

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	12
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu slinivky břišní			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Stanislav John, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
II. interní gastroenterologická klinika			
Přednostka kliniky	Prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douda, Ph.D.		
Chirurgická klinika			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro pacienty s adenokarcinomy slinivky břišní.

Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

Protokol nezahrnuje standardní léčebné postupy pro neuroendokrinní nádory a karcinomy, které jsou uvedeny v samostatném protokolu.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stagingu onemocnění: II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika

Zavádění biliárních stentů: II. interní gastroenterologická klinika

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).

Anatomické sublokalizace:

1. Hlava pankreatu (C25.0)
 - Nádory hlavy pankreatu jsou ty, které vycházejí napravo od levého okraje vena mesenterica superior. Processus uncinatus se považuje za část hlavy pankreatu.
2. Tělo pankreatu (C25.1)
 - Nádory těla pankreatu jsou ty, které vycházejí mezi levým okrajem vena mesenterica superior a levým okrajem aorty
3. Kauda pankreatu (C25.2)
 - Nádory kaudy pankreatu jsou ty, které vycházejí mezi levým okrajem aorty a hilem sleziny
4. Pankreatický vývod (C25.3)

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> (zahrnuje i pankreatickou intraepitelovou neoplázii (PanIN III))
T1	nádor o velikosti do 2 cm včetně v největším rozměru
T1a	nádor o velikosti do 0,5 cm včetně v největším rozměru
T1b	nádor větší než 0,5 cm, do 1 cm včetně v největším rozměru
T1c	nádor větší než 1 cm, do 2 cm včetně v největším rozměru

T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm v největším rozměru
T4	nádor postihuje truncus coeliacus, a. mesenterica superior a/nebo společnou jaterní tepnu (a. hepatica communis)

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny peripankreatické (horní – nad hlavou a tělem; dolní – pod hlavou a tělem; přední – přední pankreatikoduodenální, pylorické pro nádory hlavy pankreatu, horní mezenterické; zadní – zadní pankreatikoduodenální, kolem choledochu, horní mezenterické; lienální – v hilu sleziny, kolem kaudy pankreatu pro nádory těla a kaudy pankreatu; coeliacké pro nádory hlavy pankreatu)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve 4 a více regionálních mízních uzlinách

M – vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

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	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza (cave: rodinná anamnéza), fyzikální vyšetření, včetně zhodnocení výkonnostního stavu pacienta.

Zobrazující vyšetření:

- CT břicha (pankreatický protokol), pánve a hrudníku

Laboratorní vyšetření:

- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
- základní biochemické vyšetření (glukosa nalačno, urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram, celková bílkovina, albumin)
- onkomarker CA19-9

Histologické vyšetření:

- není podmínkou před operací primárně resektabilního nádoru
- cytologie je považována jako přijatelné morfologické vyšetření pouze u pacientů, nevhodných ke kombinované onkologické léčbě.

Fakultativní vyšetření:

Na žádost onkologa vyšetření somatických mutací (NGS) z nádorové tkáně PDAC. Další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného, případně z nutnosti morfologické verifikace nádoru (ERCP, endosonografie, MR jater, PET/CT atd.), diabetologické vyšetření, genetické vyšetření apod.

IV. Obecné zásady léčebné strategie

- Adenokarcinom pankreatu patří k nejzhoubnějším nádorům s nejhorší prognózou ve smyslu vyléčení. Obecně je nutné karcinom pankreatu již od časných stádií pokládat za systémové onemocnění.
- Za jedinou potenciálně kurativní metodou je pokládáno chirurgické odstranění nádoru, proto je aktuálně využíváno klinické dělení dle rozsahu onemocnění: resektabilní onemocnění, hraničně resektabilní onemocnění, lokálně pokročilé onemocnění a metastatické onemocnění
- Definice resektability, hraniční resektability a lokálně pokročilého neresektabilního nádoru zahrnuje podle mezinárodních doporučení (International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017, Isaji et al., Pancreatology 2018) anatomické, biologické a klinické aspekty. Blíže viz tabulka 1.
- Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta s karcinomem pankreatu má multidisciplinární komise. Volba léčebného postupu významně závisí na celkovém (výkonnostním) stavu pacienta. Při volbě léčebného postupu je proto nutná těsná spolupráce s dalšími specialisty a významnou roli již od diagnostiky hraje podpůrná léčba (terapie bolesti a nevolnosti, zajištění výživy, průchodnosti žlučových cest a střeva, atd.)

- U resekabilního onemocnění u pacientů v dobrém klinickém stavu bez rizikových faktorů (rizikové faktory: vysoké CA19-9, objemný primární nádor, objemné regionální lymfatické uzliny, symptomy – bolest, hubnutí) je primárně indikována operace a následně je aplikována adjuvantní chemoterapie.
- U resekabilního onemocnění u pacientů s rizikovými faktory, u hraničně resekabilních a u lokálně pokročilých (neresekabilních) nádorů je doporučena s ohledem na celkový výkonnostní stav indukční chemoterapie +/- chemoradioterapie +/- podpůrná léčba a dle výsledků restagingových (CT břicha pankreatický protokol, CT pánve a hrudníku, CA19-9) vyšetření následně operační řešení nebo další onkologická léčba. Svědčí-li restagingová vyšetření o rezistenci k systémové léčbě, je benefit chirurgie sporný.
- U metastatických onemocnění je zvažována systémová léčba s ohledem na celkový výkonnostní stav pacienta.
- V jakémkoliv stádiu onemocnění je dle možností preferováno zařazování do klinických studií

Tabulka 1.

	anatomické	biologické	klinické
Resekabilní	<u>Arterie:</u> Není kontakt nádoru s AC, AMS, AHC <u>Vény:</u> není kontakt nádoru s VMS nebo VP, nebo jejich jednostranné zúžení.	CA 19-9 \leq 500 kU/l PET/CT bez známek lymfatických metastáz	PS 0-1
Hraničně resekabilní	<u>Arterie:</u> kontakt nádoru s $< 180^\circ$ AC nebo AMS bez známek deformity nebo stenózy, kontakt nádoru s AHC bez současného kontaktu s AHP nebo AC. <u>Vény:</u> kontakt nádoru s $\geq 180^\circ$ VMS nebo VP nebo bilaterální zúžení či uzávěr, nedosahující dolní hranice duodena, bez kontaktu/postižení AMS, AC, AHC	CA 19-9 $>$ 500 kU/l Průkaz lymfatických metastáz biopticky nebo PET/CT	PS \geq 2
Lokálně pokročilý	<u>Arterie:</u> Invaze nebo kontakt nádoru s $\geq 180^\circ$ AC a/nebo AMS, Invaze nebo kontakt nádoru s AO Invaze nebo kontakt nádoru s AHC bez kontaktu s AC nebo AHP <u>Vény:</u> Bilaterální zúžení nebo uzávěr VMS nebo VP, dosahující dolní hranice duodena		PS \geq 2

Zkratky: AC - truncus coeliacus/arteria coeliaca, AMS - arteria mesenterica superior, AHC - arteria hepatica communis, AHP – arteria hepatica propria, AO – aorta, VMS - vena mesenterica superior, VP - portální vena

V. Postup léčby dle stádií

Resekabilní karcinom pankreatu bez rizikových faktorů

- Primární chirurgický výkon
- Adjuvantní chemoterapie v celkové délce 6 měsíců, volba režimu dle celkového stavu pacienta:
 - mFOLFIRINOX (preferován)
 - gemcitabine + capecitabine (preferován)
 - gemcitabine v monoterapii
 - FUFA

Resekabilní karcinom pankreatu s rizikovými faktory (vysoké CA 19-9, objemný primární nádor, objemné regionální lymfatické uzliny, symptomy – bolest, hubnutí) a hraničně resekabilní karcinom pankreatu a lokálně pokročilý (primárně inoperabilní) karcinom

- Indukční chemoterapie +/- chemoradioterapie
 - FOLFIRINOX (preferováno)
 - nab-paclitaxel + gemcitabine
případně k tomu
 - chemoradioterapie (RT 45-50,4Gy + kont. inf. 5-FU) nebo SRT (32 Gy v 4 týdnech)
- Restaging (CT břicha pankreatický protokol, CT pánve a hrudníku, CA19-9) a další léčba
 - Při dobré odpovědi na indukční chemoterapii a operabilitě operační řešení
 - Při rezistenci k indukční chemoterapii či trvající inoperabilitě je doporučena systémová terapie druhé linie (náález svědčí o špatné prognóze onemocnění, benefit chirurgického výkonu je sporný)

Metastatický karcinom pankreatu

Podle výkonnostního stavu pacienta indikace systémové léčby:

1. linie:

- FOLFIRINOX
- nab-paclitaxel + gemcitabine
- gemcitabine

2. linie:

Po 1. linii chemoterapie režimem s 5-FU:

- nab-paclitaxel + gemcitabine (VZP akceptuje úhradu i ve druhé linii – dohoda s ČOS)
- gemcitabine
- gemcitabine + cisplatina (při znalosti BRCA 1,2 pozitivita – není dosud vyšetřováno standardně)

Po 1. linii chemoterapie režimem s gemcitabinem:

- FOLFIRINOX nebo mFOLFIRINOX (pacient ve výborném klinickém stavu)
- FOLFIRI
- mFOLFOX4

Pro pacienty se závažnými komorbiditami či ve špatném výkonnostním stavu je doporučen symptomatický léčebný postup a paliativní péče, rizika chemoterapie by převýšila možný benefit.

VI. Chemoterapeutické režimy

Adjuvantní režimy:

- **mFOLFIRINOX**
oxaliplatina 85 mg/m^2 intravenózně 120 minut D1
irinotekan 150 mg/m^2 intravenózně 90 minut D1
leukovorin 400 mg/m^2 intravenózně 60 minut D1

5FU 2400 mg/m^2 intravenózně 46 hodin D1
opakování á 14 dní, celkem 12 cyklů, doporučeno zajištění G-CSF
- **Gemcitabine/capecitabine**
gemcitabine 1.000 mg/m^2 intravenózně 30 minut D1,8,15
capecitabine 1660 mg/m^2 perorálně rozdělených do 2 denních dávek D1-21
Opakování á 28 dní, celkem 6 cyklů
- **Monoterapie gemcitabine**
gemcitabine 1000 mg/m^2 intravenózně 30 minut D1,8,15
opakování á 28 dní, celkem 6 cyklů

Neoadjuvantní a paliativní režimy:

- **FOLFIRINOX**
oxaliplatina 85 mg/m^2 intravenózně 120 minut D1
irinotekan 180 mg/m^2 intravenózně 90 minut D1
leukovorin 400 mg/m^2 intravenózně 60 minut D1
5FU 400 mg/m^2 intravenózně bolus D1
5FU 2400 mg/m^2 intravenózně 46 hodin D1
opakování á 14 dní, neoadjuvantně 4 cykly, paliativně do progresu či nepřijatelné toxicity, doporučeno zajištění G-CSF

- **Nab-paclitaxel + gemcitabine**
 nab-paclitaxel 125 mg/m² intravenózně 30 minut D1, 8, 15
 gemcitabine 1000 mg/m² intravenózně 30 minut D1, 8, 15
 opakování á 28 dnů, neoadjuvantně 2-3 cykly, paliativně do progresu či nepřijatelné toxicity
- **Monoterapie gemcitabine**
 gemcitabine 1000 mg/m² intravenózně 30 minut D1,8,15
 opakování á 28 dní do progresu či nepřijatelné toxicity
- **FUFA**
 leukovorin 400 mg/m² intravenózně 60 minut D1
 5FU 400 mg/m² intravenózně bolus D1
 5FU 2400 mg/m² intravenózně 46 hodin D1
 Opakování á 14 dní do progresu či nepřijatelné toxicity
- **mFOLFOX4**
 oxaliplatina 85 mg/m² intravenózně 120 minut D1
 leukovorin 400 mg/m² intravenózně 60 minut D1
 5FU 400 mg/m² intravenózně bolus D1
 5FU 2400 mg/m² intravenózně 46 hodin D1
 Opakování á 14 dní do progresu či nepřijatelné toxicity
- **FOLFIRI**
 irinotekan 180 mg/m² intravenózně 60 minut D1
 leukovorin 400 mg/m² intravenózně 60 minut D1
 5FU 400 mg/m² intravenózně bolus D1
 5FU 2400 mg/m² intravenózně 46 hodin D1
 opakování á 14 dní, případně do progresu či nepřijatelné toxicity

Konkomitanti chemoterapie při radioterapii:

- **5-fluorouracil**
 5-FU 200mg/m²/den intravenózně kontinuálně po celou dobu radioterapie

VII. Aplikace radioterapie

Při plánování zevní radioterapie může být využíváno 4D-CT

Zevní radioterapie normofrakcionovaná:

Cílové objemy

Paliativní radioterapie

GTV – oblast primárního tumoru (případně recidivy) a postižených lymfatických uzlin

CTV - oblast GTV + oblast spádových lymfatických uzlin

PTV – lem 1 cm, případně podle dýchacích pohybů

Frakcionace a dávka záření

45 Gy při frakcionaci a 1,8 Gy na frakci. Při použití moderních technik (IMRT, IGRT) je možná eskalace dávky nad 50 Gy při dodržení tolerančních dávek na kritické orgány.

Kritické orgány a toleranční dávky

Játra: $D_{mean} < 28\text{Gy}$

Ledviny: alespoň 50% funkčního parenchymu ledvin $< 20\text{ Gy}$

Mícha: $D_{max} < 45\text{ Gy}$

Tenké střevo: $V_{45} < 195\text{ cm}^3$

Poloha nemocného

- Supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou.

Techniky

- Radioterapie s modulovanou intenzitou, využití radioterapie řízené obrazem, případně respiratory gatingu

Zevní radioterapie stereotaktická:

Cílové objemy

GTV – oblast primárního tumoru

CTV – neurčuje se

PTV – GTV + lem 3-5mm, případně podle dýchacích pohybů

Frakcionace a dávka záření

32 Gy v 4 fr., á 8 Gy na frakci 1x týdně

Poloha nemocného

- Supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou.

Techniky

- Radioterapie s modulovanou intenzitou, využití radioterapie řízené obrazem, případně respiratory gatingu

VIII. Sledování po léčbě

Neexistují důkazy o benefitu specifických vyšetření v rámci sledování po potenciálně kurabilní léčbě.

Obecné ambulantní návštěvy v rámci kontroly:

- do 2 let á 3 měsíce
- 3.- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně

Pacient může být předán k další péči do spádového onkologického zařízení či praktickému lékaři.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
- Ducreux M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v56-68.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- **Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016):**
<https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>