

Kompletná odpoveď na chemoterapiu pri metastatickom karcinóme pankreasu spojenom s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2* – kazuistika

Complete Response to Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Carcinoma Associated with Double Heterozygous Germline Mutation in *BRCA2* and *CHEK2* Genes – a Case Report

Pazderová N.¹, Urbán V.², Makovník M.³, Macák D.⁴, Janega P.⁵, Chovanec M.¹, Rejleková K.¹, Mardiak J.¹, Mego M.¹

¹ II. onkologická klinika LF UK a NOÚ Bratislava, Slovenská republika

² Oddelenie lekárskej genetiky, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

³ Rádiologické oddelenie, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

⁴ Oddelenie patologickej anatómie, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

⁵ Ústav patologickej anatómie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Metastatický karcinóm pankreasu je ochorenie s veľmi zlou prognózou. Napriek miernym pokrokom v chemoterapii je kompletná remisia ochorenia extrémne zriedkavá.

Prípad: V tomto článku prezentujeme prípad pacienta s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu asociovaného s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, s opisom klinických, rádiologických a histomorfologických charakteristík ochorenia, ako aj diagnostického a liečebného postupu. **Výsledky:** Pacient s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu s mnohopočetným postihnutím pečene dosiahol kompletnú remisiu po podaní 1. línie chemoterapie FOLFIRINOX. Pre rozvoj neurotoxicity bol od 9. cyklu režim podávaný bez oxaliplatiny, celkovo v trvaní 12 mesiacov. Vzhľadom na rodinnú anamnézu viacerých malignít (karcinóm prostaty a pankreasu, seminóm) bolo realizované genetické vyšetrenie s potvrdením zárodočných mutácií génov *BRCA2* a *CHEK2*. U pacienta pretrváva kompletná remisia trvajúca 30 mesiacov od ukončenia liečby. **Záver:** Vzhľadom na nízky výskyt kompletných remisii u pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu nie je ďalší terapeutický postup jasne stanovený, dôležitý je individuálny prístup. U pacientov s karcinómom pankreasu sa odporúča genetické vyšetrenie, nakoľko môže ovplyvniť liečebnú stratégiu.

Kľúčové slová

karcinóm pankreasu – zárodočná mutácia – chemoterapia – remisia – *BRCA2* – *CHEK2* – oprava DNA

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Prof. MUDr. Michal Mego, Ph.D.
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1
833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: misomego@gmail.com

Obdržané/Submitted: 23. 10. 2019

Prijaté/Accepted: 11. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020220

Summary

Background: Metastatic pancreatic carcinoma is an aggressive disease with adverse prognosis. Despite slight advances in chemotherapy, complete remission of the disease is extremely rare. **Case:** In this article we present a case of a patient with initially metastatic pancreatic adenocarcinoma, associated with double heterozygous germline mutation in *BRCA2* and *CHEK2* genes, with the description of clinical, radiological and histomorphological characteristics of the disease as well as the diagnostic and therapeutic procedure. **Results:** The patient with initially metastatic pancreatic adenocarcinoma with multiple liver involvement achieved complete remission following first-line FOLFIRINOX chemotherapy. The treatment lasted for 12 months but due to increased neurotoxicity since the 9th cycle, oxaliplatin was excluded from the regimen. Given the family history of several malignancies (prostate cancer, seminoma), genetic testing was performed, which confirmed heterozygous germline mutations in *BRCA2* and *CHEK2* genes. Since the treatment has been completed, the patient remains in complete remission at 30 months. **Conclusion:** Given the low incidence of complete remissions in patients with metastatic pancreatic cancer, the further therapeutic approach is not clearly established, an individual treatment is important. Universal genetic testing is recommended in patients with pancreatic cancer as it may affect the treatment strategy.

Key words

pancreatic cancer – germline mutation – chemotherapy – remission – *BRCA2* – *CHEK2* – DNA repair

Úvod

Karcinóm pankreasu predstavuje celosvetovo štvrtú najčastejšiu príčinu smrti na malígne ochorenie u mužov ako aj u žien. Podľa dostupných údajov Národného onkologického registra je zhubný nádor pankreasu na Slovensku ôsmou najčastejšou malignitou [1]. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy je 65 rokov. Histologicky až 85 % predstavuje adenokarcinóm vyrastajúci z epiteliálnych buniek.

Napriek miernym pokrokom v liečbe zavedením nových chemoterapeutických režimov zostáva chirurgická resekcia jedinou potenciálne kuratívnu modalitou. Avšak iba 15–20 % pacientov je resekabilných v čase diagnózy a aj u týchto je prognóza nepriaznivá, s 5-ročným preživaním na úrovni 25–30 % u pacientov bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a približne 10 % v prípade ich postihnutia [2].

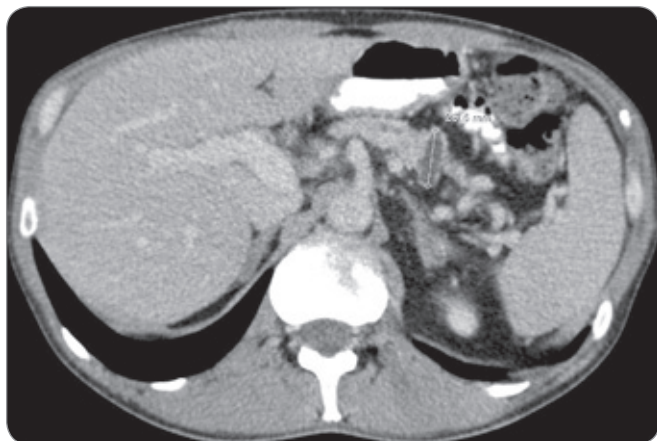
Pacienti s metastatickým ochorením karcinómu pankreasu v čase diagnózy majú často známky biliárnej obštrukcie, malnutrície, kachexie, či bolesti a 5-ročné prežívanie takýchto pacientov je blízke nule [3]. V tejto kazuistike prezentujeme prípad pacienta s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu, asociovaného s dvojito heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, ktorý dosiahol kompletnú remisiu ochorenia prvolíniovou chemoterapiou.

Kazuistika

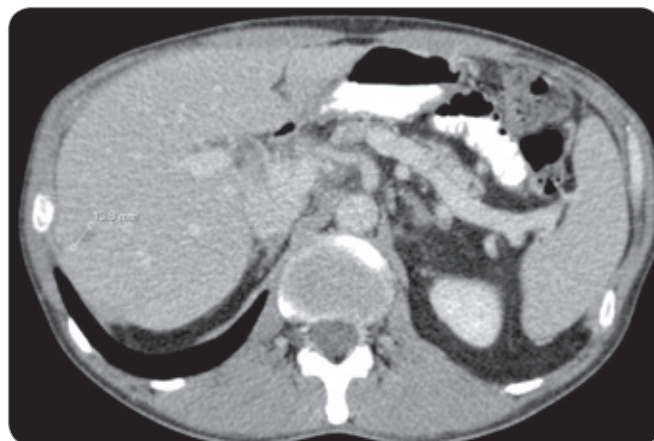
Päťdesiatročný pacient bez komorbidít bol v októbri roku 2016 vyšetrovaný pre abdominálny algický syndróm, pretrvávajúce bolesti v epigastriu a ľavom mezogastriu. Fyzikálne vyšetrenie bolo bez zjavného patologického nálezu, rutinné laboratórne hematologické a bio-

chemické vyšetrenia boli tiež v norme. Pre perzistenciu bolestí abdomenu bolo realizované CT vyšetrenie s nálezom tumoru hlavy pankreasu veľkosti 30 × 35 × 20 mm s mnohopočetným metastatickým postihnutím pečene do veľkosti 13,5 mm (obr. 1A,B). Hladina Ca 19-9 v čase stanovenia diagnózy bola 2 192 U/ml, kým hladina CEA bola v norme. Rodinná anamnéza bola pozoruhodná pre výskyt viacerých onkologických ochorení. Syn bol liečený na primárny mediastinálny seminóm vo veku 22 rokov, matka mala karcinóm pankreasu vo veku 73 rokov, matkina matka zomrela na bližšie neurčenú malignitu brušnej dutiny. Pacientov otec a jeho brat mali karcinóm prostaty.

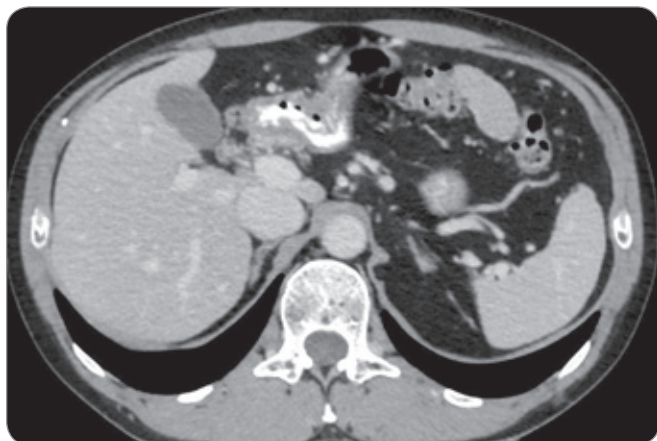
Core-cut biopsia pečeneovej metastázy potvrdila duktálny adenokarcinóm (obr. 2), s imunoprofilom (CK7+, CK20–, TTF1–, CK8/18+, CK19+, fokálna expre-



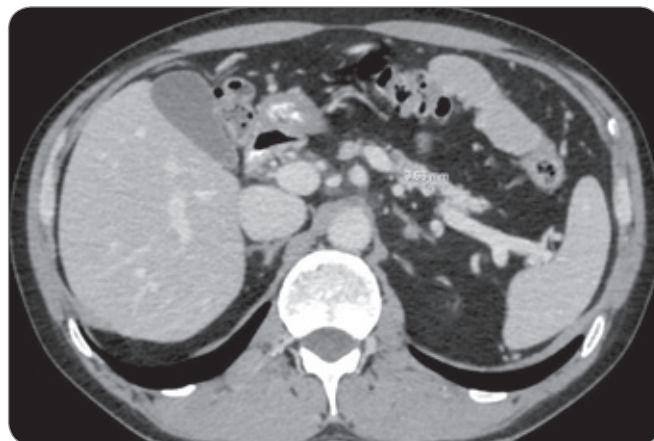
Obr. 1A. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce lokálne pokročilý tumor tela pankreasu.



Obr. 1B. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce pečeneové metastázy.



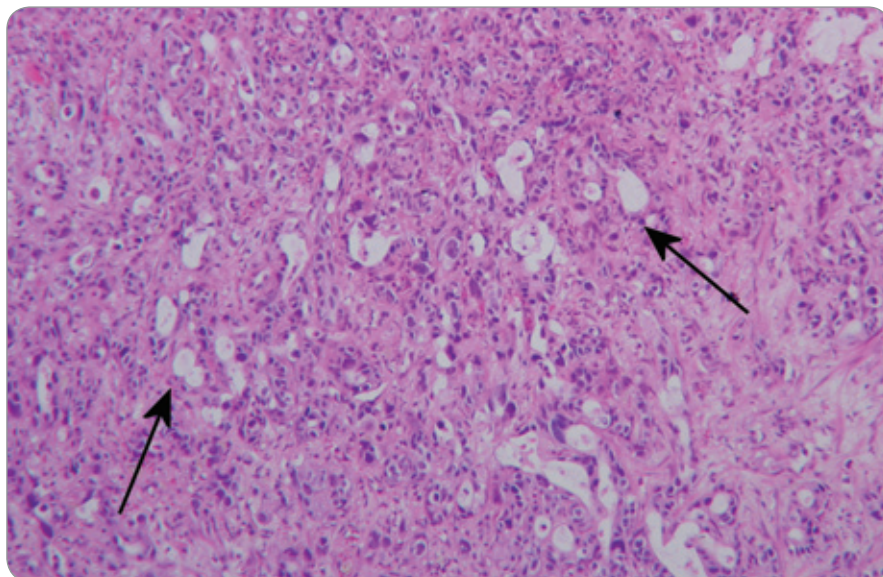
Obr. 1C. Kontrolné CT vyšetrenie po 23. cykle prvolíniovej liečby s nálezom regresie metastáz.



Obr. 1D. Kontrolné CT vyšetrenie po 23. cykle prvolíniovej liečby s nálezom cystoidného rezídua v hlave pankreasu.

sia CEA) favorizujúcim pankreatobiliárne origo (obr. 3). V októbri 2016 sme pacientovi pri dobrom klinickom stave (Karnofsky PS 100 %) zahájili 1. líniu chemoterapie v režime FOLFIRINOX [4,5] v 100% dávkach, s cieľom dosiahnutia čo najlepšej odpovede, s profylaktickým podávaním pegfilgrastimu. Po 6 cykloch liečby bola CT vyšetrením verifikovaná regresia základného ochorenia, zmenšenie hepatálnych metastáz, ako aj tumoróznej formácie v oblasti hlavy pankreasu. Laboratórne došlo k poklesu nádorového markera Ca 19-9 na 51 U/ml (obr. 4). Z dôvodu výraznej odpovede na systémovú liečbu boli pacientovi podané ešte dva cykly chemoterapie FOLFIRINOX, avšak pre rozvoj neurotoxicity sme sa rozhodli pre pokračovanie v uvedenom režime bez oxaliplatiny až do októbra 2017 s postupným vymiznutím neuropatie. Celkovo bolo pacientovi podaných 23 cyklov chemoterapie. Podľa CT vyšetrenia v októbri 2017 (obr. 1C,D), došlo ku kompletnej remisii ochorenia a zároveň k normalizácii onkomarkera Ca 19-9. Následne sme pre CT verifikovanú remisiu základného ochorenia pacientovi zahájili udržiavaciu liečbu kapecitabínom, ktorá bola po prvom cykle ukončená pre rozvoj stenokardií. Pacient je od októbra 2017 bez systémovej liečby a pokračuje v observácii. Podľa posledného CT vyšetrenia z apríla 2019 pretrváva remisia ochorenia ako aj negativita nádorového markera Ca 19-9 (obr. 4), pacient je bez klinických ťažkostí.

Vzhľadom na mladý vek pacienta a mnohopočetný výskyt onkologických



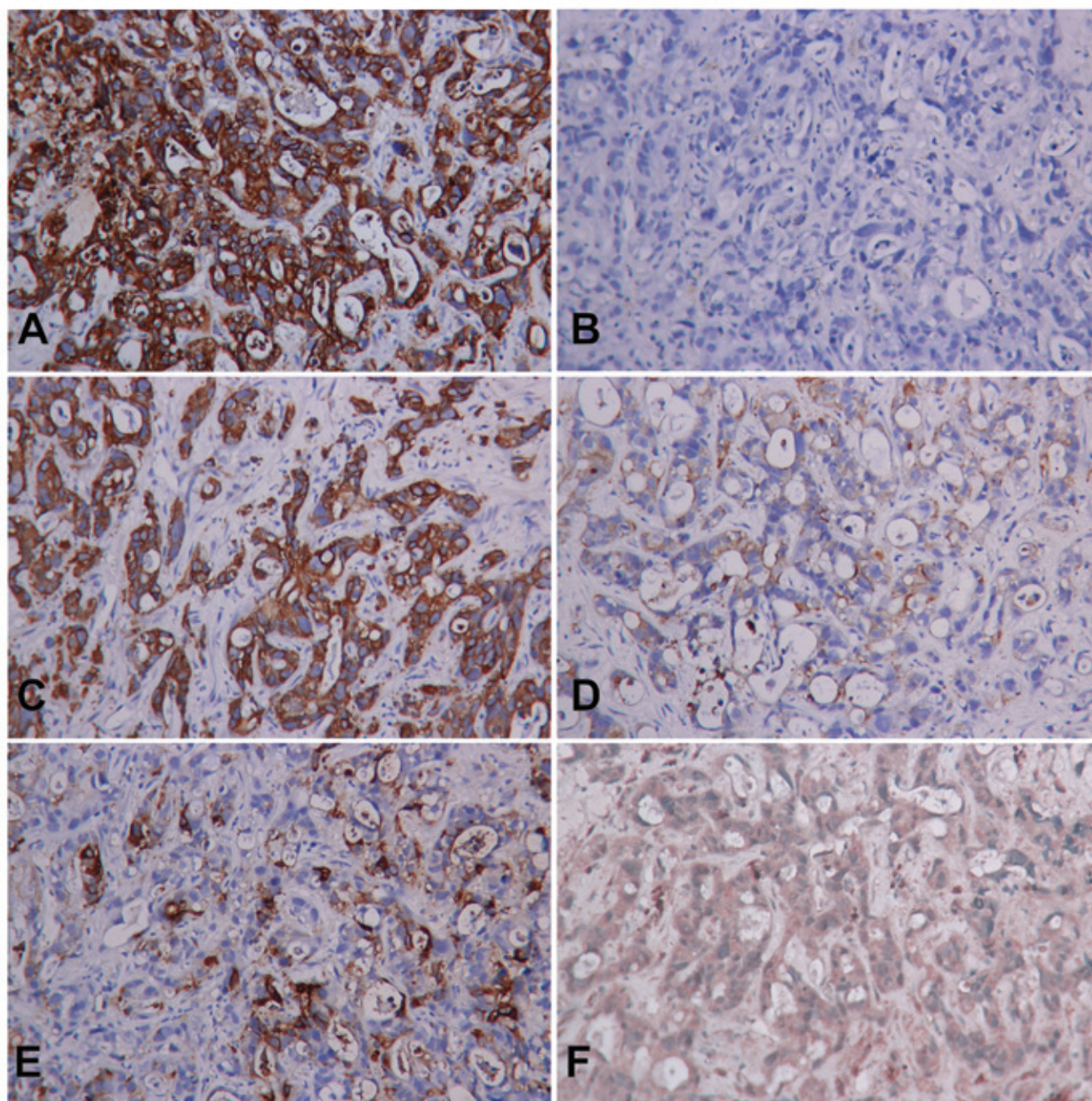
Obr. 2. Duktálny adenokarcinóm.

ochorení v rodine sme doplnili aj genetické vyšetrenie zamerané na hereditárnu predispozíciu k onkologickým ochoreniam. Bola realizovaná analýza génov *BRCA1* a *BRCA2* v celom rozsahu a analýza vybraných častí génu *CHEK2* s nálezom variantu c.8487G>T, p.Gln2829His v géne *BRCA2* a delécie exónov 9–10 génu *CHEK2* v heterozygotnom stave. Segregačná analýza potvrdila maternálny pôvod mutácie génu *CHEK2*, pričom variant génu *BRCA2* s najväčšou pravdepodobnosťou pochádza z paternálnej vetvy (obr. 5).

Diskusia

Adenokarcinóm pankreasu je agresívne ochorenie s veľmi zlou prognózou. Zave-

denie kombinovaných režimov do liečby metastatického karcinómu pankreasu zlepšilo prežívanie pacientov v porovnaní s monoterapiou, avšak napriek tomu je dosiahnutie kompletnej remisie základného ochorenia extrémne zriedkavé [4,6]. V štúdií ACCORD 11 [4], ktorá porovnávala efektívnosť režimu FOLFIRINOX s gemcitabínom v monoterapii pri metastatickom karcinóme pankreasu, dosiahol kompletnú remisiu iba 1 pacient z celkového počtu 171, ktorí boli liečení FOLFIRINOXOM. Vzhľadom na nízky počet takýchto prípadov dodnes nie sú publikované dáta, ako pristupovať k manažmentu pacientov, ktorí dosiahnu remisiu základného ochorenia.



Obr. 3. Histologický nález metastázy.

Súčasná odporúčania podporujú pokračovať v chemoterapii do progresie základného ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [7], napriek tomu je potrebný individuálny prístup k týmto pacientom. V posledných rokoch je tradičný prístup podávania jednotlivých chemoterapeutických línii diskutovaný v prospech striedania intenzívnej che-

moterapie a menej toxickéj udržiavacej terapie. Či je tento prístup aplikovateľný aj u pacientov s karcinómom pankreasu musia ukázať klinické štúdie.

Nositelia zárodočných mutácií *BRCA1* a *BRCA2*, akým je aj nami prezentovaný pacient, tvoria malú skupinu pacientov s karcinómom pankreasu. Títo pacienti majú benefit z chemoterapie na báze

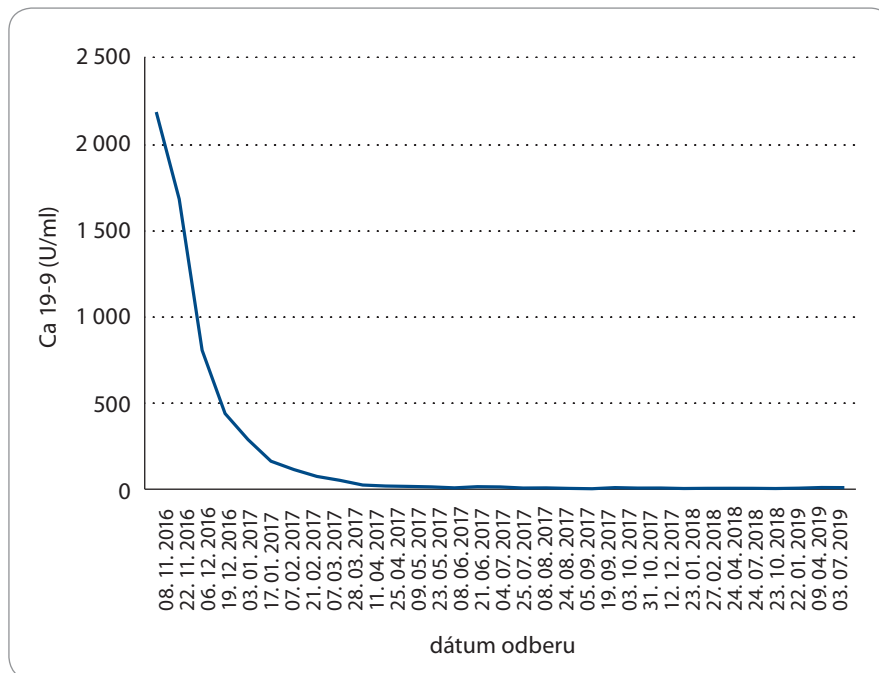
platiny, čo súvisí s poruchou precíznej opravy dvojvláknových zlomov DNA navodených platinovými derivátmi v nádorových bunkách.

Doteraz boli publikované 2 prípady kompletnej remisie u pacienta s *BRCA2*-mutovaným metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí boli liečení chemoterapiou na báze cisplatiny [8,9].

Ukazuje sa, že v tejto populácii pacientov majú inhibitory polyadenozín difosfát-ribóza polymerázy (PARP) antitumoróznú aktivitu. Štúdia POLO porovnávala podávanie olaparibu vs. placebo u pacientov so zárodočnou BRCA-mutáciou ako udržiavaciu terapiu u tých, ktorí neprogredovali po 1. línii chemoterapie na báze platiny. Predbežné výsledky ukázali lepšie prežívanie bez progresie v prospech olaparibu (medián 7.4 vs. 3.8 mesiacov) [10]. V súčasnosti sú predmetom klinických štúdií viaceré PARP inhibitory.

Pacient v našej kazuistike dosiahol kompletnú remisiu na prvolíniový režim. Genetické vyšetrenie však ukázalo zárodočnú mutáciu v dvoch tumor supresorových génoch, zohrávajúcich úlohu v oprave poškodenej DNA, čo sa mohlo spolupodieľať na dosiahnutí výbornej odpovede na chemoterapiu.

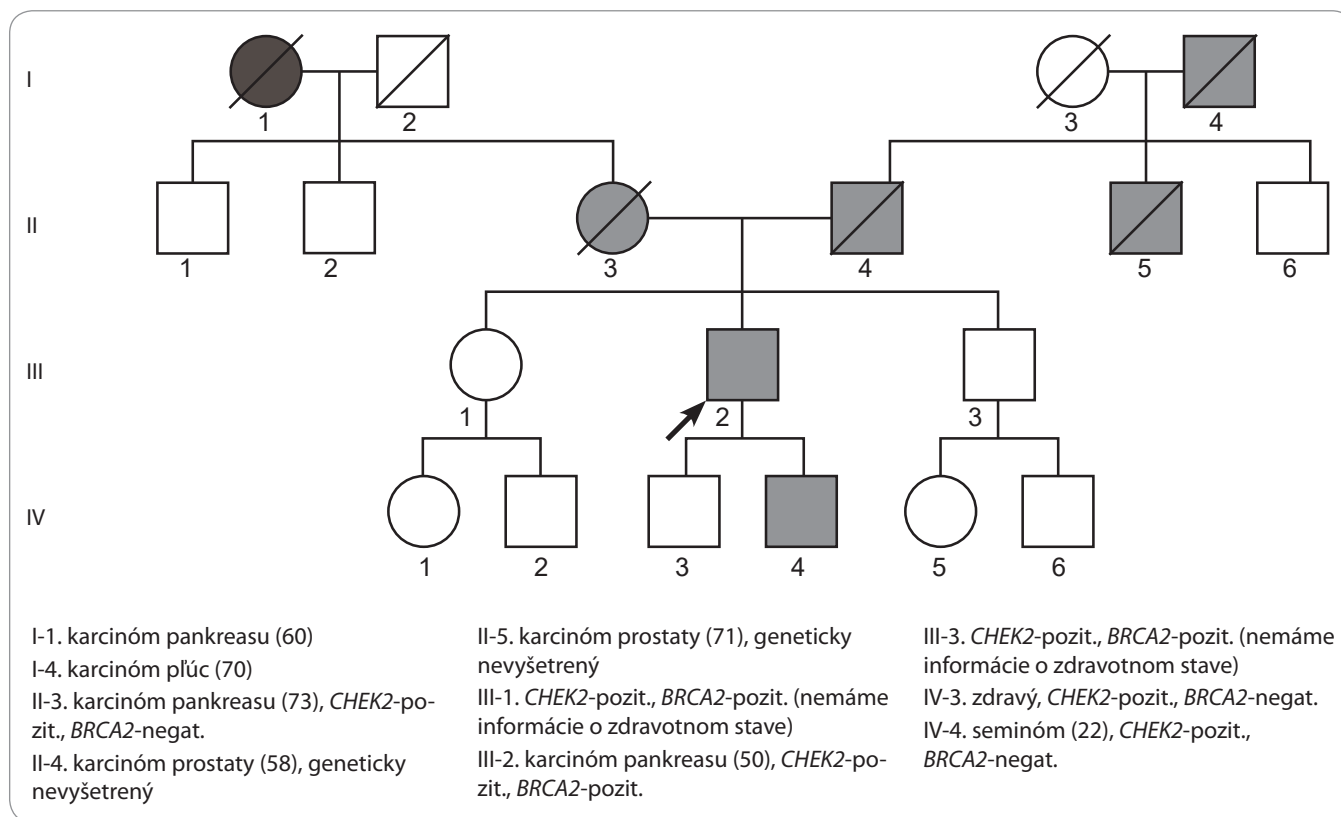
Heterozygotné zárodočné mutácie génu *BRCA2* sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku malignít prsníka, ovárií, prostaty a pankreasu. Uvedený variant v géne *BRCA2* nebol doteraz v literatúre popísaný, vzhľadom na svoju pozíciu, charakter a bioinformatickú analýzu však



Obr. 4. Vývoj onkomarkera Ca 19-9 v období od diagnostiky ochorenia až po poslednú kontrolu v auguste 2019.

ide pravdepodobne o kauzálnu zmenu, ktorá ovplyvňuje zostrih na úrovni RNA a vedie k vzniku aberantného proteínu.

Zárodočné mutácie génu *CHEK2* sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku malignít prsníka, prostaty, hrubého čreva



Obr. 5. Rodokmeň pacienta.

a semenníkov [11]. Predpokladá sa, že spektrum *CHEK2*-asociovaných malignít je širšie a môže potenciálne zahŕňať aj karcinóm pankreasu, jednoznačne to však doteraz nebolo potvrdené [12,13].

Záver

Podľa našich vedomostí ide o prvý popísaný prípad pacienta s metastatickým karcinómom pankreasu asociovaným s dvojistou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, ktorý dosiahol kompletnú remisiu ochorenia prvolíniovou chemoterapiou. Tento prípad pacienta ukazuje, že napriek infaustnej povahe karcinómu pankreasu je remisia možná, aj keď extrémne zriedkavá. Kompletná rádiologická aj biochemická remisia ochorenia u nášho pacienta pretrváva 30 mesiacov po ukončení liečby chemoterapiou. V súčasnosti sa odporúča genetické vyšetrenie u všetkých pacientov s karcinómom pankreasu, nakoľko môže ovplyvniť liečebnú stra-

tégiu, ako aj pomôcť pri identifikácii príbuzných vhodných na skrining tohto ochorenia [7,14].

Literatúra

1. Hlodáková V, Safaei Diba C. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava: Vydavateľstvo NCZI 2018.
2. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43): 4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
3. Kašperová B, Jurišová S, Macúch J et al. Undifferentiated carcinoma of the pancreas – a case report. *Klin Onkol* 2018; 31(6): 453–456. doi: 10.14735/amko2018453.
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/nejmoa1011923.
5. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 23–29. doi: 10.1200/jco.2012.44.4869.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/nejmoa1304369.
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – pancreatic adenocarcinoma, [online]. Available from:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.

8. Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum Liat et al. Complete remission in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(3): 165–168. doi: 10.4161/cbt.12.3.16292.
9. Navarro EB, López EV, Quijano Y et al. Impact of BRCA1/2 gene mutations on survival of patients with pancreatic cancer: a case-series analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2019; 23(2): 200–205. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.2.200.
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.
11. Aldubayan SH, Pyle L, Gamulin M et al. Association of inherited pathogenic variants in checkpoint kinase 2 (*CHEK2*) with susceptibility to testicular germ cell tumors. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 514–522. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6477.
12. Bartsch DK, Krysewski K, Sina-Frey M et al. Low frequency of *CHEK2* mutations in familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 2006; 5(4): 305–308. doi: 10.1007/s10689-006-7850-4.
13. Young EL, Thompson BA, Neklason DW et al. Pancreatic cancer as a sentinel for hereditary cancer predisposition. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 697. doi: 10.1186/s12885-018-4573-5.
14. Pilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 79–86. doi: 10.1200/EDBK_238977.

Spoločnosť Merck Sharp & Dohme s.r.o. podpořila publikáciu tohto čísla časopisu *Klinická onkologie*.