

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, přičemž definice resekability 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 včetně mutace *BRCA1* a *2*. 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 (*NTRK* fúze, somatické mutace *BRCA1/2*, *MSI-H*, případně další). U všech pacientů je rovněž nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné 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 (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 u R1 resekcí.
- U hraničně resekabilních 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 (neresekabilní) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní CHT režimy mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel jako u metastatického onemocnění (2A).
- 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 iniciální 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).

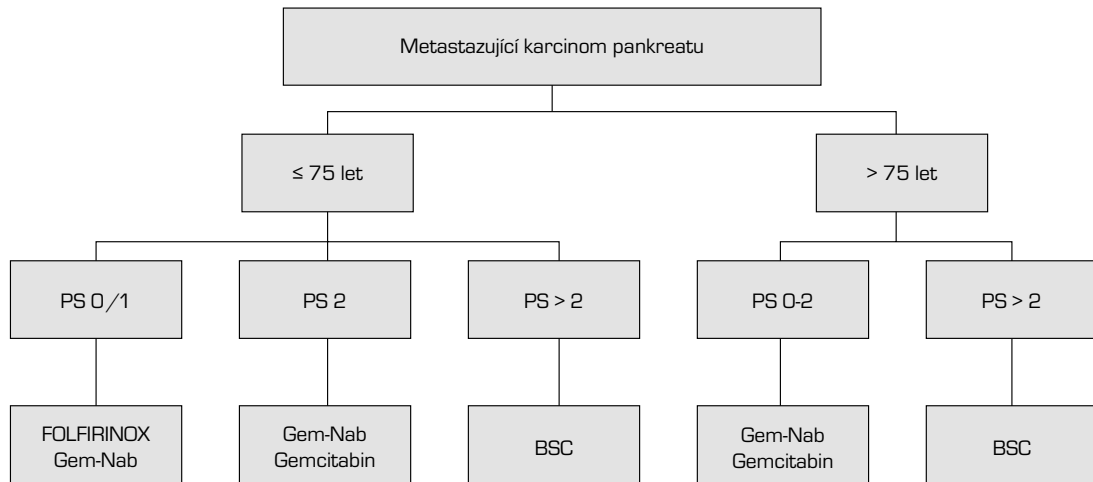
- U nemocných PS 0-2 je vhodné zahájení paliativní CHT bezprostředně po potvrzení diagnózy, CHT není možné zahájit bez histologické, ev. cytologické verifikace. Nicméně v případě, kdy se bioptická verifikace karcinomu 2× po sobě nezdaří, ale klinický nález, nález na CT a hladina nádorového markeru CA 19-9 odpovídají diagnóze PDAC, není dle recentních ESMO guidelines další biopsie indikována a je možné začít s onkologickou léčbou.
- 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), mladších 75 let, s normální hodnotou bilirubinu 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).
- Gemcitabin + nab-paklitaxel (paklitaxel vázaný na albumin) 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* (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 placebo signifikantně prodloužil medián PFS (7,4 vs 3,8 měs., HR 0,53, p = 0,004).
- 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 linii 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-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.

Poznámky:

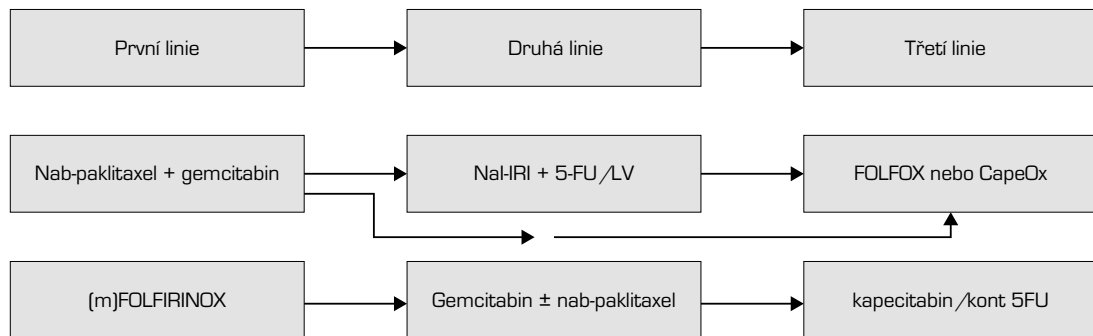
Vzhledem k stále omezeným terapeutickým možnostem léčby metastazujícího onemocnění je doporučeno:

- 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**).
- při detekci *BRAF* mutace zvážit léčbu BRAF/MEK inhibitory
- při detekci *KRAS G12C* mutace zvážit léčbu KRAS G12C inhibitory (sotorasib)

Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění v první linii



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 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				
oxaliplatin	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, 6x
gemcitabin + kapecitabin				
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny, 6x
kapecitabin	1660	p.o.	21 dní + 7 dní pauza	à 4 týdny, 6x
mFOLFIRINOX				
oxaliplatin	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				
oxaliplatin	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

	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
gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny, do progresse
nab-paklitaxel + gemcitabin				
nab-paklitaxel	125	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	
FU/FA 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 1.3.2024 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 1.2024 Pancreatic Adenocarcinoma, dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf