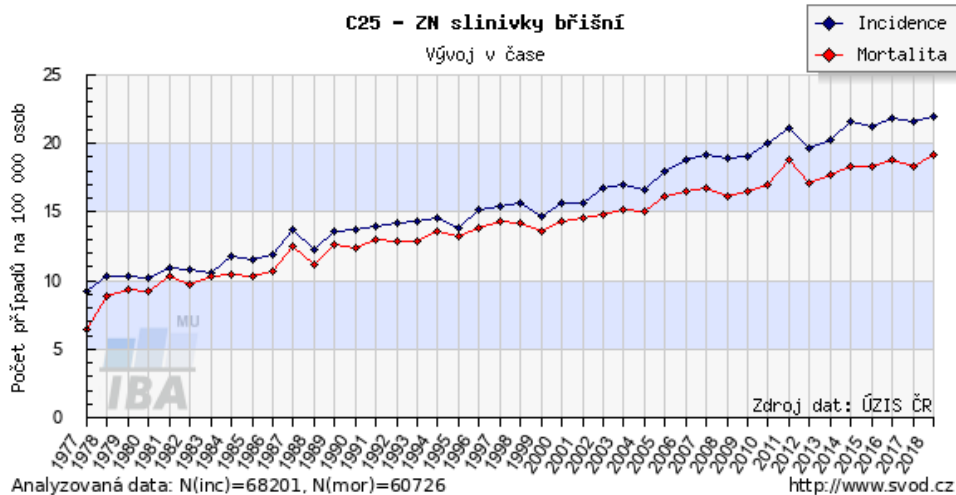


1 Epidemiologie:

Karcinom pankreatu (KP) patří k nejpálčivějším problémům současné onkologie. Jedná se o nádor rezistentní k léčbě, jehož incidence i mortalita neustále narůstají a průměrné 5leté přežití se pohybuje mezi 6–9 %. V současné době představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění ve vyspělých zemích a dle predikcí se v nadcházejících letech předpokládá posun na místo druhé, hned za nádory plic. Nejčastější výskyt se udává ve věku 55–85 let (82 % případů), resp. 65-79 let (50 % případů). Muži jsou postiženi stejně často jako ženy. V ČR bylo v roce 2018 diagnostikováno 2332 nových případů KP a 2040 pacientů v důsledku tohoto onemocnění ve stejném roce zemřelo – viz data z www.svod.cz:



2 Etiologie:

Komplexní přehled o negenetických rizikových faktorech KP poskytuje review 117 sdružených analýz a metaanalýz zahrnujících tisíce pacientů. Vysoké riziko (RR $\geq 2,0$) je popisováno u **chronické pankreatitidy** a **idiopatické trombózy**. Střední riziko (RR 1,5-1,9) je udáváno u **kuřáků** a **diabetiků** (zejména dlouhodobých). Mírně zvýšené riziko v rozsahu RR 1,1-1,4 bylo identifikováno u osob **obézních**, osob s **hepatitidou B nebo C**, osob s **krevní skupinou jinou než 0**, osob s anamnézou **infekce Helicobacter pylori**, osob **po gastrektomii a cholecystektomii** a dále u **alkoholiků** a osob s **vyšší spotřebou červeného masa a/nebo cukrů**. Vliv konzumace kávy a čaje na riziko vzniku KP nebyl prokázán. Rovněž kyselina acetylsalicylová a ostatní nesteroidní antirevmatika zde na rozdíl od ostatních diagnóz protektivní efekt postrádají. Mírný ochranný faktor (RR 0,5-0,9) má vyšší konzumace ovoce, zeleniny, kyseliny listové, fyzická aktivita a dlouhodobé podávání metforminu.

Přibližně **10 % pacientů** s karcinomem pankreatu má jednoho nebo více příbuzných prvního stupně (rodiče, sourozenci a děti) s tímto onemocněním. Jen u cca 20 % z nich je však diagnostikován některý ze známých hereditárních nádorových syndromů, ve zbylých 80 % případů zůstává konkrétní příčina na úrovni genů stále neznámá (používá se termín „famiální karcinom slinivky břišní“). Obecně lze říci, že celoživotní riziko vzniku nádoru pankreatu je u osob s jedním prvostupňovým příbuzným s KP cca 2 %, u dvou prvostupňových příbuzných narůstá na 8-12 % a u třech a více prvostupňových příbuzných je pak celoživotní riziko vzniku KP udáváno až kolem 40 %.

Mezi známé genetické syndromy spojované s karcinomem pankreatu řadíme především:

- **Peutz-Jeghersův syndrom** (hamartomatózní polypy zažívacího traktu a mukokutánní pigmentace, příčinou je mutace genu STK11/LKB1, riziko vzniku KP až 36 %),
- **Syndrom familiárního melanomu** (FAMMM, mnohočetné atypické névy na trupu a končetinách s lymfocytární infiltrací a fibroplázií, příčinou jsou mutace v genu CDKN2A, celoživotní riziko KP je cca 17 %)
- **Hereditární predispozice ke karcinomu prsu a ovária** (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC, příčinou jsou mutace v genech BRCA1/2, PALB2, případně ATM); nosiči mutace v genu BRCA2 mají riziko zvýšené 3,5–10x, nosiči mutace v genu BRCA1 pak 2,5x, častější výskyt KP je popisován i u nosičů mutací v genu PALB2)
- **Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom** (Lynchův syndrom, příčinou jsou mutace v genech mismatch repair systému /MMR/, riziko zvýšené cca 5x)
- **Familiární adenomatozní polypóza** (FAP) – příčinou je mutace v genu APC

- **Hereditární pankreatitida** – příčinou je mutace v genu PRSS1 – celoživotní riziko až 40 %
- **syndrom Li-Fraumeni** (mutace TP53) ataxia telangiectasia a další

U osob s vysokým rizikem KP (viz tab. č. 1.) je indikován screening, doporučenou metodou je endoskopická ultrasonografie a magnetická rezonance (případně MRCP). Podmínkou k zařazení do screeningu je schopnost pacienta podstoupit radikální kurativní operaci nádoru slinivky.

Tab. č. 1. Osoby s vysokým rizikem vzniku adenokarcinomu pankreatu:

(dle doporučení expertního panelu Masarykova onkologického ústavu pro screening KP z února 2021)

A.	S chronickým onemocněním slinivky v rámci cystické fibrózy, chronické pankreatitidy (zvýšené riziko 5-10x)
B.	Se známou dědičnou predispozicí k nádorovým onemocněním:
	<u>1/ Osoby s potvrzenou diagnózou (zvýšené riziko více než 10x):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Peutz-Jeghersova syndromu (mutace STK11) - Syndromu familiárního melanomu (mutace CDKN2A)
	<u>2/ Osoby s potvrzenou diagnózou dědičných syndromů a karcinomem slinivky u příbuzných I./II. stupně (zvýšené riziko 5–10x):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Lynchův syndrom (mutace MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2) - HBOC (mutace BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM) - Familiární adenomatózní polypóza (mutace APC) - Li-Fraumeniho syndrom (mutace TP53)
C.	S pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu slinivky bez prokázaného dědičného syndromu
	<ul style="list-style-type: none"> - karcinom slinivky u nejméně dvou příbuzných I. nebo II. stupně ve stejné linii, alespoň jeden je přímý příbuzný vyšetřované osoby a alespoň jeden s výskytem karcinomu pankreatu do 65 let věku.

3 Histologie (maligní non-neuroendokrinní nádory pankreatu):

Více než **90 %** tvoří **duktální karcinom** s mnoha subtypy (mucinózní, medulární, hepatoidní, adenoskvamózní, mikropapilární, signet ring cells, sarkomatoidní a anaplastický).

Ostatní typy jsou vzácné (vyskytují se v řádech jednotek procent):

- acinární karcinom (včetně smíšených s NETy)
- serózní cystadenokarcinom
- pankreatoblastom (převážně u dětí)
- solidně pseudopapilární neoplázie
- intraduktální papilární neoplázie - mucinózní, onkocytární a tubulopapilární (low grade dysplázie, high grade dysplázie a invazivní karcinom)
- mucinózní cystické neoplázie (low grade dysplázie, high grade dysplázie a invazivní karcinom)

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí):

Za klinickou onkologii:

MUDr. Radim Němeček, Ph.D. .

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

MUDr. Petr Karásek, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

MUDr. Beatrice Bencsiková, Ph.D.

Za onkochirurgii:

Doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

MUDr. Lukáš Sirotek

MUDr. Filip Sládek

Za radiační onkologii:

MUDr. Eva Dvořáková

MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

Za radiodiagnostiku:

MUDr. Jan Křístek, Ph.D.

MUDr. Miloš Pacal

MUDr. Petr Opletal

MUDr. Jiří Vašina (nukleární medicína)

Za gastroenterologii:

Doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.

5 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Anamnézu zaměřit na rizikové faktory (chron. pankreatitida, diabetes mellitus, kouření, alkohol, výskyt nádorů pankreatu v rodině...).

Laboratorní vyšetření: krevní obraz, koagulace, kompletní biochemie včetně **AMS a LPS**.

Nádorový marker CA 19-9 je důležitý pro sledování dynamiky onemocnění. CAVE - hodnota může být zvýšená i u nemocných s pankreatitidou, biliární obstrukcí nebo iritací žlučových cest, z nádorových onemocnění pak bývá detekován i u karcinomů žlučových cest a u kolorektálního karcinomu.

Zobrazovací metody

K diagnostice nádorů pankreatu využíváme kombinaci více metod k určení lokálního rozsahu nádoru, posouzení resekability a k potvrzení / vyloučení vzdálených metastáz.

Transabdominální ultrasonografie je prvním vyšetřením, které může odhalit nádorové postižení slinivky, dilataci žlučových cest a přítomnost jaterních metastáz či ascitu.

Spirální CT s kontrastem je zásadním vyšetřením, které popisuje vztah nádoru k okolním cévním strukturám (*v. portae*, *v. mesenterica superior*, *a. mesenterica superior*) a k okolním tkáním. Potvrzuje dilataci žlučových cest a pankreatického vývodu a přítomnost zvětšených lymfatických uzlin. S pomocí CT je nádor detekován v 95 % případů. CT trupu (plic, mediastina, břicha a pánve) využíváme rovněž k diagnostice vzdálených metastáz.

Endoskopická ultrasonografie (EUS) hraje roli v diagnostice menších lézí a umožňuje i odběr tkáně na cytologické vyšetření cestou tenkojehlové biopsie (fine-needle aspiration biopsy, FNAB).

Endoskopická retrográdní cholangio-pankreatikografie (ERCP) se využívá k diagnostice a terapii (zavedení duodeno-biliární drenáže) obstrukčního ikteru, který často provází nádory hlavy pankreatu.

Magnetická rezonance (MRI) s provedením cholangiopankreatogramu (MRCP) může nahradit diagnostické (nikoliv však terapeutické) provedení ERCP.

Diagnostickou laparoskopii lze zvážit v případě podezření na peritoneální diseminaci nádoru u pacienta připravovaného k radikální operaci.

Histologická / cytologická verifikace

Bioptická verifikace je indikována ve všech případech s výjimkou jednoznačné indikace k up-front operaci a situace, kdy neplánujeme onkologickou léčbu z důvodu celkově špatného stavu pacienta. U lokalizovaného onemocnění využíváme nejčastěji cytologickou verifikaci cestou endosonograficky navigované FNAB, případně je možné se pokusit o kartáčkovou cytologii cestou ERCP, její výtěžnost je však omezená. U metastatického onemocnění dáváme přednost perkutánní biopsii pod CT nebo UZ kontrolou – obvykle z jaterních metastáz.

Molekulární vyšetření:

U všech pacientů s nově diagnostikovaným pokročilým adenokarcinomem pankreatu schopných kombinované systémové léčby:

- zažádat ihned o vyšetření **MSI-H** a současně o **somatické testování BRCA 1/2** pomocí panelu BRCA 1/2 v rámci prediktivního vyšetření – při prokázané mutaci pak preferovat platinové deriváty (mFOLFIRINOX event. při horší toleranci FOLFOX nebo DDP/gem) ideálně v I. linii (případně ihned při známkách progresu onemocnění na I. linii neplatinovým derivátem)
- při potvrzení somatické mutace (výsledek cca za 2 týdny) odeslat ihned na OEGN se žádankou o **germinální testování** (při potvrzení germinální mutace BRCA 1/2 pak zvážit udržovací léčbu olaparibem – viz dále)
- germinální testování je indikováno upfront u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou a výskytem nádoru pankreatu před 50. rokem věku
- kompletní NGS testování (TSO 500) by mělo být zváženo v případech, kde by jejich identifikace mohla ovlivnit systémovou léčbu (NTRK fúze, somatické mutace BRCA1/2 či ostatních DNA-damage response /DDR/ genů, mikrosatelitová instabilita /MSI-H/).

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Od 1. 1. 2018 vešla v účinnost česká verze TNM klasifikace zhoubných novotvarů – 8. vydání:

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

Primární nádor (T)	TX	Primární nádor nelze hodnotit.
	T0	Bez známek primárního nádoru.
	Tis	Karcinom <i>in situ</i> .
	T1	Nádor je omezen na pankreas, ≤ 2 cm v největším průměru.
	T2	Nádor je omezen na pankreas, > 2 cm a ≤ 4 cm v největším průměru.
	T3	Nádor > 4 cm v největším průměru
	T4	Nádor postihuje <i>truncus coeliacus</i> nebo <i>a. mesenteria superior</i> .
Regionální lymfatické uzliny (N)	NX	Regionální uzliny nelze hodnotit.
	N0	V regionálních lymfatických uzlinách nejsou metastázy.
	N1	Metastázy v 1-3 regionálních lymfatických uzlinách.
	N2	Metastázy ve 4 a více lymfatických uzlinách.
Vzdálené metastázy (M)	M0	Nejsou vzdálené metastázy.
	M1	Vzdálené metastázy.

Klinické stadium	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1–T3 N1 M0
III	T1-4 N2 M0 T4 N0-2 M0
IV	T1-4 N0-2 M1

7 Léčba dle klinického stadia:

Léčba KP je multimodální, strategie léčby by měla být stanovena zejména u pacientů nemetastatických v prostředí multioborové indikační komise.

Na základě výsledků zobrazovacích vyšetření můžeme pacienty rozdělit do 3 skupin:

- Resekabilní či potenciálně resekalibilní onemocnění – stadium IA, IB, IIA, IIB (cca 10-25 % pacientů)** – léčba s cílem kurativním (radikální R0 resekce a následná adjuvantní chemoterapie, případně u hraničně resekalibilních nádorů neoadjuvantní léčba a následná resekce).
- Lokálně pokročilé, neresekabilní onemocnění – stadium III (20-30 % pacientů)** – léčba s cílem potenciálně neoadjuvantním případně paliativním (systémová chemoterapie, chemoradioterapie, stereotaktická radioterapie, paliativně-symptomatická terapie).
- Metastatické onemocnění – stadium IV (50–60 % pacientů)** – léčba se záměrem paliativním (paliativní chemoterapie, paliativně-symptomatická terapie).

I když došlo ke zlepšení stagingových metod, chirurgických postupů a pooperační péče, dlouhodobé výsledky léčby resekováných pacientů jsou stále neuspokojivé. Důvodem je vysoké procento relapsu onemocnění (cca 85 %), ať již lokální recidivy či vzdálené diseminace, a to nejčastěji do 2 let od resekce. Po 3 letech od diagnózy zůstává bez relapsu onemocnění méně než 40 % pacientů, 5leté přežití se uvádí v rozmezí 15-30 %.

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby karcinomu pankreatu je kompletní resekce nádoru. Definice resekalibility vychází především ze vztahu nádoru k anatomicky blízkým cévním strukturám, zejména k *portální žíle, vena mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a arteria hepatica*. Zjednodušeně lze říci, že zatímco infiltrace žilních struktur je obvykle ještě operačně řešitelná, infiltrace arteriálních kmenů znamená obvykle neresekabilitu onemocnění. Mezi základní typy radikálních operací nádorů pankreatu patří:

- **Hemipankreatoduodenektomie (HPDE) podle Whipplea:** resekce pravého oddílu pankreatu při zachování ocasu slinivky, s odstraněním celého duodena, žlučníku s ductus choledochus a částečnou resekci žaludku.
- **Totální resekce pankreatu s lymfadenektomií** (po výkonu však dochází ke kompletní endokrinní i exokrinní insuficienci pankreatu s rozvojem obtížně zvladatelného diabetu).
- **Distální pankreatektomie** (u malých tumorů v levé části pankreatu převážně endokrinního typu).

Chemoterapie a biologická léčba

V případě **lokalizovaného primárně resekalibilního** karcinomu pankreatu (10–15 % všech pacientů) dochází i po správně provedené radikální (R0) resekci k relapsu onemocnění u více než 80 % nemocných. Medián doby do relapsu (disease-free survival, mDFS) činí bez podání adjuvantní chemoterapie cca 6–7 měsíců, při podání zajišťovací (adjuvantní) chemoterapie se zdvoj až ztrojnásobuje (na 13–21 měsíců). Cílem adjuvantní léčby je likvidace reziduálních nádorových

buněk po operaci. Podání **adjuvantní chemoterapie** je tedy zcela zásadní a je indikováno **u všech resekovaných pacientů**, kteří jsou po náročné operaci z hlediska celkového stavu této léčby schopni (v reálné klinické praxi se však jedná jen o větší polovinu resekovaných pacientů). Z podávaných cytostatik se dlouhou dobu používaly režimy založené na aplikaci 5-fluorouracilu nebo gemcitabinu v monoterapii, které umožnily prodloužit medián DFS ze 6–7 měsíců (bez léčby) na 13–14 měsíců a medián celkového přežití (overall survival, mOS) na cca 22–25 měsíců. Mírného zlepšení bylo dosaženo kombinací dvou antimetabolitů gemcitabinu a capecitabinu ve studii ESPAC-4 (mDFS 13,9 měsíců, mOS 28 měsíců). Zásadní změnu však přinesly až výsledky studie PRODIGE 24, ve které bylo při použití trojkombinace cytostatik (5-fluorouracil, irinotekan a oxaliplatinu) v režimu FOLFIRINOX dosaženo prodloužení mDFS na 21,6 měsíců a mOS na 54,4 měsíců. Tato kombinace je považována za zlatý standard adjuvantní léčby pacientů v dobrém celkovém stavu. U pacientů s horší pooperační kondicí se doporučuje aplikace gemcitabinu samotného nebo v kombinaci s capecitabinem. Adjuvantní chemoradioterapie po provedené radikální resekci evidentní benefit neprokázala a v Evropě se nepoužívá. Je-li k dispozici klinická studie (ideálně třetí fáze), je samozřejmě zařazení pacienta do studiové léčby dobrou alternativou.

U hraničně resekovatelných pacientů (cca 10 %) se odborná veřejnost jednoznačně kloní k podání neoadjuvantní chemoterapie (samotné nebo v kombinaci s radioterapií) jakožto alternativy primární operace. Cílem neoadjuvantní léčby (NAT) je kromě prodloužení mOS zejména dosažení regrese nádoru a zvýšení pravděpodobnosti R0 resekce, časná léčba mikrometastáz, identifikace pacientů s rychlou progresí onemocnění (kteří by z následné operace neprofitovali) a vyšší compliance pacientů k systémové chemoterapii před operací než po ní. Metaanalýza 6 prospektivních randomizovaných klinických studií zahrnujících 850 pacientů s resekovatelným nebo hraničně resekovatelným KP potvrdila prodloužení mOS při podání neoadjuvantní CHT nebo chemo-radioterapie (CHRT) oproti primární operaci. Holandská studie III. fáze PREOPANC-1 porovnávající předoperační CHRT s gemcitabinem oproti primární operaci a následně adjuvantní CHT gemcitabinem prokázala prodloužení mOS v rameni s neoadjuvantní léčbou (15,7 vs 14,3 měsíců, $p=0,025$) a to zejména v podskupině pacientů s hraničně resekovatelným KP (HR pro OS 0,67, $p=0,009$). Současně byl potvrzen benefit NAT v mDFS a v četnosti R0 resekcí. Navazující studie III. fáze PREOPANC-2 porovnává u stejné skupiny pacientů neoadjuvantní CHT 8x FOLFIRINOX s následnou resekci oproti neoadjuvantní CHRT s gemcitabinem, resekci a adjuvantní CHT gemcitabinem, na výsledky je však třeba si počkat. Perioperační CHT režimem mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel podávaná u pacientů s resekovatelným KP v rámci studie SWOG S1505 po dobu 3 měsíců před a 3 měsíců po operaci potvrdila srovnatelnou efektivitu obou uvedených režimů. Zařazení stereotaktické radioterapie (STX RT) do konceptu neoadjuvantní léčby u hraničně resekovatelných KP testovala studie Alliance A021501 (fáze II) prezentovaná na ASCO-GI 2021. Tato studie porovnávala neoadjuvantní CHT 8x mFOLFIRINOX oproti CHT 7x mFOLFIRINOX následované STX RT v dávce 33-40 Gy. Prodloužení mOS při přidání STX RT k neoadjuvantní CHT u těchto pacientů prokázáno nebylo, STX RT vedla pouze k navýšení četnosti patologických kompletních remisí (z 0 na 11 %). Na základě uvedených dat lze shrnout, že současným standardem neoadjuvantní léčby u pacientů s hraničně resekovatelným KP v dobrém celkovém stavu je režim mFOLFIRINOX (případně gemcitabin s nab-paklitaxelem) podávaný po dobu cca 3 měsíců s následným přešetřením (které je nutné k vyloučení rychlé progresse onemocnění), navazující radikální resekci a adjuvantní CHT stejným režimem do celkové délky systémové léčby 6 měsíců.

Lokálně pokročilé, inoperabilní onemocnění představuje přibližně jednu čtvrtinu až jednu třetinu všech případů KP a podle stupně arteriálního postižení jej lze rozdělit na 2 typy: typ A s limitovaným postižením důležitých arteriálních kmenů a výrazně vyšší pravděpodobností dosažení resekovatelnosti (a tudíž i delšího mOS) a typ B s lokálně pokročilejším onemocněním a dramaticky horší prognózou. V rámci léčebných možností je jako standardní postup doporučována systémová chemoterapie s potenciálně neoadjuvantním záměrem, přičemž využíváme identické režimy jako u metastatického onemocnění. 13. Preferovanou variantou u pacientů v dobrém celkovém stavu je opět triplet mFOLFIRINOX nebo kombinace gemcitabinu s nab-paklitaxelem, pacienty v horší kondici léčíme gemcitabinem v monoterapii. Odpověď na podávanou léčbu hodnotíme nejen podle zobrazovacích vyšetření (většinou CT), ale i na základě zlepšení stavu pacienta a zmírnění jeho obtíží (bolest, nechutenství, dyspepsie) a dynamiky hladiny nádorového markeru CA 19-9. Přešetření provádíme obvykle po 3 měsících léčby a v případě regrese žádáme o znovuposouzení resekovatelnosti cestou multidisciplinární komise. Pokud inoperabilita trvá, ale nedošlo k diseminaci onemocnění, lze zvážit možnost lokálního ošetření hypofrakcionovanou stereotaktickou radioterapií případně konkomitantní chemo-radioterapií (CHRT) ke zvýšení lokální kontroly. Recentní metaanalýza porovnávající 9 studií s STX RT a 11 studií s CHRT potvrdila signifikantní navýšení 2letého přežití (28,6 vs 13,7 %) a výrazné snížení četnosti akutní toxicity grade 3-4 (5,6 vs 37,7 %) ve prospěch STX RT oproti CHRT. Ačkoliv je STX RT technicky náročnou metodou vyžadující obvykle zavedení lokalizačních klipů do nádoru pomocí endosonografie, významnou výhodou této formy radioterapie je kromě velmi dobré efektivity zejména minimální přerušení systémové léčby a tím snížení rizika vzniku vzdálené diseminace. STX RT se aplikuje obvykle v 5 frakcích a celkové dávce 40 Gy a je doporučeno ji aplikovat pouze v „high volume experienced centres“ disponujících možnostmi moderních technik aplikace dávky a lokalizace tumoru.

Reálným cílem léčby primárně **metastatického onemocnění** (50 – 60% nemocných) je dosažení stabilizace či regrese onemocnění, prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality. Medián přežití (mOS) pacientů se bez protinádorové léčby pohyboval v rozmezí 3-4 měsíců. Aplikací gemcitabinu v monoterapii (v praxi od r. 1997) dokážeme prodloužit mOS na cca 6-7 měsíců a čas do progresu onemocnění (progression free survival, PFS) na cca 3-4 měsíce. Opravdového pokroku bylo dosaženo až v r. 2011 ve studii PRODIGE 4/ACCORD11, která prokázala signifikantně vyšší efektivitu trojkombinace FOLFIRINOX oproti monoterapii gemcitabinem ve všech sledovaných parametrech: dosažená léčebná odpověď 31,6 vs. 9,4 %, medián doby do progresu (mPFS) 6,4 vs. 3,3 měsíce, medián přežití 11,1 vs. 6,8 měsíce. Jednoleté přežití bylo ve prospěch kombinované léčby 48,4 vs. 20,6 %. Tento kombinovaný režim je však provázený významně vyšším stupněm toxicity a je proto určený pouze pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu (PS 0-1), ideálně mladší 70-75 let. Alternativou tripletu FOLFIRINOX je použití kombinace nab-paklitaxel/gemcitabin, která ve studii MPACT (publikované v r. 2013) prokázala v přímém srovnání s gemcitabinem 29 % léčebných odpovědí (oproti 8 %), mPFS 5,5 vs. 3,7 měsíce a mOS 8,5 vs. 6,7 měsíce. Metaanalýza randomizovaných studií potvrdila, že klíčový faktor pro predikci benefitu z kombinované léčby je celkový stav pacienta (PS). Nemocní s PS 0–1 z kombinace jednoznačně profitovali, naopak pacienti s PS 2 z ní profitovali méně.

Na základě výše uvedených studií lze tedy shrnout, že **terapeutickým standardem pro první linii léčby metastatického KP je u pacientů v dobrém stavu (PS 0–1) kombinovaná chemoterapie režimem FOLFIRINOX nebo nab-paklitaxel/gemcitabin. Chemoterapie na bázi platinových derivátů (FOLFIRINOX případně cisplatina/gemcitabin) byl měla být v I.linii výrazně preferována u pacientů s prokázanou somatickou či germinální mutace genů BRCA 1 a 2 (případně ostatních DDR genů), neboť bylo prokázáno, že chemoterapie na bázi platiny u těchto pacientů výrazně prodlužuje celkové přežití oproti pacientům platinovým derivátem neléčených (mOS 2,37 vs. 0,76 let). U pacientů v horším celkovém stavu (PS 2) je preferována léčba gemcitabinem v monoterapii.**

V léčbě pokročilého karcinomu pankreatu byla testována řada dalších cílených léčiv (včetně cetuximabu, bevacizumabu, ruxolitinibu, tremelimumabu, durvalumabu a dalších) a přestože výsledky studií fáze I a II byly velmi nadějně, žádný z uvedených preparátů v randomizované studii fáze III účinnost nepotvrdil. Četnost selhání (resp. pravděpodobnost negativního výsledku) studií fáze III u této diagnózy se udává kolem 87 %.

Možnosti druhé linie léčby

Zásadní podmínkou pro možnost dalšího podání chemoterapie po selhání režimu první linie je dobrý celkový stav pacienta (PS 0-2). Obecně lze shrnout, že po prvoliniové léčbě na bázi 5-fluorouracilu (5-FU) používáme léčbu na bázi gemcitabinu a naopak. V praxi to znamená, že u pacientů předléčených režimem FOLFIRINOX budeme ve druhé linii zvažovat režim nab-paklitaxel/gemcitabin případně pouze gemcitabin v monoterapii. U pacientů předléčených režimem nab-paklitaxel/gemcitabin prokázala nejlepší výsledky ve studii NAPOLI-1 kombinace nanoliposomálního irinotekanu (nal-IRI) s 5-FU, jejíž použití oproti 5-FU v monoterapii vedlo k prodloužení mOS ze 4,2 na 6,2 měsíců, mPFS z 1,5 na 3,1 měsíců a navýšení procenta léčebných odpovědí z 1 % na 17 %. Tato kombinace je novým standardem léčby druhé linie po předléčení nab-paklitaxelem/gemcitabinem. Alternativou je kombinace 5-FU s oxaliplatinou, která ve studii CONKO-003 prokázala efekt pouze v atypickém aplikačním schématu v rámci režimu OFF (mOS 5,9 vs 3,3 měsíce, mPFS 2,9 vs 2,0 měsíce). U pacientů, kteří zůstanou v dobrém celkovém stavu i po progresu na paliativní chemoterapii druhé linie, lze v obou případech zvážit aplikaci 5-FU v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou v rámci třetí linie léčby (již bez opory v datech z randomizovaných studií).

Cílená léčba podskupin

I v rámci pokročilého KP se podařilo na základě molekulárního profilování identifikovat několik podskupin pacientů, kteří profitují z cílené léčby. První takovou skupinou jsou pacienti s **germinální mutací v nádorově supresorovém genu BRCA1 nebo 2** (5-7 % všech pacientů), která je predisponuje ke vzniku karcinomu prsu, ovaria nebo právě karcinomu pankreatu. U této skupiny nemocných se obecně popisuje vyšší citlivost na chemoterapii platinovými deriváty, delší přežití než u pacientů s klasickým adenokarcinomem pankreatu a efektivita specifické skupiny cílených léčiv zvaných PARP inhibitory. U pacientů s germinální mutací BRCA 1 nebo 2, kteří nezprogredovali na prvoliniové léčbě s platinovým derivátem (typicky režim FOLFIRINOX), bylo při použití udržovací terapii PARP inhibitorem olaparibem ve studii POLO dosaženo zdvojnásobení času do progresu onemocnění (z 3,8 na 7,4 měsíců) a nesignifikantního prodloužení mOS (z 18,1 na 18,9 měsíců).

Druhou podskupinou jsou pacienti s tzv. **mikrosatelitovou instabilitou (MSI-H)**. Jedná se o cca 1 % pacientů s KP, u kterých byl imunohistochemickým vyšetřením potvrzen defekt opravného systému párování bazí zvaného MMR (mismatch repair system). U těchto pacientů dochází ke kumulaci defektů v DNA s následnou tvorbou aberantních proteinů, které nádorová buňka vystavuje na svém povrchu a tím atrahuje efektorové buňky imunitního systému. Při použití check-

point inhibitorů (monoklonálních protilátek proti inhibičním receptorům na povrchu T-lymfocytů) dochází k aktivaci imunitního systému s následným protinádorovým efektem. I když podíl léčebných odpovědí na léčbu check-point inhibitory (např. pembrolizumabem nebo nivolumabem) je v případě MSI-H nádorů pankreatu výrazně nižší (cca 18 %) než u ostatních MSI-H solidních nádorů (cca 28 – 40 %), výhodou moderní imunoterapie je kromě odlišné (a většinou nižší) toxicity zejména fakt, že dosažená léčebná odpověď je často dlouhodobá.

Třetí podskupinou, která tvoří méně než 1 % pacientů s KP, jsou pacienti s tzv. **NTRK fúzí** (resp. fúzí genů pro neurotrofinové receptorové tyrosinkinázy 1, 2 a 3). V těchto velmi vzácných případech, jejichž identifikace vyžaduje specifické molekulárně-genetické vyšetření, lze zvážit léčbu některým z NTRK inhibitorů (larotrectinib nebo entrectinib), které prokázaly svoji účinnost u různých typů nádorového onemocnění s NTRK fúzí.

Paliativní symptomatická léčba

Cílem paliativní symptomatické terapie je zvýšení nebo alespoň zachování kvality života pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Spočívá v řešení obstrukčního ikteru, poruch pasáže, krvácení do gastrointestinálního traktu, nutriční podpoře a v léčbě intenzivní nádorové bolesti, která je u KP často přítomná a v řadě případů bývá poměrně refrakterní k analgetické léčbě. U některých pacientů přistupujeme kromě podávání analgetik i k neurolyze ganglion coeliacum, prováděné intervenčním radiologem pod CT kontrolou. Poměrně často se zapomíná i na nutnost perorální **substituce pankreatických enzymů**, která předchází intenzivním dyspepsiím a má v této souvislosti obvykle i podstatný analgetický efekt. Každý pacient s touto závažnou diagnózou by měl být pravdivě informován o reálném cíli navrhované léčby a jejích variantách, aby měl možnost se rozhodnout pro některý ze zvažovaných léčebných postupů. Jestliže se prognóza pohybuje v řádu týdnů či několika málo měsíců, je optimálně vedená symptomatická terapie s důrazem na kvalitu života vždy dobrou variantou.

8 Chemoterapeutické režimy:

Pro konkrétní chemoterapeutické režimy odkazujeme na aktuální vydání Modré knihy ČOS dostupné na:

<https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/27-7-zhoubny-novotvar-slinivky-brisni-c25/>

9 Doporučení sledování:

Po radikální resekci a ukončené adjuvantní léčbě:

- klinické vyšetření + CA 19-9 první 2-3 roky á 3-6 měsíců, následně každých 6-12 měsíců
- CT vyšetření první 2-3 roky á 6 měsíců, poté á 12 měsíců nebo při symptomech a elevaci CA 19-9

10 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Klinický onkolog

11 Literatura:

Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424

Dušek L, Mužík J., Kubásek M. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2022-1-3]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol. 2015 Feb;44(1):186-98.

O'Kane G.M., Grunwald B.T., Jang G.H. et al. GATA6 expression distinguishes classical and basal-like subtypes in advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2020; 26: 4901-4910

Casolino R, Braconi C, Malleo G et al. Reshaping preoperative treatment of pancreatic cancer in the era of precision medicine. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):183-196

Isaji S., Mizuno S., Windsor J.A. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology. 2018;18:2–11

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. 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; 389: 1011–1024

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395–2406

Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919875568

Cloyd MJ, Heh V, Pawlik TM et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* 2020;9(4):1129

Versteijne E, van Dam JL, Suker M et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2022 Apr 10;40(11):1220-1230.

Sohal D, Duong MT, Ahmad SA et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinix versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 2020;38(suppl. 15): abstract 4504

Katz MHG, Shi Q, Meyers JP et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl. 3): abstract 377

Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 801–810.

Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jul;77:1-10.

Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2020 May 15;126(10):2120-2131

Oar A, Lee M, Le H, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) and Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Guidelines for Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Pract Radiat Oncol* May-Jun 2020;10(3):e136-e146

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 Jun;15(6):2403-13.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703

Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist*. 2015 Feb;20(2):143-50

Williet N, Saint A, Pointet AL et al. Folfirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer: a comparative propensity score study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Sep 25;12:1756284819878660

Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M et al. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 5;11(4):484.

Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. *JCO Precision Oncology* 2019 ;3, 1-10

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. NAPOLI-1 Study Group. 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 Feb 6;387(10018):545-557

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 CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2423-2429

Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):317-327

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF et al. Identifying patients with NTRK fusion cancer. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(Suppl_8):viii16-viii22

Büchler T, Dondr P, Fínek J et al. Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with NTRK gene fusion in common clinical practice. Klin Onkol. 2020;33(6):414-419

Doporučení ČOS: Modrá kniha ČOS, dostupné na www.linkos.cz

Doporučení ESMO: Ducreux M, Sa Cuhna A, Caramella C et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68

eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations Published: 15 March 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee

Doporučení NCCN: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2021