



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Karcinom slinivky břišní

STRANA PROCEDURY:
1/7

1. Epidemiologie:

Karcinom slinivky břišní je celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a Česká republika je druhou zemí s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. Incidence karcinomu pankreatu v posledních 20-30 letech kontinuálně narůstá. Mortalita těsně kopíruje incidenci. V r. 2017 bylo v České republice diagnostikováno 2220 nových případů, 1931 pacientů v důsledku tohoto onemocnění ve stejném roce zemřelo.

Zhoubné nádory pankreatu - Incidence a mortalita v České republice (2017)

ZN slinivky břišní		MUŽI		ŽENY		CELKEM	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C25	incidence	1143	21,95	1077	20,01	2220	20,96
	mortalita	1002	19,24	929	17,26	1931	18,23

2. Etiologie:

Většina případů karcinomu pankreatu se vyskytuje sporadicky. U části pacientů se na vzniku nádorů pankreatu podílí známé hereditární syndromy jako např. mutace genů BRCA 2, BRCA 1, Peutz- Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza a další. Vyšší riziko je popisováno rovněž u hereditární pankreatitidy. Typickým rizikovým faktorem je chronická pankreatitida, diskutuje se role diabetu mellitu, který může v některých případech karcinom pankreatu vyvolat, v jiných případech je naopak nádorem pankreatu vyvolán sám. Mezi typické zevní rizikové faktory patří kouření, abusus alkoholu a obezita, zvažuje se role nízké hladiny vitamínu D.

3. Histologie:

- duktální karcinom (90% všech případů)
- karcinom z acinárních buněk
- papilární karcinom
- adenosquamosní karcinom
- nediferencovaný karcinom
- mucinosní karcinom
- karcinom z velkých buněk
- karcinom z malých buněk
- cystadenokarcinom
- neklasifikovaný karcinom
- pancreatoblastom
- papilárně-cystický karcinom (s nižším maligním potenciálem, může být léčen pouze chirurgicky bez doplňující léčby)

4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko - léčebný plán:

Ošetřující lékař

Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD.
Platnost od: 16.4 2018
Datum aktualizace: 16. 4. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.

Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.3.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Karcinom slinivky břišní

STRANA PROCEDURY:
2/7

5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Obligatorní vyšetření:

- CT
- USG
- endoskopická ultrasonografie
- angiografie a MRI
- RTG srdce a plic ev. CT plic
- nádorové markéry: Ca 19-9

Fakultativní vyšetření:

- explorativní laparotomie
- ERCP
- laparoskopie
- PET/CT
-

6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Od 1. 1. 2018 vešla v účinnost česká verze TNM klasifikace zhoubných novotvarů - 8. vydání
v elektronické podobě dostupné na:

https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/TNM_8_Prezentace_Klasifikace_zhoubnych_novotvaru.pdf

Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 8. vydání)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

7. Léčba dle klinického stadia:

Resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

Radikální resekce pankreatu - operační výkon dle lokalizace operační


Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD.
Platnost od: 16.4 2018
Datum aktualizace: 16. 4. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek
PhD.

Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.3.

 Masarykův onkologický ústav		Standard	
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Karcinom slinivky břišní	STRANA PROCEDURY: 3/7	
<p>výkony:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Whippleova operace (hemipankreatoduodenektomie) s resekci nebo bez resekce vena mesenterica superior • Totální pankreatectomie - u nádorů zasahujících do těla pankreatu • Distální pankreatectomie (resekce levé poloviny pankreatu) • 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 prezentované na ASCO 2018), 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, případně režim 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (preferována je kontinuální aplikace 5-FU). Další možnosti 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. • U hraničně resekovatelných nálezů je indikováno podání neoadjuvantní chemoterapie jako alternativa primární operace. Používají se režimy jako u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění. <p>Lokálně pokročilý (neresekovatelný) karcinom pankreatu Stadium III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění. • Studie srovnávající chemoradioterapii se samotnou chemoterapií přináší rozporuplné výsledky. • Ke zvážení je podání chemoradioterapie u pacientů bez progresu po iniciační chemoterapii (2-6 seriích). <p>Metastatický karcinom pankreatu</p> <p>Stadium IV</p> <p>Paliativní systémová léčba je doporučena u pacientů s výkonnostním stavem 0-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. Median OS: 11,1 vs 6,8 měs. Do klinické studie byli zařazováni pacienti do věkové hranice 75 let. • Gemcitabin + nab-paklitaxel (paklitaxel 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. Median OS: 8,5 vs 6,7 měs. 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. Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10mg/m²/min. 			
Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD. Platnost od: 16.4 2018 Datum aktualizace: 16. 4. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.	Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.3.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Karcinom slinivky břišní

STRANA PROCEDURY:
4/7

(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.
- 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 léčení režimem s gemcitabinem a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v první linii režimem s 5-fluorouracilem.

8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitiny léčby u každého podílejícího se oboru:

Jednotliví členové multioborového týmu v souladu se svou specializací v oboru.

9. Chemoterapeutické režimy:

Adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu	
Gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min (FDR 100 min)	1., 8., 15.		
Gemcitabin	1000	i.v. 30 min	1., 8., 15.	a 4 týdny, 6x	
Kapicitabin	1660	p.o.	21 dnů + 7 dní pauza		
FU/FA kontinuální					
Leukovorin	400	i.v. inf. 120	1.		
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	a 2 týdny, 12x	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont.	1.		
mFOLFIRINOX					
Oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.		
Irinotekan	150	i.v. inf. 90 min.	1.	a 2 týdny	
Leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.		
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.		
Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD. Platnost od: 16.4 2018 Datum aktualizace: 16. 4. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.		Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA Vedoucí multioborového týmu		Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.3.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Karcinom slinivky břišní

STRANA PROCEDURY:
5/7

Paliativní chemoterapie

FOLFIRINOX	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
Irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
Leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	a 2 týdny
5-Fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-Fluorouracil	2400	46 hod. kont. Inf.	1.	

NAB-PAKLITAXEL + GEMCITABIN	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Nab-Paklitaxel	125	30 min. inf.	1., 8., 15	
Gemcitabin	1000	30 (100) min. inf.	1., 8., 15.	a 4 týdnů
FU/FA KONTINUÁLNÍ				
Leukovorin	400	i. v. inf. 120 min.		
5-Fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	a 2 týdny
5-Fluorouracil	400	46 hod. kont. inf.		
mFOLFOX6				
Oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
Leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	a 2 týdny
5-Fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-Fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	
OFF				
Oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	8., 22.	
Leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 8., 15., 22.	a 6 týdnů
5-Fluorouracil	2000	24 hod. kont. inf.	1., 8., 15., 22.	
NAL-IRI + 5-FU/LV				
NAL-IRI	80	i.v. inf. 90 min	1.	a 2 týdny

Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD.
Platnost od: 16.4 2018
Datum aktualizace: 16. 4. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.

Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.3.



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Karcinom slinivky břišní

STRANA PROCEDURY:
6/7

Leukovorin	400	i.v. inf. 30min
5-Fluorouracil	2400	46 hod. kont.inf.
Kont. S radioterapi s 5-fluorouracilem	250	24 hod. kont. i.v .inf.

GEMCITABIN V MONOTERAPII

Gemcitabin do progrese	1000	30 (100) min. infuze	1., 8., 15.	a 4 týdny do progrese
-----------------------------------	------	-------------------------	-------------	--------------------------

10. Doporučení sledování:

Po radikální resekci a ukončené adjuvantní léčbě:

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

11. Stanovení odpovědné osoby za sledování: Klinický onkolog

12. Literatura:


- Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GIPRODIGE 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)
- 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.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. [Epub ahead of print].
- 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.
- 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 2000-2001FFCD/SFRO phase III trial. Cancer Radiother 2011; 15:182-191.
- Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-331.
- 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.

Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD.
Platnost od: 16.4 2018
Datum aktualizace: 16. 4. 2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.

Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.3.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Karcinom slinivky břišní	STRANA PROCEDURY: 7/7	
<ul style="list-style-type: none">• 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.• 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.• Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcit- abine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387:545-557.• 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.• 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.			
Vypracoval: MUDr. Petr Karásek PhD. Platnost od: 16.4 2018 Datum aktualizace: 16. 4. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Petr Karásek PhD.		Schválil: doc. MUDr. Igor Kiss PhD. MBA Vedoucí multioborového týmu	Pořadové číslo: NLPP 3.3. Poznámka: