

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají především systémové léčby adenokarcinomu pankreatu (PDAC), okrajově jsou zmíněny i možnosti radioterapie a léčby chirurgické. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je radikální chirurgická resekce tumoru, která by měla být prováděna pouze ve vybraných centrech specializovaných na operativu nádorů pankreatu. Zejména u nemetastatických pacientů je nutné posouzení resekability a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**.

Primární resekce je indikována u pacientů s iniciálně resekabilním onemocněním (cca 10–15 % všech PDAC), přičemž definice resekability není zcela jednotná a vychází především ze vztahu nádoru k anatomicky blízkým cévním strukturám (vena portae a vena mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a arteria hepatica communis). Mezi základní typy radikálních operačních výkonů patří u nádorů hlavy pankreatu hemipankreatoduodenektomie (HPDE nebo PDE) podle Whipplea, u nádorů těla a kaudy pankreatu tzv. radikální antegrádní modulární pankreatosplenektomie (RAMPS) a u pokročilejších nádorů pak totální pankreatektomie s lymfadenektomií a splenektomií (po které dochází ke kompletní endokrinní i exokrinní insuficienci pankreatu s rozvojem obtížně zvladatelného diabetu mellitu). RAMPS i totální pankreatektomie zahrnují splenektomii s nutností následné vakcinace proti obvyklým patogenům.

U všech pacientů je doporučena vstupní genetická konzultace a vyšetření mutace BRCA1 a 2. Testování somatického genomového profilu by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu u pokročilého onemocnění (NTRK fúze, somatické mutace BRCA1/2, mikro-satelitová instabilita/MSI-H, případně další). U všech pacientů je rovněž nutné věnovat zvýšenou pozornost podpurné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti, kompenzaci diabetu a nutriční podpoře.

7.1 Resekabilní a hraničně 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). U pacientů v horším celkovém stavu zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU). Další možností adjuvantní léčby je kombinace gemcitabin plus kapecitabin.
- 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. Pooperační chemoradioterapii je možné indikovat u R1 resekcí.
- U hraničně resekabilních pacientů je doporučeno 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.
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progresu po minimálně 3měsíční léčbě iniciální chemoterapií.

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.

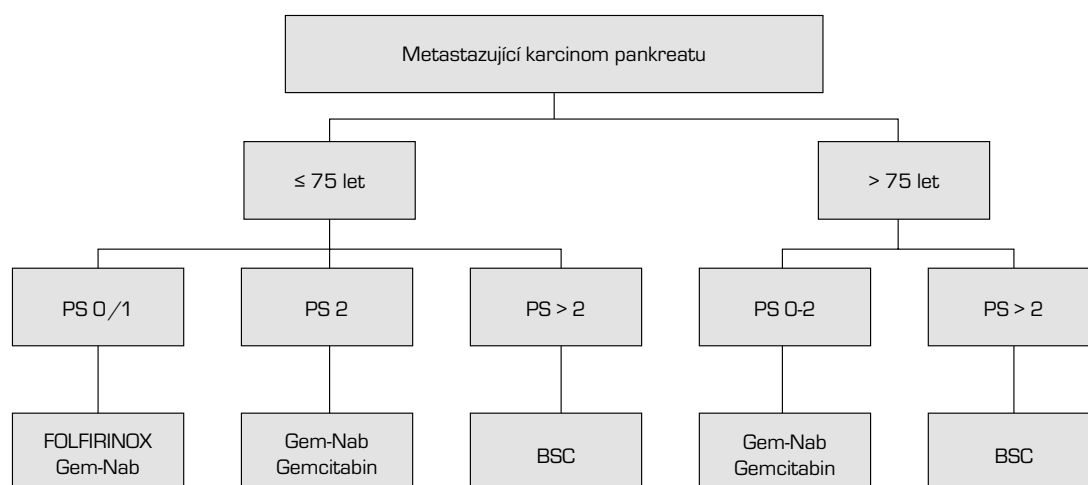
- Je doloženo prodloužení mediánu OS a QOL u nemocných PS 0-2.
- FOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX signifikantně prodlužuje přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii. Medián OS: 11,1 vs 6,8 měs. HR: 0,57 (95% CI: 0,45-0,73; P < 0,001. 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). Medián OS: 8,5 vs 6,7 měs. HR: 0,72 (95% CI: 0,62-0,78; P < 0,001. 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). Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m²/min. (např. dávka 1000mg/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 iniciační 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).
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan – přípravek ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovorin samotné a je indikován ve druhé linii léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu.
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.

Poznámky:

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

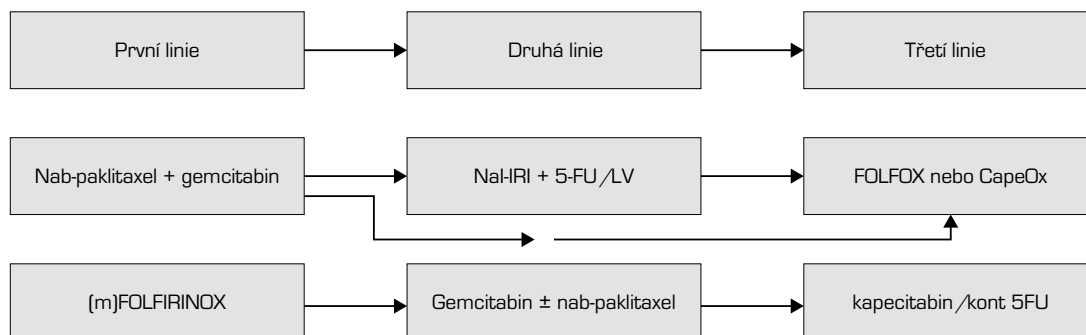
- při detekci MSI-H zvážit léčbu **inhibitory PD-1**,
- při detekci mutací BRCA1/2 (případně dalších DDR genů – např. PALB2) zahájit léčbu chemoterapií na bázi platiny a následně zvážit udržovací terapii PARP inhibitory (**olaparibem**),
- při detekci NTRK fúze zvážit léčbu NTRK inhibitory (**entrectinib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

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 dní + 7 dní 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/m ²)	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				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 (100) 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				
oxaliplatin	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
naI-IRI + 5-FU/LV				
naI-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. 2× denně		
konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	7 dní v týdnu v průběhu RT	

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2022 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. Isaji S, Mizuno S, Windsor AJ et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol* 2018 Jan;18(1):2-11
2. 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)
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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
12. 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.
13. 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
14. 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