

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. Před zahájením onkologické léčby musí být proveden staging onemocnění. 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 všech pacientů s lokalizovaným (nemetastatickým) karcinomem pankreatu je nutné posouzení strategie léčby v prostředí multidisciplinárního týmu (MDT).**

Primární resekce je indikována u pacientů s iniciálně resekovatelným onemocněním, přičemž definice resekovability vychází především ze vztahu nádoru k vena portae, vena mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a arteria hepatica communis, zohledněna by měla být i hodnota CA 19-9 a celkový stav pacienta. Mezi základní typy radikálních operačních výkonů patří u nádorů hlavy pankreatu hemipankreatoduodenektomie (HPDE nebo PDE), u nádorů těla a kaudy pankreatu levostranná/distální 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). Po splenektomii je vhodná následná vakcinace proti obvyklým patogenům.

U všech pacientů je doporučena vstupní genetická konzultace a vyšetření známých hereditárních syndromů. Testování somatického genového profilu by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu, zejména u pokročilého onemocnění a v případě KRAS wild type tumorů (*somatické mutace BRCA1/2, MSI-H, NTRK fúze, 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 resekovatelný karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie (CHT) 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 nebo ve věku nad 75 let zůstává standardem gemcitabin v monoterapii, případně režim gemcitabin + kapecitabin.
- Podle metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie (CHRT) nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné. Pooperační CHRT je možné indikovat po R1 resekci (zejména u pacientů kteří nesnesou mFOLFIRINOX).
- U hraničně resekovatelných pacientů je doporučeno podání indukční CHT případně CHRT jako alternativy primární operace. Používají se režimy mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel jako u metastatického onemocnění.

Pozn.: nab-paklitaxel má úhradu pouze u metastatického PDAC

7.2 Lokálně pokročilý (neresekovatelný) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní CHT režimy mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel jako u metastatického onemocnění.
- Studie porovnávající CHRT se samotnou CHT přináší rozporuplné výsledky.
- Ke zvážení je podání CHRT případně stereotaktické radioterapie u vybraných pacientů bez progresu po minimálně 3měsíční léčbě iniciační CHT.

Pozn.: nab-paklitaxel má úhradu pouze u metastatického PDAC

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 CHT bezprostředně po potvrzení diagnózy, CHT není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace. Nicméně v případě, kdy se bioptická verifikace karcinomu 2× po sobě nezdaří, ale klinický nález, nález na CT a hladina nádorového markeru CA 19-9 odpovídají diagnóze PDAC, není dle recentních ESMO guidelines další biopsie indikována a je možné začít s onkologickou léčbou.
- FOLFIRINOX případně mFOLFIRINOX je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0–1), mladších 75 let, s normální hodnotou bilirubinu a bez limitujících komorbidit (1, 2). 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).
- **NALIRIFOX** (pegylovaný lipozomální irinotekan v kombinaci s 5-FU, leukovorinem a oxaliplatinou) je terapií volby v první linii léčby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) (1,2). V klinické studii režim NALIRIFOX signifikantně prodloužil přežití oproti režimu gemcitabin + nab-paclitaxel. Medián OS 11,1 vs 9,2 měs. HR: 0,83 (95 % CI: 0,70-0,99; p = 0,04). Do klinické studie byli zařazováni pacienti bez věkového omezení, 28 % pacientů bylo starších 70 let.
- Gemcitabin + nab-paclitaxel je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0–2). Kombinace signifikantně prodlužuje přežití oproti gemcitabinu v monoterapii (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).
- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s patogenními mutacemi v genech homologní rekombinace – především *BRCA 1 a 2*.
- 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) (1).
- Nali-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan) v kombinaci s 5-FU a leukovorinem prokázal benefit v přežití oproti chemoterapii 5-FU/leukovorin samotné a je indikován ve druhé a dalších liniích léčby při progresi po terapii založené na gemcitabinu. Medián OS: 6,1 vs 4,2 měs., HR 0,67 (95 % CI: 0,49-0,92; p=0,012).
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s kontinuálním 5-FU (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a naopak gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.
- Ve třetí a případně v dalších liniích léčby lze použít režim FOLFOX, Nali-IRI + 5-FU / LV, kapecitabin nebo kontinuální 5-FU v závislosti na předléčenosti pacienta. Tato léčba nemá oporu v datech z randomizovaných klinických studií a může být zvážena v individuálních případech dle předchozího biologického chování nádoru a u pacientů v dobrém celkovém stavu.

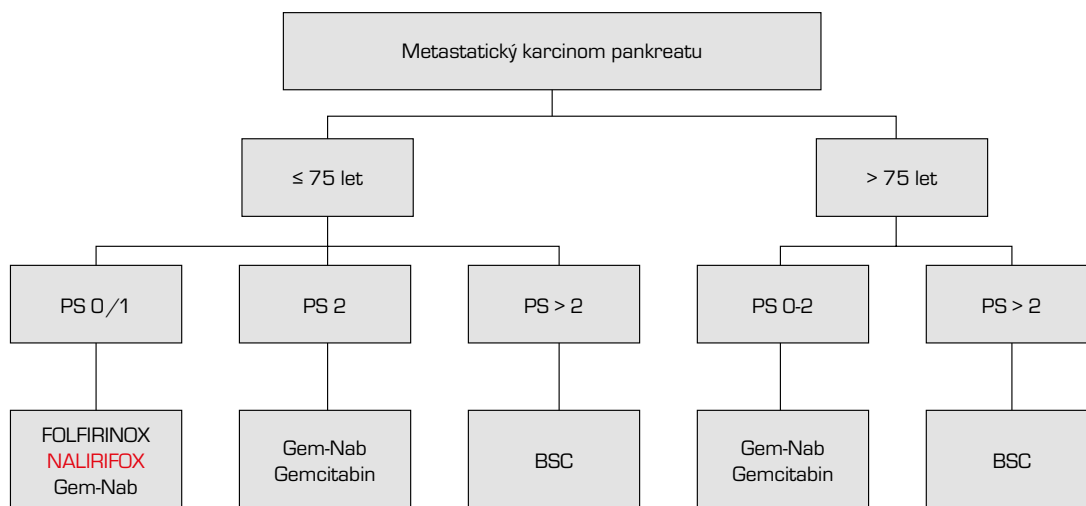
Poznámky:

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

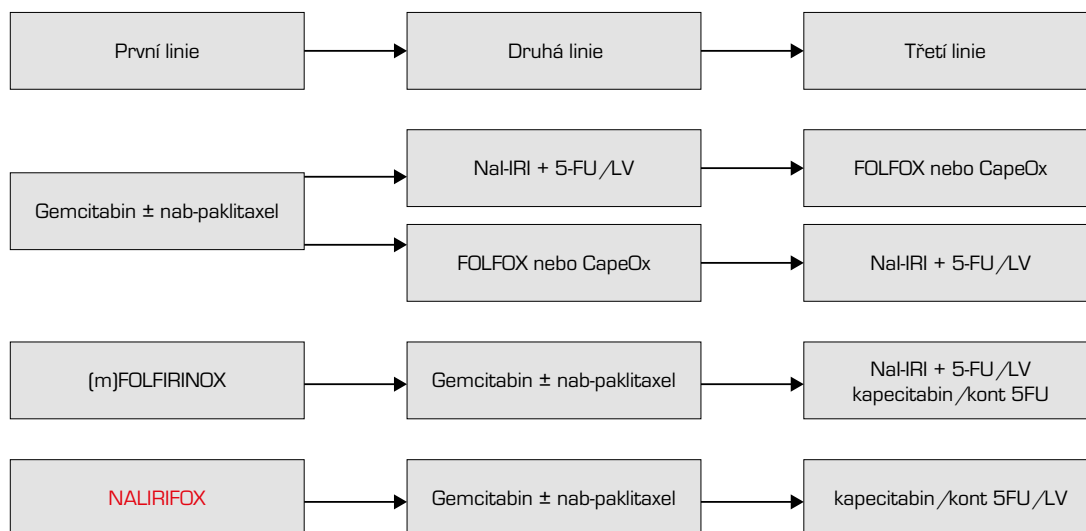
- při detekci MSI-H zahájit léčbu inhibitory PD-1
- při detekci mutací *BRCA1/2* (případně dalších DDR genů – např. *PALB2*) zahájit léčbu chemoterapií na bázi platiny a následně zvážit u germinálních mutací *BRCA 1/2* udržovací terapii PARP inhibitory (**olaparibem**)
- při detekci *NTRK* fúze zvážit léčbu *NTRK* inhibitory (**entrectinib/larotrectinib**)
- při detekci *BRAF* mutace zvážit léčbu *BRAF/MEK* inhibitory (**encorafenib + binimetinib**)
- při detekci *KRAS G12C* mutace zvážit léčbu *KRAS G12C* inhibitory (**sotorasib**)
- při detekci *HER2* amplifikace zvážit léčbu anti-*HER2* (**trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtecan**)
- při detekci *FGFR2* fúze zvážit léčbu *FGFR2* inhibitory (**pemigatinib**)
- při detekci *NRG1* fúze zvážit léčbu **zenocutuzumabem**
- při detekci *ALK* fúze zvážit léčbu *ALK* inhibitory (**crizotinib, alectinib**)
- při detekci *RET* fúze zvážit léčbu inhibitory *RET* (**selpercatinib, pralsetinib**)

Indikace NGS testování i cílené léčby by se měly opírat o doporučení molekulárního tumor boardu (MTB) příslušného onkologického centra.

Algoritmus léčby metastatického onemocnění v první linii



Algoritmus léčby metastatického onemocnění v dalších liniích:



Pacienti vhodní k posouzení multidisciplinárním týmem (MDT):

- všichni pacienti s lokalizovaným (nemetastatickým) karcinomem pankreatu

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 preferovanou zobrazovací modalitou.
- 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

Neoadjuvantní (indukční) chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mFOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
nab-paklitaxel + gemcitabin				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 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×
mFOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny

Paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
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.	à 2 týdny
mFOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
NALIRIFOX				
Nal-IRI	50	i.v. inf. 90 min.	1.	
oxaliplatina	60	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min.	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 min. infuze	1., 8., 15.	
FU/leukovorin kontinuální				
leukovorin	400	i. v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 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.	à 2 týdny
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	70	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.	5 dní v týdnu v průběhu RT	
nebo				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	5 dní v týdnu v průběhu RT	
nebo				
gemcitabin	300	i.v. inf. 30 min.	1× týdně v průběhu RT	

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1.3.2025 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Literatura:

1. Conrory T, Pfeiffer P, Vilgrain V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):987-1002
2. Tempero MA et al. NCCN Guidelines Version 1.2025 Pancreatic Adenocarcinoma, dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf