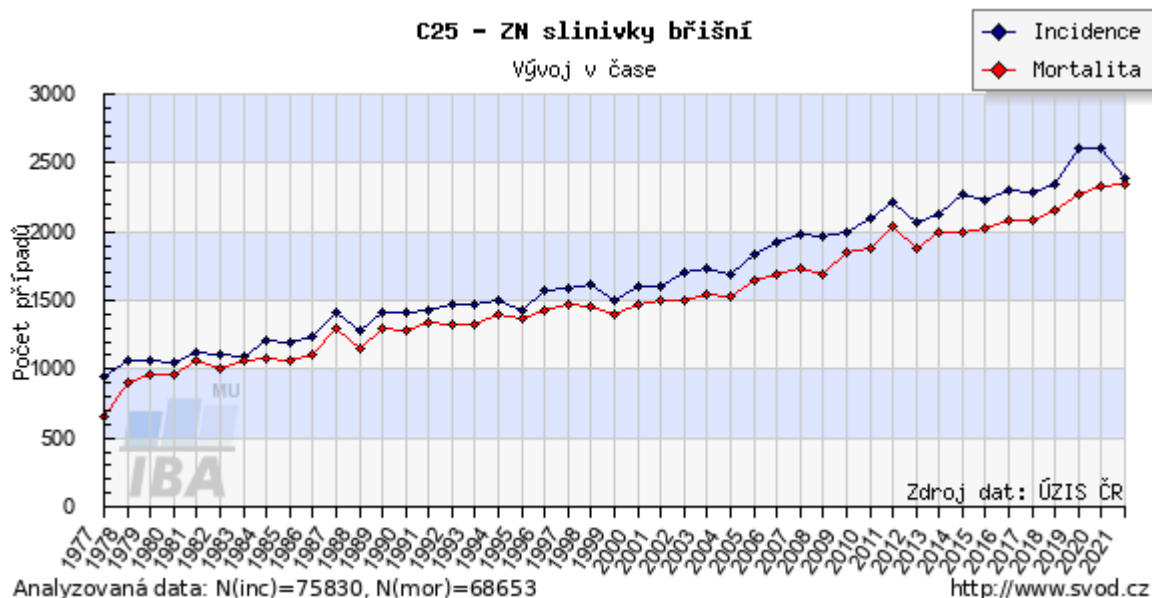


1 Epidemiologie:

Karcinom pankreatu (KP, PDAC) 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 pod 10 %. 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 2021 diagnostikováno 2393 nových případů KP a 2343 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*, *ATM*); nosiči mutace v genu *BRCA2* mají riziko zvýšené 3,5–10×, nosiči mutace v genu *BRCA1* pak 2,5×, 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 5×)
- **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 (viz studie ScrePan v MOÚ), 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 vhodné do studie ScrePan:
(dle protokolu studie ScrePan Masarykova onkologického ústavu – v. 5.0 z 8.12.2023)

A.	S chronickým onemocněním slinivky v rámci cystické fibrózy, chronické pankreatitidy (zvýšené riziko 5-10×)
B.	Se známou dědičnou predispozicí k nádorovým onemocněním:
	<u>1/ Osoby s potvrzenou diagnózou (zvýšené riziko více než 10×):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Peutz-Jeghersova syndromu (mutace STK11) - Syndromu familiárního melanomu (mutace CDKN2A) - Hereditární pankreatitida (mutace PRSS1)
	<u>2/ Osoby s potvrzenou diagnózou dědičných syndromů a současně s podmínkou alespoň jednoho příbuzného I. nebo II. stupně s dg PDAC v RA (zvýšené riziko 5–10×):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Lynchův syndrom (mutace MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) - HBOC (mutace BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM) - Familiární adenomatozní 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"> - PDAC u nejméně dvou příbuzných I. nebo II. stupně ve stejné linii nebo I. stupně v obou liniích

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 onkologií:

MUDr. Radim Němeček, Ph.D. .

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Petr Karásek, Ph.D.
MUDr. Beatrice Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Radka Obermannová, 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 poškození 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 histologickou nebo cytologickou verifikaci cestou endosonograficky navigované FNB nebo 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 metastatickým adenokarcinomem pankreatu schopných kombinované systémové léčby:

- zažádat ihned o vyšetření **MSI-H**, případně **NTRK**
- zažádat o **NGS testování z nádorové tkáně** (in-house panel MOÚ nebo panel TSO 500) – podmínkou je současná prezentace pacienta na multidisciplinární komisi (NET komise v MOÚ)
- odeslat pacienta na OEGN - germinální **genetické testování** je nově indikováno **u všech pacientů s PDAC**, zejména však u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou a výskytem PDAC před 50. rokem věku

Při potvrzení somatické mutace v genech BRCA1/2 nebo dalších DDR genech (DNA-damage and response, geny systému homologní rekombinace: PALB2, CHEK2, ATM...) preferovat platinové deriváty (režim mFOLFIRINOX event. při horší toleranci FOLFOX nebo DDP/gemcitabin) ideálně v I. linii (případně ihned při známkách progresu onemocnění na I. linii neplatinovým derivátem) + zažádat OEGN o cílené došetření této mutace v germinálním panelu a při potvrzení germinální mutace BRCA 1/2 zvážit udržovací léčbu olaparibem (viz dále).

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 resekabilní onemocnění – stadium IA, IB, IIA, IIB (cca 10-25 % pacientů)** – léčba s cílem kurativním (radikální R0 resekce a následná adjuvantní chemoterapie, případně u hraničně resekabilních nádorů indukční/neoadjuvantní léčba a následná resekce).
- Lokálně pokročilé, neresekabilní onemocnění – stadium III (20-30 % pacientů)** – léčba s cílem indukčním/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 resekovaných 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 u resekovaných pacientů uvádí v rozmezí 15-30 %.

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní metodou léčby karcinomu pankreatu je kompletní resekce nádoru. Definice resekability 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).

- **radikální antegrádní modulární pankreatosplenektomie (RAMPS)** u nádorů těla a kaudy pankreatu případně **distální pankreatektomie** (u malých tumorů převážně endokrinního typu v levé části pankreatu). RAMPS i totální pankreatektomie zahrnují splenektomii s nutností následné vakcinace proti obvyklým patogenům.

Chemoterapie a biologická léčba

V případě **lokalizovaného primárně resekabilního (RPC)** 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 zdvojnásobí až ztrojnásobí (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 oxaliplatin) v režimu **mFOLFIRINOX** 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 v monoterapii nebo v kombinaci s kapecitabinem**. Adjuvantní chemoterapie by měla být zahájena do 3 měsíců (obvykle však ne dříve než za 6 týdnů) od operace a měla by trvat celých 6 měsíců. 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 resekabilních pacientů (BRPC) (cca 10 %) se odborná veřejnost jednoznačně kloní k podání indukční/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 resekabilním nebo hraničně resekabilním KP potvrdila prodloužení mOS při podání neoadjuvantní CHT nebo chemo-radioterapie (CHRT) oproti primární operaci. Holandská studie III. fáze PREOPANC-1 porovnávající u pacientů s RPC a BRPC předoperační CHRT s gemcitabinem oproti primární operaci a následné 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 BRPC (mOS 17,6 vs 13,2 měsíců, HR pro OS 0,67, $p=0,009$). Současně byl u této podskupiny potvrzen benefit NAT v mDFS a v četnosti R0 resekcí. Navazující studie fáze III PREOPANC-2 porovnávala rovněž u skupiny pacientů s RPC a BRPC neoadjuvantní CHT 8x FOLFIRINOX s následnou resekci oproti neoadjuvantní CHRT s gemcitabinem, resekci a adjuvantní CHT gemcitabinem, pilotní výsledky publikované na ESMO 2023 však rozdíl v mOS neprokázaly (21,9 vs 21,3 měsíců, $p=0,28$) a rovněž četnost R0 resekcí byla velmi podobná. Benefit lze pravděpodobně opět očekávat v podskupině pacientů s BRPC, kterých bylo jen 35 % s celého souboru pacientů (ostatní pacienti měli RPC). Nevýhodou mohla být rovněž absence adjuvantní CHT, což pravděpodobně ozřejmí probíhající studie f. III PREOPANC-3, která u pacientů s RPC testuje koncept 8x mFOLFIRINOX-resekce-4x mFOLFIRINOX vs. primární operace s následnou adjuvancí 12x mFOLFIRINOX. Velmi podobný design má norskó-švédská studie f. II NORPACT-1, která u pacientů s RPC oproti standardní resekci a adjuvancí 12x mFOLFIRINOX testovala „perioperační“ CHT ve schématu 4x FOLFIRINOX-resekce-8x mFOLFIRINOX. Ačkoliv studie generuje četné otázky týkající se designu, prodloužení mOS při neoadjuvantní léčbě u pacientů s RPC prokázáno nebylo (mOS 38,5 vs 25,1 měsíců ve prospěch adjuvantní CHT). Perioperační CHT režimem mFOLFIRINOX nebo gemcitabin + nab-paklitaxel podávaná u pacientů s resekabilním 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 resekabilních 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 resekabilním 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 resektability (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 resektability 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 četnosti 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. Nahrazení standardního irinotekanu v režimu FOLFIRINOX nanoliposomálním irinotekanem (režim NALIRIFOX) ve studii NAPOLI-3 (publikované v r. 2023) zásadní zlepšení výsledků nepřineslo, pouze navýšilo cenu léčby, proto se prozatím v klinické praxi spíše nepoužívá (mOS 11,1 vs 9,2 měsíců u NALIRIFOX vs gemcitabin/nab-paklitaxel). 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 80-90 %.

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 %. Navíc u pacientů, kteří užívali optimální dávku přípravku nal-IRI+5-FU/LV (≥ 80 % doporučené dávky během prvních 6 týdnů léčby), došlo ke zvýšení mediánu OS na 8.9 měsíců vs 5.1 měsíců v kontrolním rameni na léčbě 5-FU/LV. 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). U pacientů, kteří zůstanou v dobrém celkovém stavu i po progresi 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 terapie 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, studie však nebyla designována na potvrzení prodloužení mOS a navíc došlo ke crossoveru na olaparib u 26 % pacientů primárně léčených placebem).

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. Existují i další velmi malé podskupiny pacientů (s četností v řádech jednotek procent), u kterých je při NGS testování nalezena potenciálně targetabilní mutace s možností cílené léčby (např. mutace v genech BRAF, ERBB2 a fúze NRG1, AIK či RET).

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 jejich 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. 2024-4-54]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. 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. *Pancreatol.* 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.

Koerkamp BG, Janssen QP, van Dam JL, et al. LBA83 Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): A multicenter randomized controlled trial. *Annals of Oncology* 2023 (34), suppl. 2, S1323, abstract LBA83

Labori KJ, Bratile SO, Björserud Ch. et al. Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer: A multicenter randomized phase-II trial (NORPACT-1). *J Clin Oncol* 2023 (41), 17_suppl; LBA4005

Sohal D, Duong MT, Ahmad SA et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinnox 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

Burriss 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

Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10409): 1272–1281

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

Taberero 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, Stielor 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, Dunder 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 – verze 2024, dostupné na www.linkos.cz (<https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/27-7-zhoubny-novotvar-slinivky-brisni-c25/>)

Doporučení ESMO: Conroy T, Pfeifer 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



Doporučení NCCN: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2024