kliniczny pacjenta na to pozwala. U pacjentki w chwili rozpoznania nie występowały żadne znane czynniki ryzyka zachorowania na raka trzustki w tak młodym wieku (38 lat), oprócz przewlekłego stresu i obciążonego nowotworowo wywiadu rodzinnego. Z tego względu niezmiernie ważne jest poszukiwanie przyczyn genetycznych u takich chorych. W sytuacji otrzymania wyniku ujemnego w kierunku podejrzanych mutacji warto wykonać testy genetyczne ponownie albo przy użyciu innej metody, aby wykluczyć możliwość otrzymania wyniku fałszywie ujemnego – tak jak zostało to wykonane w tym przypadku. Dzięki temu pacjentka może podjąć działania profilaktyczne w kierunku innych nowotworów związanych z mutacją, którą u niej wykryto (delecja eksonu 21. genu *BRCA1*). Opisana sytuacja wskazuje również na konieczność zachowania kontroli i czujności diagnostycznej nawet po wielu latach od osiągnięcia stabilizacji choroby.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
2. Orlewska K., Kozieł D.: Pancreatic cancer in Poland: an analysis of incidence, mortality and years of life lost over a period of 22 years. *Medical Studies* 2021; 37(4): 300–305.
3. Kwaśniewska D.: Nowotwory trzustki. W: Stec R., Smoter M., Deptała A. red. *Onkologia*. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 195–199.
4. Hawksworth G., Hales J., Martinez F. i in.: Pancreatic cancer trends in Europe: epidemiology and risk factors. *Medical Studies* 2019; 35(2): 164–171.
5. Capasso M., Franceschi M., Rodriguez-Castro Kryssia I. i in.: Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed* 2018; 89(9-S): 141–146.
6. Łacko A., Polkowski W., Reguła J. i in.: Rak trzustki i brodawki Vater. (aktualizacja z 2015 r.). W: Krzakowski M., Warzocha K. red. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Via Medica; 2013. 140–151.
7. Gonzalez R.S.: WHO classification of pancreatic tumors 2019; <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaswho.html> (accessed 25.11.2023).
8. Popiela T., Kędra B.: Nowotwory trzustki. W: Noszczyk W. red. *Chirurgia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2020. 854–863.
9. Fuchs C.S., Azevedo S., Okusaka T. i in.: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 921–927.
10. Conroy T., Pfeiffer P., Vilgrain V. i in.: Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(11): 987–1002.
11. Adsay V., Bagci P., Tajiri T. i in.: Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29(3): 127–141.
12. Okusaka T., Nakamura M., Yoshida M. i in.: Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: A synopsis. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(4): 493–511.
13. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M. i in.: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(4): 439–457.
14. Liu J., Mroczek M., Mach A. i in.: Genetics, Genomics and Emerging Molecular Therapies of Pancreatic Cancer. *Cancers* 2023; 15(3): 779.
15. Golan T., Hammel P., Reni M. i in.: Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 25(4): 317–327.
16. Cowzer D., Zameer M., Conroy M. i in.: Targeting KRAS in Pancreatic Cancer. *J Pers Med* 2022; 12(11): 1870.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital
LUX MED Onkologia, Warszawa
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl