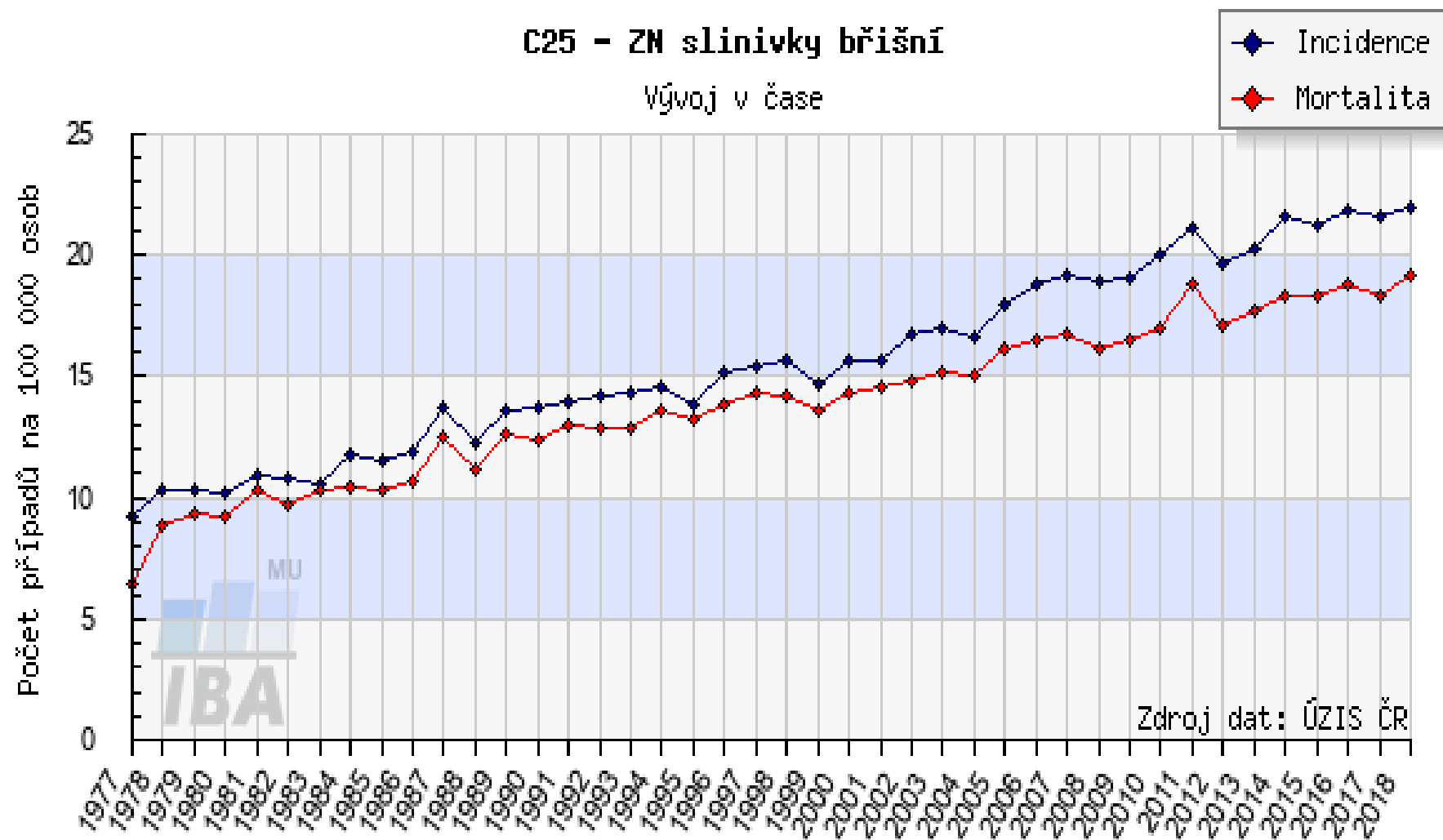


Karcinom pankreatu

Radmila Lemstrová

C25 - ZN slinivky břišní

Vývoj v čase

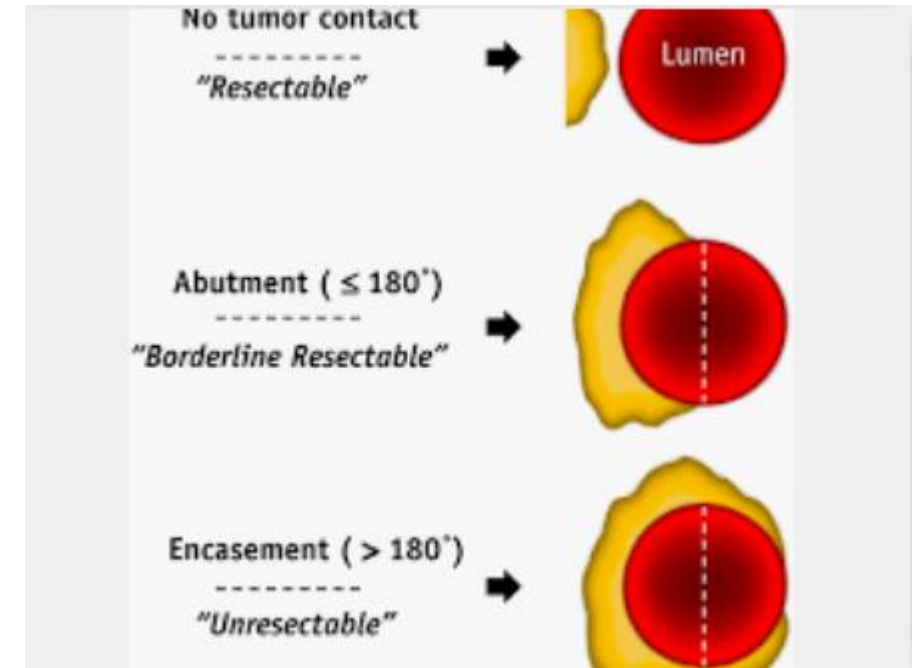


Analýzovaná data: N(inc)=68201, N(mor)=60726

<http://www.svod.cz>

Resekabilní PDAC

- Bez invaze plexus celiacus, AMS, AHC
- Bez invaze VMS, nebo portální žíla $\leq 180^\circ$



Neresekabilní PDAC

- Invaze AMS $> 180^\circ$, plexus celiacus $> 180^\circ$, postižení aorty
- bez možnosti rekonstrukce při postižení v. mesenterika superior, portální žíly

Borderline resekabilní PDAC

Karcinom pankreatu – adjuvantní chemoterapie

- Adjuvantní chemoterapie prodlužuje PFS a OS (ESPAC-1, CONKO-001, ESPAC-33)
- ESPAC-4 gemcitabine/ capecitabine vs. gemcitabin monoterapie (2017),
 - (mOS) 28.0 měsíců u kombinace oproti 25,5 měsíce v monoterapii
 - vyšší podíl toxicity
- GI PRODIGE 24 (2018) adjuvantní modifikovaný FOLFIRINOX (irinoteka 150 mg/m² a vynechání 5-FU bolusu) vs
 - mOS 54.4 měsíce vs. 35.0 měsíců
 - ale ! PS 0-1, KO + biochemie v normě

Adjuvantní chemoterapie

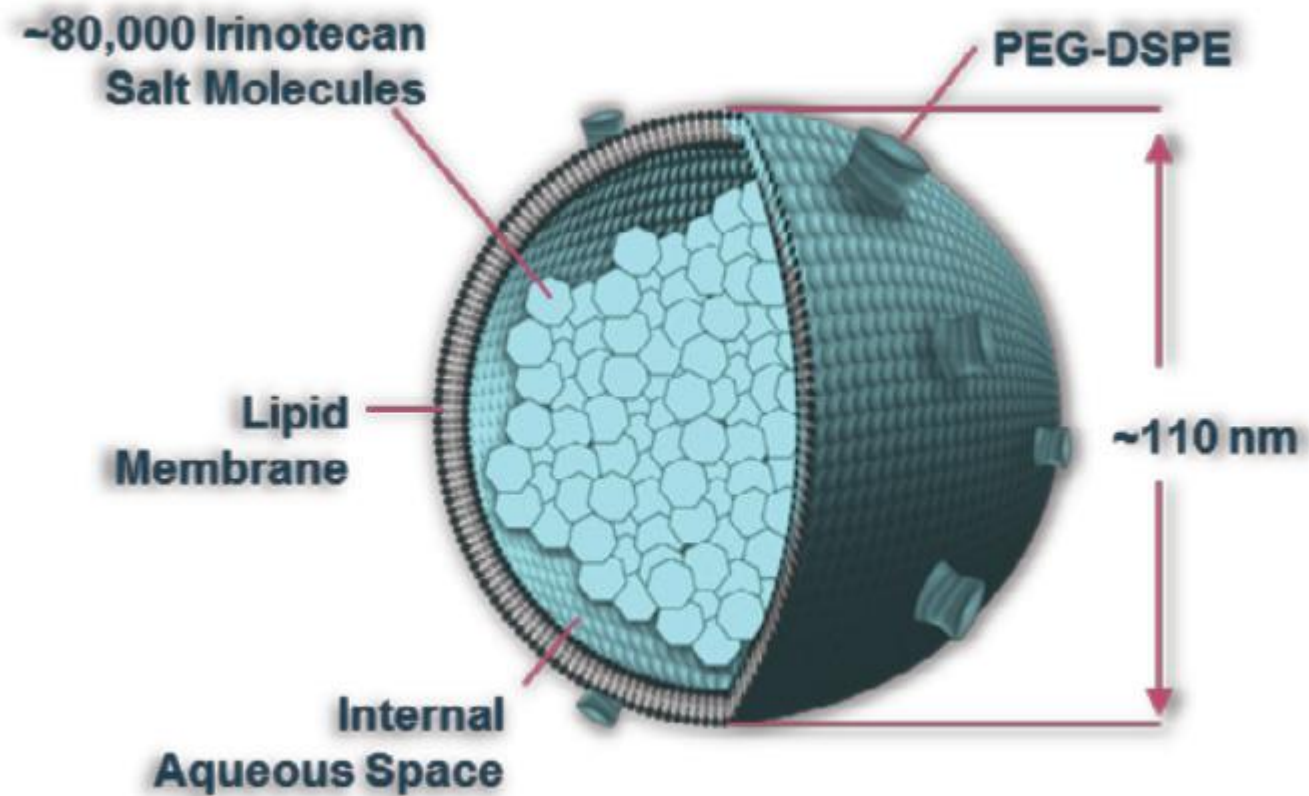
- APACT studie
- Gemcitabin + nab-paclitaxel vs. gemcitabin monoterapie
- Kombinace neprodloužila PFS oproti monoterapii



Pokročilý/neresekeabilní tu/metastatická choroba

- **ACCORD 2011** - FOLFIRINOX vs. gemcitabin
mOS 11.1 měsíců triplet vs. 6.8 měsíců monoterapie
- **MPACT 2013** kombinace gemcitabin + nab-paclitaxel vs. gem
mOS 8.5 měsíců kombinace vs. 6,7 měsíce monoterapie
- **NAPOLI-1 2015** 5-FU/nanoliposomal irinotecan (nal-IRI) vs. 5-FU/LV nebo nal-IRI v 2.linii
417 pacientů, mOS 6.1 měsíce v kombinaci vs. 4.2 měsíce 5-FU,
4,9 měsíců nal-IRI

Figure 1 Image of Liposomal Irinotecan



Source: Onivyde® [package insert]. Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.; 2017.

Jameson GS, Borazanci E, Babiker HM, et al.: Response Rate Following Albumin-Bound Paclitaxel Plus Gemcitabine Plus Cisplatin Treatment Among Patients With Advanced Pancreatic Cancer:

A Phase 1b/2 Pilot Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020; 6: 125.

- Gemcitabin + nab-paclitaxel + cisplatina Ib/II trial
- Cílem kompletní remise 25%
- Primárního cíle nebylo dosaženo, CRR pouze 8%
ale ORR 71% a mOS of 16.4 měsíců (95% CI 10.2–25.3)

Tento triplet nyní testován v neoadjuvanci u ca žlučových cest

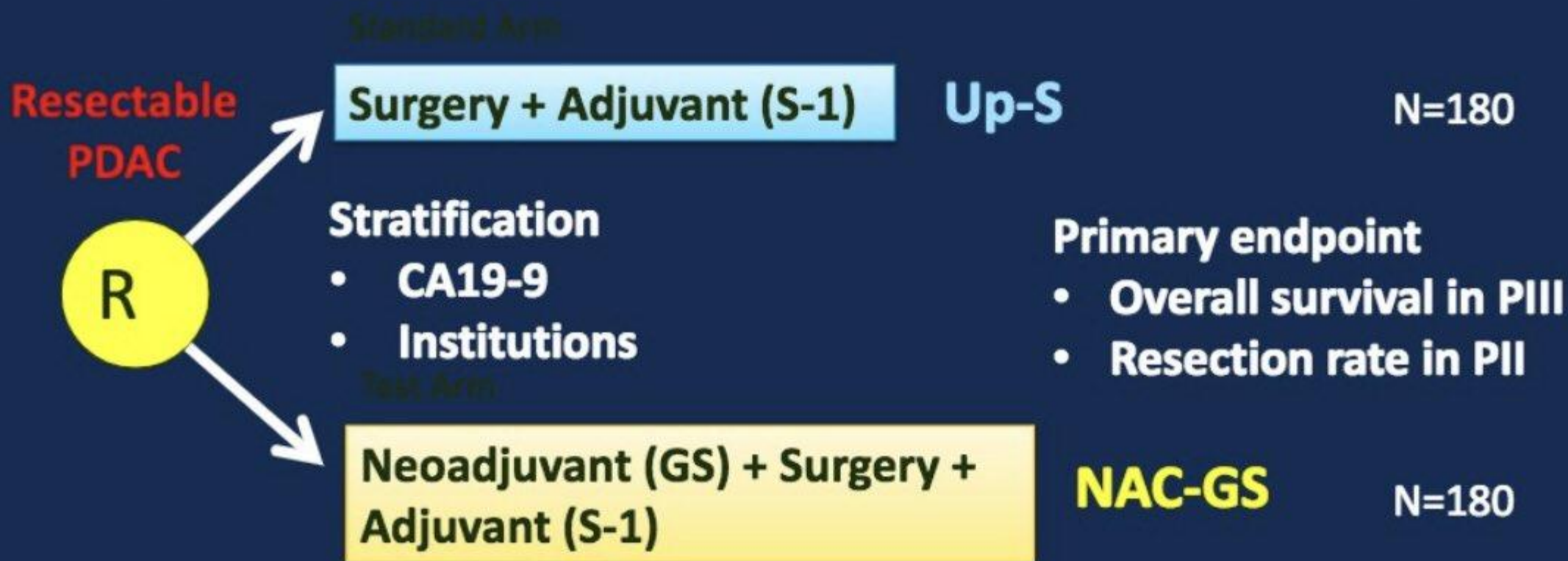
Neoadjuvantní terapie ?

- Zvýšení RO resekci
- Léčba lépe tolerována
- Biologie nádorů (prognosticky příznivé a nepříznivé)
- Downstaging u borderline nádorů
- Řada menších studií různých designů včetně kombinace chemoterapie a radioterapie
- **Není standard !**

Neoadjuvance – resekabilní PDAC

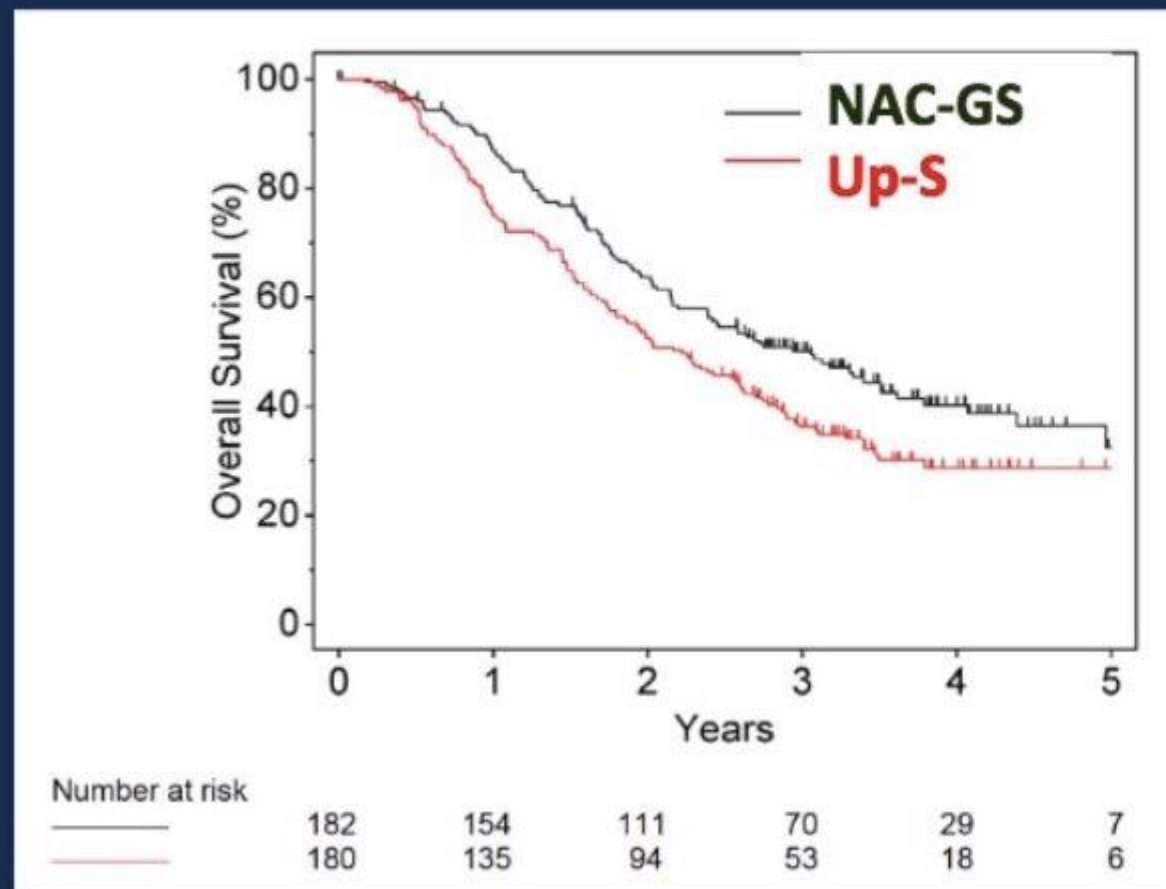
- Prep-02/JSAP-05 fáze II/III
- Gemcitabine/S1 s následnou resekcí vs. primární chirurg. výkon
- mOS 36.7 měsíců pro neoadjuvantní chemoterapii vs. 26.6 měsíců pro primární chirurg. výkon (HR 0.72, 95% CI 0.55–0.94; P = 0.015)
- Počet provedených resekcí, četnost R0 a morbidita bez rozdílu
- Zahrnutí i pacienti borderline resekabilní s portální invazí
- Nutnost dalšího testování

Prep-02/JSAP-05 phase II/III study



Enrollment was started on Jan. 4th, 2013

Overall Survival (ITT)



- **Overall survival**
NAC-GS: **36.72** months (28.68 – 43.32)
Up-S: **26.65** months (21.00 – 31.32)
HR: **0.72** (95%CI: 0.55– 0.94)
stratified log-rank test: **p=0.015**
- **2-year OS**
– **63.7% vs 52.5%**

Neoadjuvance – borderline resekabilní

- **ALLIANCE trial A021101 (2016), fáze I**
 - mOS 21.7 měsíce (95% CI 15.7–NR)
 - 68% resekci (95% CI 49–88%)
 - **NEOLAP** FOLFIRINOX a Gemcitabin + nab-paclitaxel (G/A) u LAPC.
 - 2 cykly G/A a následně randomizace 1) 2 cykly G/A
2) 4 cykly FOLFIRINOX.
- Resekabilita 30.6% G/A vs. 45.0% FOLFIRINOX- NESIGNIFIKANTNÍ**
(odds ratio 0.54, 95% CI 0.26–1.13; P = 0.135)

Probíhající studie

- **SWOG 1505** fáze II- G/A + FFX resekabilní PDAC – 2letý OS primární cíl
- **NEONAX** fáze II, 2 x preoper G/A – operace- 4x G/A vs. adjuvance 6 x G/A

Alliance A021101: Study Design

- Multicenter pilot study^[1]



- Primary endpoints

- Accrual
- Rate of preoperative treatment-related toxicity or delay
- Rate of completion of all planned preoperative and operative therapy

Criteria for Radiographic Interface Between Tumor and Vessel for Borderline Resectable^[2]

Portal vein	TVI $\geq 180^\circ$ and/or reconstructable occlusion
Superior mesenteric artery	TVI $< 180^\circ$
Hepatic artery	Reconstructable short-segment TVI of any degree
Celiac trunk	TVI $< 180^\circ$

1. Katz MHG, et al. ASCO 2015. Abstract 4008. 2. Katz MHG, et al. Ann Surg Onc. 2013;20:2197-2203.

Radioterapie

- **Kontraversní výsledky** - různé studie, rozdílné dávky a modality RT
- **LAP07- větší studie** - gemcitabin+ erlotinib +/- RT u LAPC
předčasně ukončen, bez signifikantního rozdílu RT vs no RT
- **Probíhající studie**
 - ALLIANCE trial** - Rameno s SBRT předčasně uzavřeno
 - PREOPANC-1** fáze III - upfront resekce vs. RT-CHT (gemcitabin) v neoadjuvanci
v obou ramenech adjuvanční gemcitabin
 - Předběžná data prodloužení OS (17.1 versus 13.5m měsíce, HR 0.71; P = 0.047) a R0 (65% versus 31%; P ; P <0.001)
 - **Toxicita RT-CHT?**

V současné době RT ke zvážení u High risk nádorů, např R1 resekcí

Imunoterapie

- Check point inhibitory pouze v rámci klinické studie
- Rezistence PDAC – nedostatek efektorových buněk v mikroprostředí
imunosupresivní infiltrát
densní stroma
- Jedinou výjimkou jsou **MSI-H nádory** (1-2%) PDAC
- Pembrolizuman schválen na podkladě 5 jednoramenných studií
 - studie zahrnovala 8 pacientů s PDAC
 - ORR 62%, 2 pacienti (25%) dosáhli kompletní remise
- KEYNOTE-158 (22 pacientů s PDAC)
 - ORR 18.2%, mPFS 2.1 m., mOS 4.0 m

Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.*: ***Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357(6349): 409–13.***

Cílená terapie

- Molekulární profilování – subtypy PDAC
- 14% pacientů s mutací (zárodečnou nebo somatickou) *BRCA1, BRCA2, a PALB2*
- Mutace v genech u PDAC (*KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, MLL3, TGFB2, ARID1A, a SF3B1*) – *bez terapeutické indikace, ale prognostický význam*
- Genové fúze - neurotrofní receptor tyrosin kinasa (*NTRK*) – výskyt *okolo 6%*

NTRK fúze

- NSGS nebo FISH
- ***Larotrectinib*** *schválen 2018 pro metast. Solidní nádory s NTRK fúzí*
- 3 jednoramenné studie LOXO-TRK-14001, SCOUT, NAVIGATE
- Celkem 55 pacientů (včetně dětí)
- ORR 75% (95% CI 67–90%) a mPFS nedosažen při mediánu sledování 9,9 m
- Pouze 1 pacient s PDAC ! (respondent)
- Toxicita grade 3 a více - u méně než 5% pacientů
- NÚ – zvýšené hodnoty AST/ALT, únava a zvracení

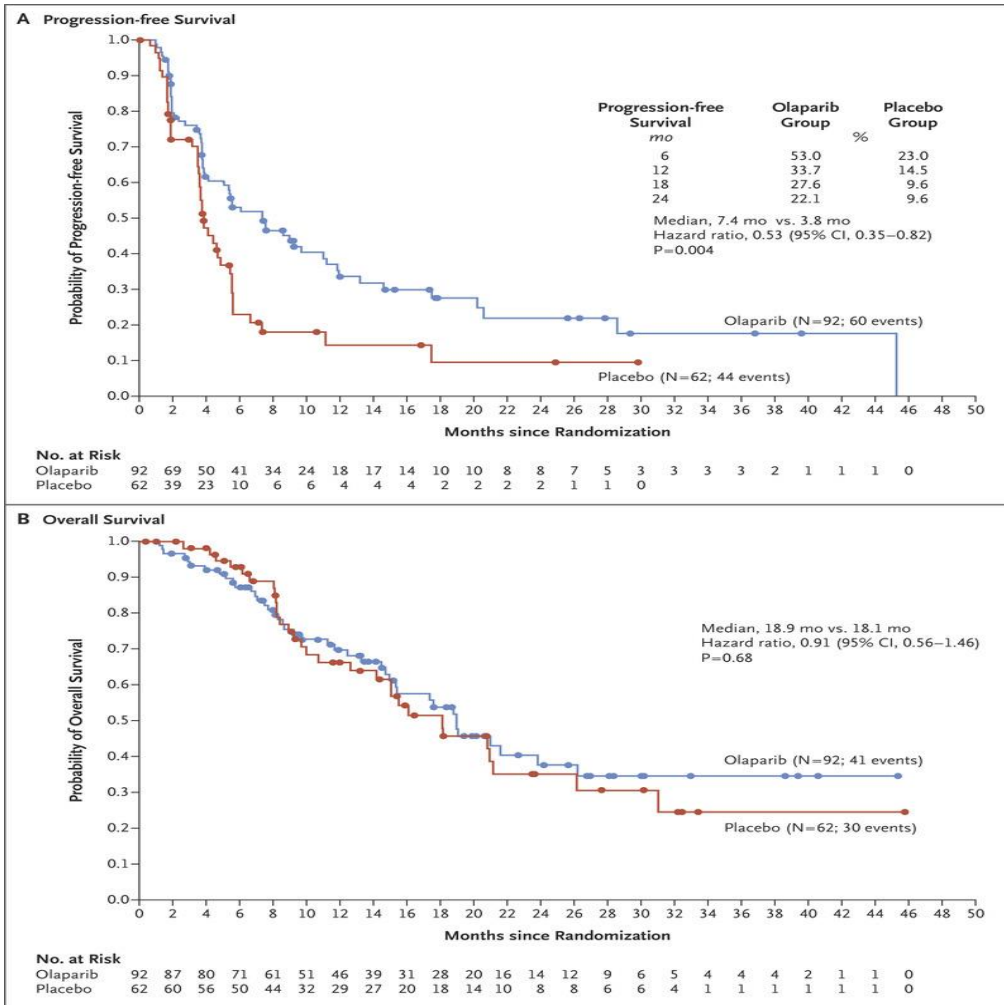
NTRK fúze

- **Entrectinib** (2019)
- 3 jednoramenné studie ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2
- 60 pacientů gene rearrangement v *NTRK*, *ROS1*, nebo *ALK*
- *Studie fáze I, pouze předběžné výsledky*
- *Pouze 3 pacienti s NTRK fúzí, ORR 10%%*
- *Žádný pacient s PDAC*
- NÚ: únava, dysgémie a parestézie

Porucha homologní rekombinace (HRD)

- Genomová instabilita
- Mutace BRCA1/2 – *zvýšena senzitivita k platinovým derivátům a alkylačním látkám*
- NCCN - gemcitabin + cisplatina u lokálně pokročilé, či metast. choroby
- Cílená terapie !!
- (PARP) inhibitor poly(adenosin disfosfát - riboso) polymerázy
- Studie POLO fáze III - **olaparib** maintenance versus placebo u pacientů s metast. PDAC a zárodečnou mutací BRCA1/2 po léčbě platinou, bez progrese
- mPFS 7.4 m vs. 3.8 m u placebo (HR 0.53, 95% CI 0.35–0.82; $P = 0.004$)
- *Alen není OS benefit !* mOS 18.9 versus 18.1 m. HR 0.91; 95% CI 0.56–1.46; $P = 0.68$).
- *Toxicita grade 3 a více* 40% vs 23% (placebo)
- NÚ: únava, nausea, průjmy, bolest břicha
- FDA schválila maintenance olaparib po chemoterapii s platinou trvající 4-6 měsíců

POLO III- metast. PDAC maintenance 1.linie



POLO: Maintenance Olaparib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer and Germline *BRCA* Mutation: Final OS

- International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial

Patients with metastatic pancreatic cancer and deleterious/suspected deleterious germline *BRCA1/2* mutation, ≥ 16 wks of first-line platinum-based therapy without progression (4-8 wks from last dose) (N = 154)

Randomized 3:2

Olaparib 300 mg BID
(n = 92)

Placebo
(n = 62)

Continue until PD or unacceptable toxicity

- Primary endpoint: PFS by BICR (modified RECIST v1.1)
- Key secondary endpoints: OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, safety/tolerability

Golan. ASCO GI 2021. Abstr 378. Golan. NEJM. 2019;381:317.

Slide credit: clinicaloptions.com

Chirurgie metast. choroby ?

Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature

[Martin Lovecek¹](#), [Pavel Skalicky¹](#), [Josef Chudacek¹](#), [Marek Szkorupa¹](#), [Hana Svebisova²](#), [Radmila Lemstrova²](#), [Jiri Ehrmann³](#), [Bohuslav Melichar⁴](#), [Tharani Yogeswara⁵](#), [Dusan Klos¹](#), [Radek Vrba¹](#), [Roman Havlik¹](#), [Beatrice Mohelnikova-Duchonova⁴](#)

Affiliations

PMID: **29085191**

PMCID: [PMC5643267](#)

DOI: [10.3748/wjg.v23.i35.6420](#)

Free PMC article

Surgery should be considered for all patients with isolated pulmonary oligometastases, but the risk of intervention has to be individually weighted for each patient.

