

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají radioterapie a systémové léčby adenokarcinomu pankreatu. Je nutné posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je radikální chirurgická resekce tumoru, která by měla být prováděna pouze ve vybraných centrech specializovaných na operativu nádorů pankreatu. U pacientů se vznikem karcinomu pankreatu před 50. rokem života a u pacientů se suspekci na familiární výskyt je doporučena vstupní genetická konzultace a vyšetření mutace BRCA1 a 2. U všech pacientů je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti, kompenzaci diabetu a nutriční podpoře.

7.1 Resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců. U pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) je režimem první volby mFOLFIRINOX (dle výsledků studie PRODIGE 24/CCTG PA.6), který oproti gemcitabinu prokázal výrazné prodloužení mediánu celkového přežití (medián OS 54,4 vs 34,8 měsíců) a přežití bez známek onemocnění (medián DFS 21,6 vs 12,8 měsíců).¹ U pacientů v horším celkovém stavu zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU).² Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin*.³
- Podle metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné.⁴ Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekci.
- U hraničně resekabilních pacientů lze zvážit podání neoadjuvantní chemoterapie jako alternativu primární operace. Používají se režimy jako u lokálně pokročilého onemocnění.

7.2 Lokálně pokročilý (neresekabilní) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění (2A).
- Studie porovnávající chemoradioterapii se samotnou chemoterapií přináší rozporuplné výsledky.⁵
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progresu po minimálně 3měsíční léčbě iniciační chemoterapií.⁶

7.3 Metastatický karcinom pankreatu

Stadium IV

Paliativní systémová léčba je doporučena u pacientů s výkonnostním stavem PS 0-2 (viz algoritmus).

- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní chemoterapie bezprostředně po potvrzení diagnózy, chemoterapii není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace.
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit. V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii.⁷ Medián OS: 11.1 vs 6.8 měs. HR: 0.57 (95% CI: 0.45-0.73; P < .001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti do věkové hranice 75 let.
- Gemcitabin + nab-paclitaxel (paclitaxel vázaný na albumin) je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-2, KPS ≥ 70%). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii a je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (1).⁸ Medián OS: 8.5 vs 6.7 měs. HR: 0.72 (95% CI: 0.62-0.78; P < .001. Do klinické studie byli zařazováni pacienti bez věkového omezení.
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1).⁹ Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m²/min. (např. dávka 1000 mg/m² i.v. na

100 minut), které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.

- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s hereditárním karcinomem pankreatu (2B).
- Maintenance terapie Olaparibem* je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) s prokázanou germinální mutací BRCA1/2 při absenci progresu po minimálně 16 týdnech iniciální chemoterapie s platinovým derivátem (např. FOLFIRINOX). Olaparib oproti placebu signifikantně prodloužil medián PFS (7,4 vs 3,8 měs., HR 0,53, $p = 0,004$).¹⁰
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovin samotné a je indikován ve druhé linii léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu.¹¹
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčení režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.^{12,13}

Poznámky:

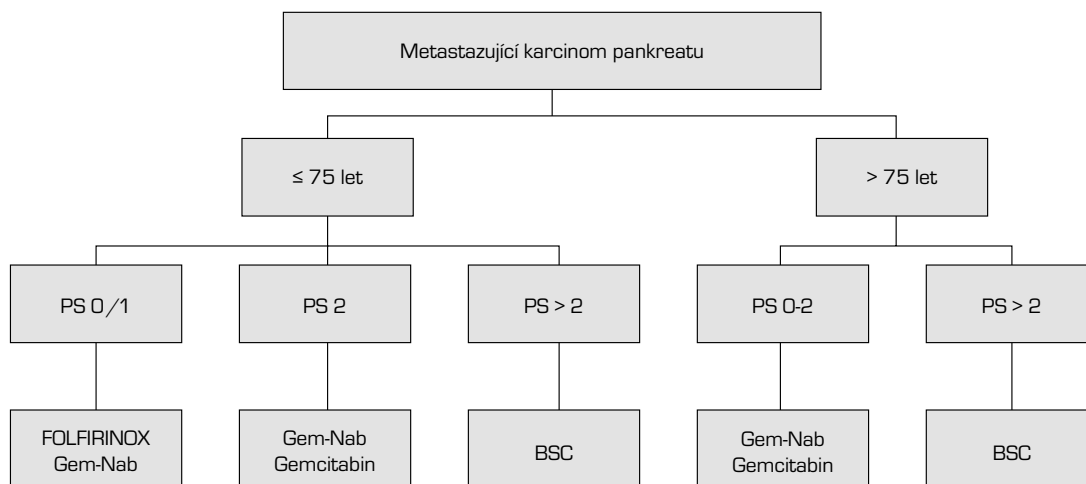
Testování germinálních mutací (minimálně BRCA1/2) před systémovou léčbou lze zvážit u všech nemocných s karcinomem slinivky břišní i bez ohledu na rodinnou zátěž. Testování somatického genového profilu by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu (NTRK fúze, somatické mutace BRCA1/2, mikrosatelitová instabilita/MSI-H).

Vzhledem k stále omezeným terapeutickým možnostem léčby metastazujícího onemocnění je doporučeno:

- při detekci MSI-H zvážit léčbu inhibitory PD-1*,
- při detekci mutací BRCA1/2 (případně dalších DDR genů – např. PALB2) zahájit léčbu chemoterapií na bázi platiny a následně zvážit udržovací terapii PARP inhibitory (olaparibem)*,
- při detekci NTRK fúze zvážit léčbu NTRK inhibitory (entrectinib / larotrectinib)*.

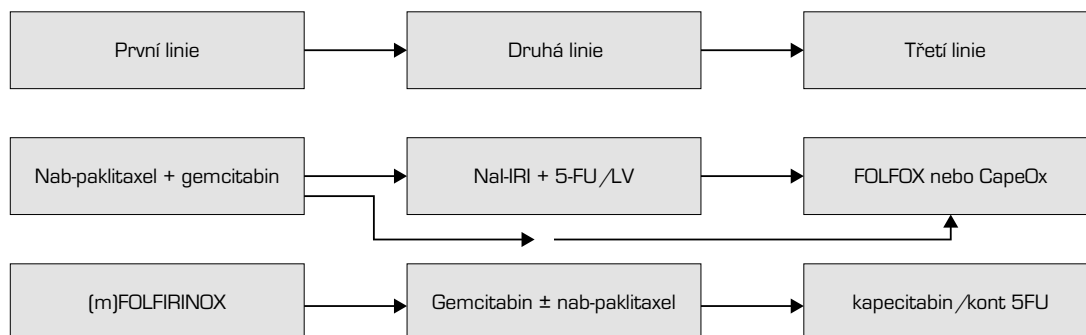
***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2021 rozhodnuto.**

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



Podle Higuera Q, et al. World J Gastroenterol. 2016;22:764-775.

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v dalších liniích:



Vyšetřovací algoritmus při aktivní léčbě metastazujícího onemocnění (mimo klinické studie):

- Hodnocení efektu léčby za 2–3 měsíce od inicializace systémové léčby.
- Kontrastní multifázová MDCT je preferovaná zobrazovací modalita.
- PET/CT není doporučitelná zobrazovací modalita pro sledování.
- CA 19-9 je jediný sérový marker pro hodnocení léčebné odpovědi.

Doporučení pro dispenzarizaci u pacientů po radikální resekci :

- klinické vyšetření + CA 19–9 první 2–3 roky à 3–6 měsíců, následně minimálně 1× ročně
- CT vyšetření na zvážení při symptomech a elevaci CA 19-9

Příklady léčebných schémat

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
gemcitabin + kapecitabin				
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
kapecitabin*	1660	p.o.	21 dnů + 7 dnů pauza	à 4 týdny, 6×
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny, 12×
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	
mFOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	

Paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progresu
nab-paklitaxel + gemcitabin				
gemcitabin	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
nab-paklitaxel (Abraxane)	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i. v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	à 2 týdny
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
OFF				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	8., 22.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 8., 15., 22.	
5-fluorouracil	2000	24 hod. kont. inf.	1., 8., 15., 22.	à 6 týdnů
nal-IRI + 5-FU/LV				
nal-IRI	80	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 30 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
Olaparib maintenance*				
Olaparib	300 mg	p.o. 2x denně		
konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	7 dní v týdnu v průběhu RT	

*** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2021 rozhodnuto.**

Literatura:

1. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLF-IRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. ASCO 2018 (Abstract No. LBA4001)
2. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 297 (3): 267-77, 2007.
3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jan 24. pii: S0140-6736(16)32409-6.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 (12): 1200-10, 2004.
5. Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO phase III trial. Cancer Radiother 2011; 15: 182–191.
6. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. Ann Surg Oncol 2019, 26: 109–117.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1817-25.
8. Von Hoff D, Ervin T, Arena F, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369(18): 1691-1703, 2013.
9. Burris HA 3rd, 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): 2403-13
10. Golan T, Hammel P, Reni M., et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019; 381:317-327
11. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387:545-557.
12. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681
13. Oettle H, Riess H., Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONCO-003 trial. J Clin Oncol 2014;32(23):2423-29