

Ewa Anna Kosakowska<sup>1</sup>, Anna Cencelewicz-Lesikow<sup>1</sup>, Jakub Pałucki<sup>2</sup>, Michał Kunkiel<sup>3</sup>,  
 Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Rak trzustki — długotrwała remisja całkowita po zastosowaniu gemcytabiny i nab-paklitakselu w pierwszej linii leczenia a zaburzenia depresyjne

Long-term complete remission of pancreatic cancer after first-line chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel in a patient with depressive disorder

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kosakowska EA, Cencelewicz-Lesikow A, Pałucki J, Kunkiel M, Jagiełło-Gruszfeld A. Long-term complete remission of pancreatic cancer after first-line chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel in a patient with depressive disorder. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld  
 Klinika Nowotworów Piersi  
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie  
 e-mail: agruszfeld@wp.pl

## STRESZCZENIE

W artykule zaprezentowano przypadek 64-letniej chorej na raka trzustki, u której uzyskano całkowitą remisję zmian przerzutowych w wątrobie po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii z użyciem gemcytabiny z nab-paklitakselem. Częściową regresję zmian przerzutowych w wątrobie uzyskano po 3 miesiącach terapii, a po kolejnych 3 miesiącach osiągnięto całkowitą remisję zmian w tomografii komputerowej. W trakcie leczenia jednokrotnie odnotowano neutropenię w stopniu 4. Chora okresowo wykazywała niechęć wobec podjęcia leczenia. Lepszą współpracę uzyskano po wdrożeniu psychoterapii. Prezentowany przypadek potwierdza wpływ kondycji psychicznej na podjęcie leczenia, a chemioterapia gemcytabiną z nab-paklitakselem potwierdza możliwość uzyskania długotrwałej całkowitej remisji w chorobie cechującej się złym rokowaniem, jaką jest rak trzustki.

**Słowa kluczowe:** całkowita remisja, rak trzustki, gemcytabina, nab-paklitaxel, depresja

## ABSTRACT

The article presents the case of a 64-year-old pancreatic cancer patient with complete remission of hepatic metastases after first-line chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel. Partial regression of metastatic tumours in the liver was achieved after three months of therapy, and after three more months complete remission was achieved. Grade 4 neutropenia was reported once during the treatment. The patient was temporarily reluctant to start treatment. Better cooperation was achieved after using psychotherapy. The following case confirms the impact of the patient's mental condition on the treatment initiation. The possibility of obtaining long-term complete remission in advanced pancreatic cancer — a disease with poor prognosis — following the use of gemcitabine- and nab-paclitaxel-containing chemotherapy is documented.

**Key words:** complete response, pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, depression

## Wprowadzenie

Rak trzustki jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu, w którym współczynnik umieralności jest niemal równy współczynnikowi zachorowalności, a 5 lat przeżywa niespełna 5% chorych. Jediną metodę radykalnego leczenia stanowi resekcja guza. Niestety, duża biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów sprawiają, że choroba ta jest rozpoznawana w bardzo zaawansowanym stadium. Około 80% chorych po leczeniu radykalnym ma nawrót choroby w ciągu pierwszych 3 lat od rozpoznania, dlatego tak ważny jest odpowiedni dobór chemioterapii w celu osiągnięcia maksymalnego wydłużenia przeżycia w przerzutowym raku trzustki [1]. Przez wiele lat standardem postępowania w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby był 5-fluorouracyl. Postęp, jaki nastąpił w tym zakresie, był związany z wprowadzeniem gemcytabiny — wyniki badania Burrisa i wsp. [2] wykazały możliwość wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) o 1,3 miesiąca w porównaniu z 5-fluorouracylem.

Istotne znaczenie w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki miało wprowadzenie wielolekowego schematu FOLFIRINOX. W badaniu III fazy ACCORD 11/PRODIGE 4, w którym porównano skuteczność schematu FOLFIRINOX ze skutecznością gemcytabiny, wykazano wydłużenie mediany OS, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz rocznych przeżyć (odpowiednio 11,1 wobec 6,4 miesiąca; 6,8 wobec 3,3 miesiąca; 48% wobec 21%) [3]. Niestety, schemat FOLFIRINOX jest toksyczny i tylko odpowiednio dobrani chorzy mogą otrzymywać go w pełnych dawkach [4].

Od niedawna do praktyki klinicznej został wprowadzony nowy — dwulekowy — schemat, złożony z gemcytabiny i nab-paklitakselu [5]. Schemat ten w wieloośrodkowym badaniu III fazy okazał się lepszy od monoterapii gemcytabiną pod względem OS (mediana 8,5 wobec 6,7 miesiąca;  $p < 0,0001$ ), PFS (5,5 wobec 3,7 miesiąca;  $p < 0,0001$ ) i odsetka odpowiedzi obiektywnych (OR, *objective response* — 23% wobec 7%). Schemat ten stanowi ważną opcję leczenia pierwszej linii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki, ponieważ jest zdecydowanie mniej toksyczny od schematu FOLFIRINOX, a pozwala uzyskać równie dobre wyniki, czego przykładem jest przypadek kliniczny opisany w niniejszym artykule.

Chorobą, która bardzo często współlistnieje z rakiem gruczołowym trzustki, jest depresja. Częstość występowania tzw. dużych zaburzeń depresyjnych (MDD, *major depressive disorder*) w raku trzustki opisywana jest w literaturze nawet 7 razy częściej niż w populacji ogólnej [6]. Metaanaliza 6 prospektywnych badań specyficznych dla raka trzustki ocenia, że 43% chorych doświadcza depresji po otrzymaniu diagnozy. Szczególnie niekorzystnym zespołem objawów występujących u części chorych na raka trzustki jest wystąpienie depresji i utraty napędu [7].

W takich wypadkach chorzy rezygnują z podjęcia leczenia, które mogłoby przedłużyć im życie lub znacznie zmniejszyć objawy choroby nowotworowej, gdyż czują się zbyt zmęczeni, aby podjąć wysiłek zgłaszania się na wizyty do ośrodka onkologicznego.

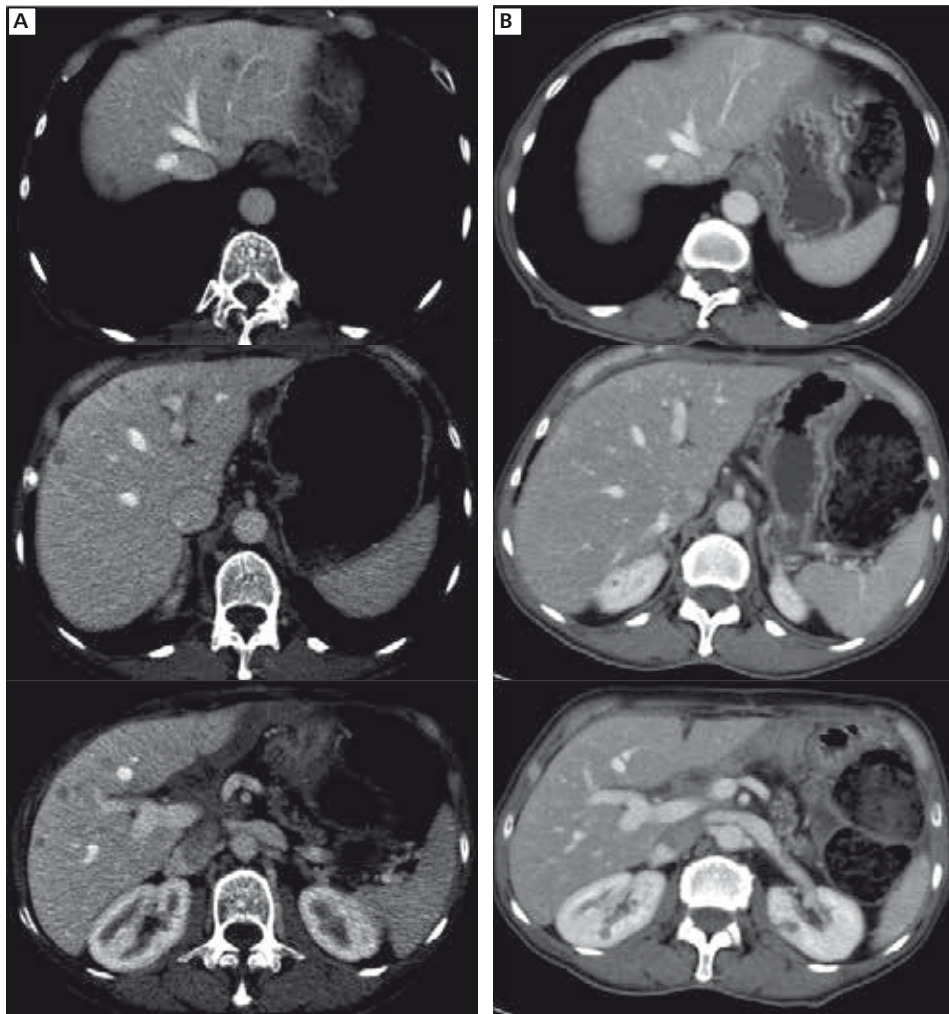
Depresja u chorych na raka trzustki dotyczy najczęściej osób w wieku powyżej 65 lat, niepracujących, i zwykle opisywana jest w ciągu pierwszych 3 miesięcy od leczenia operacyjnego lub u chorych bez możliwości interwencji chirurgicznej [8].

## Opis przypadku

U 64-letniej chorej w dniu 2 stycznia 2017 roku wykonano pankreatoduodenektomię z powodu raka głowy trzustki. W badaniu histopatologicznym ustalono rozpoznanie gruczolakoraka przewodowego trzustki (obecność martwicy, stopień złośliwości G2, wycięcie całkowite, stopień zaawansowania pT2N1, przerzuty w 2 węzłach chłonnych na 10 zbadanych, cechy angioinwazji). Przed operacją wykonano badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy, które nie uwidoczniły przerzutów odległych. Po miesiącu od operacji oceniono stężenia antygenów nowotworowych CA 19-9 i CEA, które wynosiły — odpowiednio — 87,7 j.m./ml i 1,6 ng/ml. Wyniki badań, planowane leczenie uzupełniające i rokowanie zostały omówione z chorą, która zrezygnowała z proponowanego leczenia mimo uzyskania wielu informacji. Nie skorzystała z konsultacji psychoonkologa. Trzy lata przed diagnozą przeżyła epizod depresji związany z nagłą śmiercią córki (brak szczegółowej dokumentacji).

Po 6 miesiącach, za namową rodziny, chora zgłosiła się do onkologa w innym ośrodku. Wykonano ocenę stężenia markerów CA 19-9 i CEA, które wynosiły — odpowiednio — 484,6 j.m./ml i 4,4 ng/ml. Wydano skierowanie na TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Chora wykonała badanie 6 czerwca 2017 roku (ryc. 1A). Na podstawie wyniku TK rozpoznano liczne zmiany przerzutowe w obu płatach wątroby o średnicy do 13 mm. We wnętrzu wątroby przy pniu trzewnym opisano węzeł portokawalny o wymiarach 17 × 9 mm. Wynik porównano do wyniku z 30 grudnia 2016 roku (ryc. 2) i stwierdzono progresję choroby w wątrobie. Wyniki badań morfologii krwi i biochemicznych mieściły się w granicach prawidłowych.

Na rozpoczęcie chemioterapii paliatywnej chora zdecydowała się 5 lipca 2017 roku. Otrzymała nab-paklitaksel w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15. co 28 dni. Po podaniu pierwszej części 1. cyklu odnotowano następujące wartości morfologii krwi: liczba krwinek białych 2,98 G/l, liczba neutrofilii 1,25 G/l, liczba płytek 162 G/l. Podano filgrastim 48 mln j. 1 × 1 podskórnie przez 3 dni. Przed podaniem drugiej części 1. cyklu liczba krwinek białych wynosiła



**Rycina 1.** Wynik badania tomografii komputerowej: **A.** 6 czerwca 2017 r. — liczne ogniska meta w wątrobie; **B.** 3 października 2017 r. — całkowita regresja

21,17 G/l, neutrofile — 17,0 G/l i płytek — 123 G/l. Po podaniu chemioterapii ponownie zastosowano filgrastim 48 mln j.  $1 \times 1$  przez 2 dni w ramach wtórnej profilaktyki neutropenii. Po 1. cyklu nastąpiła utrata włosów. Chora nie zgłaszała nudności i wymiotów ani objawów neurologicznych, a stan sprawności wynosił 0 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Pacjentka skorzystała z konsultacji psychoonkologa i podjęła regularną psychoterapię.

Po 3. cyklu stwierdzono neutropenię w stopniu 4. (liczba neutrofile 0,26 G/l), ECOG 2. Nie zaobserwowano gorączki neutropenicznej. Podano filgrastim 48 mln j.  $1 \times 1$  podskórnie przez 5 dni i odnotowano liczbę leukocytów oraz neutrofile — odpowiednio — 54,55 G/l i 45,91 G/l. Z powodu osłabienia i neutropenii badanie TK wykonano na prośbę chorej dopiero 3 października 2017 roku (po podaniu drugiej części 3. cyklu; ryc. 1B). W wątrobie jedynie w segmencie 8. stwierdzono zmianę



**Rycina 2.** Wynik badania tomografii komputerowej z 30 grudnia 2016 r. — guz głowy trzustki (strzałki), poszerzone drogi żółciowe

resztkową o średnicy 8 mm i opisano prawie całkowitą regresję. Po podaniu drugiej części 4. cyklu stwierdzono trombocytopenię G2 (70 G/l) — podanie chemioterapii odroczone o 7 dni. Badanie morfotyczne krwi przed trzecią częścią 4. cyklu wykazało liczbę płytek 510 G/l. Badanie TK z 4 stycznia 2018 roku wykazało kilka obszarów hipertensyjnych, widocznych jedynie w fazie tętnicznej (prawdopodobnie wskazujących na zaburzenia perfuzji). Według skali RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) 1.1 ustalono całkowitą remisję.

Oznaczone w tym czasie wartości markerów były w normie (CA 19-9 — 7,31 j.m./ml, CEA — 1,24 ng/ml).

Ze względu na wolę chorej i toksyczność hematologiczną zdecydowano o zakończeniu chemioterapii i pozostawieniu chorej pod ścisłą obserwacją. Badanie TK z 15 lutego 2018 roku nie wykazało zmian przerzutowych ani wznowy choroby. Ponowna ocena markerów z 22 marca 2018 roku wykazała wartości CA 19-9 — 7,08 j.m./ml i CEA — 1,52 ng/ml. Badania TK z 13 kwietnia 2018 roku i 13 lipca 2018 roku wykazały utrzymującą się całkowitą remisję. Markery utrzymywały się w normie (CA 19-9 — 6,8 j.m./ml, CEA — 1,48 ng/ml), parametry morfotyczne krwi były prawidłowe. Chora zrezygnowała z psychoterapii w czerwcu 2018 roku. Podjęła pracę zawodową.

Kontrolne badanie TK z 15 listopada 2018 roku wykazało utrzymywanie się całkowitej remisji, podobnie jak ostatnie badanie obrazowe, wykonane 9 listopada 2019 roku. Wartości markerów nowotworowych były prawidłowe.

W 2019 roku chora sporadycznie korzystała z pomocy psychoonkologa. Całkowita remisja zmian przerzutowych w wątrobie utrzymuje się od 24 miesięcy. Czas przeżycia od momentu rozpoznania choroby wynosi 36 miesięcy.

## Dyskusja

Poprawa jakości życia chorych na nowotwory jest dużym wyzwaniem dla lekarzy, wydaje się jednak, że zaburzenia psychiczne są stosunkowo rzadko uwzględniane w wywiadzie dotyczącym choroby. Opisany przypadek, w którym uzyskano całkowitą remisję, jest niewątpliwie sukcesem terapeutycznym, ale dostrzeżenie objawów depresyjnych oraz terapia psychologiczna miały i mają duże znaczenie w całym procesie zdrowienia.

Istnieją dowody na to, że u niektórych chorych objawy zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresja, mogą o kilka lub kilkanaście miesięcy wyprzedzać rozpoznanie raka gruczołowego trzustki [9]. Jednak autorzy cytowanej publikacji są zgodni, że rozpoznanie depresji i lęku nie jest wskazaniem do przeprowadzenia badań obrazowych w kierunku raka trzustki [10].

Uważa się, że u podstaw tak częstego występowania depresji u chorych na raka trzustki może leżeć wzrost stężenia 2,3-dioksygenazy indoloaminy, enzymu w szlaku kinureninowym, który prowadzi do obniżenia stężenia serotoniny i nagromadzenia cytotoksycznych metabolitów w mózgu [11]. Inne doniesienia podkreślają natomiast rolę biomarkerów potencjalnie wspólnych dla raka trzustki i depresji, takich interleukina 6 (IL-6) lub gen *KRAS* [12].

Mutacja genu *KRAS* jest dobrze zwalidowanym czynnikiem stymulującym wzrost komórek raka trzustki. Potwierdzono też istotne znaczenie tego biomarkera w procesach biologicznych, które prowadzą do pojawienia się depresji, szczególnie w populacji chorych powyżej 65. roku życia [12, 13]. U chorej opisanej w niniejszym opracowaniu nie oceniano stężenia IL-6 ani stanu genu *KRAS* z powodu braku zgody na badanie.

## Piśmiennictwo

- Potemski P, Bujko K, Wyrwicz L. Nowotwory układu pokarmowego. In: Krzakowski M (ed.). *Onkologia kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2016; II: 572–642.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2403–2413, doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403, indexed in Pubmed: 9196156.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: 10.1056/NEJMoa1011923, indexed in Pubmed: 21561347.
- Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP*. 2012; 13(5): 497–501, doi: 10.6092/1590-8577/913, indexed in Pubmed: 22964956.
- 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, indexed in Pubmed: 24131140.
- Boyd AD, Riba M. Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5(1): 113–116, doi: 10.6004/jnccn.2007.0012, indexed in Pubmed: 17239331.
- Sato N, Hasegawa Y, Saito A, et al. Association between chronological depressive changes and physical symptoms in postoperative pancreatic cancer patients. *Biopsychosoc Med*. 2018; 12: 13, doi: 10.1186/s13030-018-0132-1, indexed in Pubmed: 30288172.
- Carney CP, Jones L, Woolson RF, et al. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med*. 2003; 65(5): 884–888, doi: 10.1097/01.psy.0000088588.23348.d5, indexed in Pubmed: 14508036.
- Parker G, Brotchie H. Pancreatic cancer and depression: a narrative review. *J Nerv Ment Dis*. 2017; 205(6): 487–490, doi: 10.1097/NMD.0000000000000593, indexed in Pubmed: 28557883.
- Kenner BJ. Early detection of pancreatic cancer: the role of depression and anxiety as a precursor for disease. *Pancreas*. 2018; 47(4): 363–367, doi: 10.1097/MPA.0000000000001024, indexed in Pubmed: 29498966.
- Barnes AF, Yeo TP, Leiby B, et al. Pancreatic cancer-associated depression: a case report and review of the literature. *Pancreas*. 2018; 47(9): 1065–1077, doi: 10.1097/MPA.0000000000001148, indexed in Pubmed: 30199487.
- Zhou Yi, Gu X, Wen F, et al. Association of KRAS gene mutations with depression in older metastatic colorectal cancer patients. *Int Psychogeriatr*. 2016; 28(12): 2019–2028, doi: 10.1017/S1041610216001125, indexed in Pubmed: 27468967.
- Zeitouni D, Pylayeva-Gupta Y, Der CJ, et al. KRAS mutant pancreatic cancer: no lone path to an effective treatment. *Cancers (Basel)*. 2016; 8(4): E45, doi: 10.3390/cancers8040045, indexed in Pubmed: 27096871.