VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzita Karlova

KONTROVERZE V LÉČBĚ NÁDORŮ PANKREATU

Vladimír Frýba, Zdeněk Krška, David Hoskovec, Jan Ulrych
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Témata

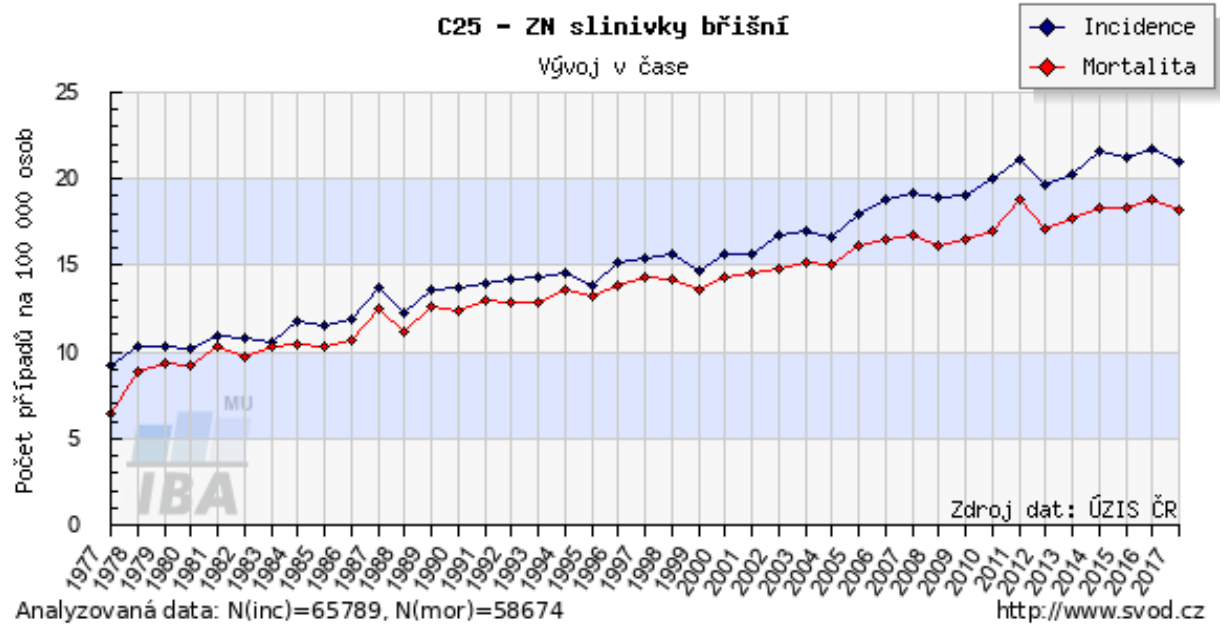
- ~~Chirurgická léčba jaterních metastáz karcinomu pankreatu~~
- ~~Operační versus konzervativní léčba neuroendokrinních tumorů~~
- ~~Role chirurgie v léčbě sekundárních nádorů pankreatu~~
- **Neoadjuvantní léčba karcinomu pankreatu**

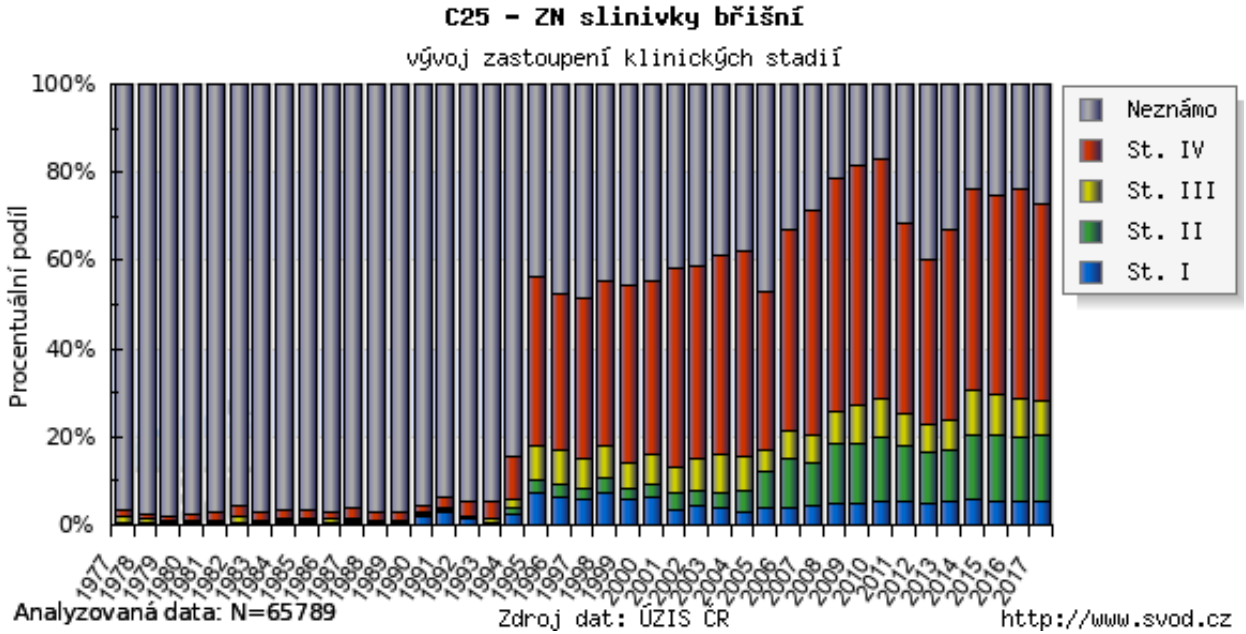
Zadejte text

Karcinom pankreatu

- CaP v ČR 9. nejčastější malignita
- 4. nejčastější příčina úmrtí
  na zhoubné nádory u obou pohlaví

- více než 80% lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom
- Jen cca 15% pacientů jsou kandidáti potenciálně kurativní chirurgické léčby!





Definice resekability

Table 1

Current concept of resectability (definitions vary slightly between major associations).

	Resectable	Borderline Resectable	Unresectable/Locally Advanced
SMA/CA	No contact	<180°	>180° involvement
PV/SMV	No contact	>180°	No reconstruction possible
		Potentially resectable	

Table 2
Classification for of pancreatic cancer involving the head or uncinated process (NCCN/AHPBA/SSO/SSAT).

	Resectable	Borderline resectable	Locally advanced/Unresectable
SMV/PV	No abutment/encasement or ≤180° contact without vein contour irregularity	Abutment/encasement (≥180^0), reconstructible	Not reconstructible
SMA	No abutment/encasement	Abutment (≤180°)	Encasement (≥180°)
CHA	No abutment/encasement	Abutment or short-segment encasement	Long-segment encasement
Celiac trunk	No abutment/encasement	No abutment/encasement	Abutment

SMV, superior mesenteric vein; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery; CHA, common hepatic artery.

Resekabilní CaP:

- Standardem léčby je chirurgická léčba následovaná adjuvantní chemoterapií.
- Cílem konceptu adjuvantní léčby je snížení rizika rekurence po (zdánlivě) radikální resekci
- Obvykle také zlepšení celkového přežití

Neoptolemos JP et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2001.

Sinn M et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2017

Neoptolemos JP et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017

Adjuvantní léčba

- Užívá se gemcitabine nebo kombinované režimy
- mFOLFIRINOX zásadní zlepšení prognózy oproti gemcitabine
- medián DFS 21.6 měsíce oproti 12.8 měsíce a 3-letý DFS 39.7% oproti 21.4%
- mFOLFIRINOX protokol superiorní i při subanalýze (T3/4 tumory, N+ stadia, R1 resekce, špatně diferencované tumory)

Ale

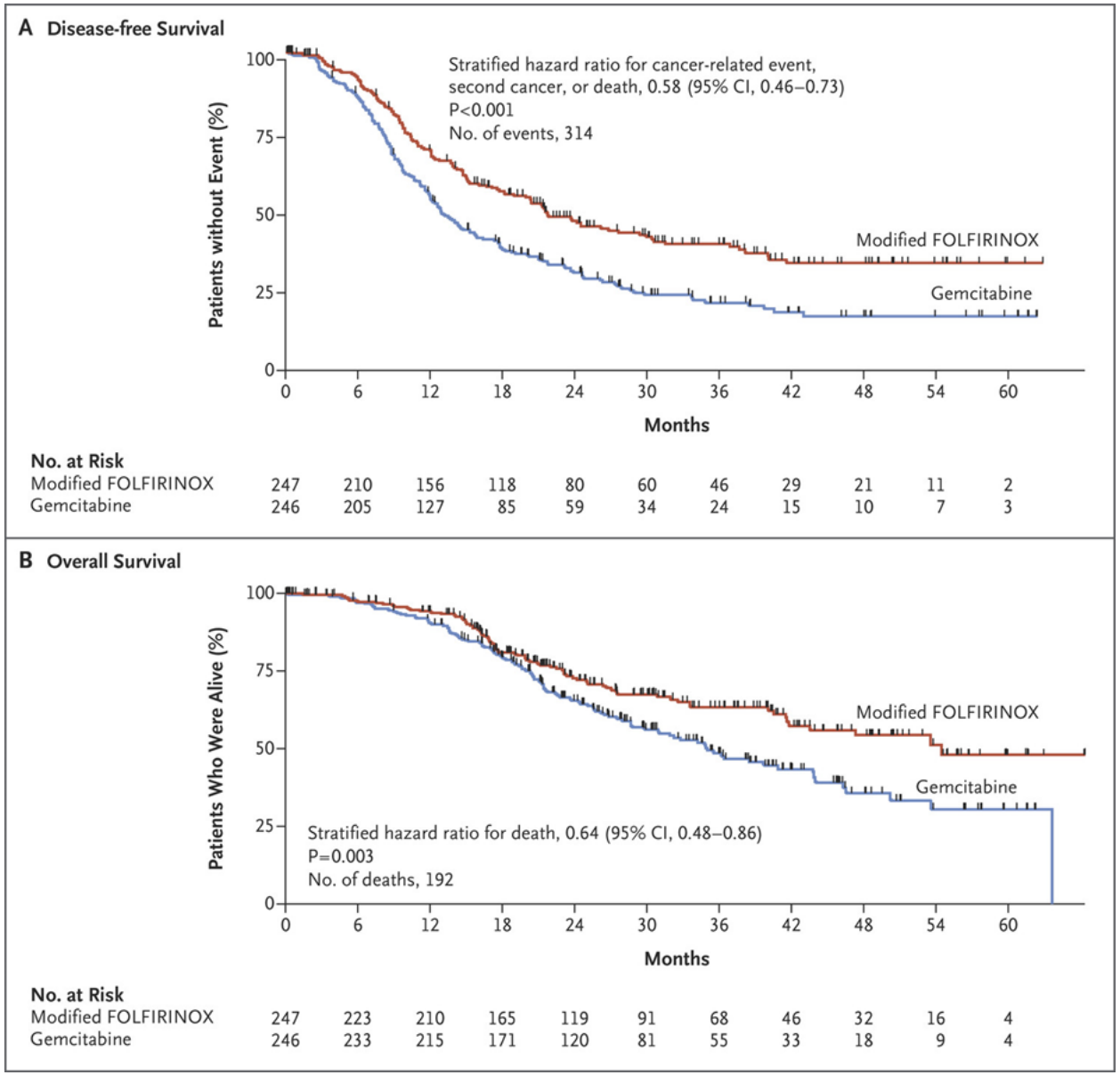
- Pouze asi 60% pacientů po resekci podstoupí adjuvantní léčbu (perioperační morbidita)

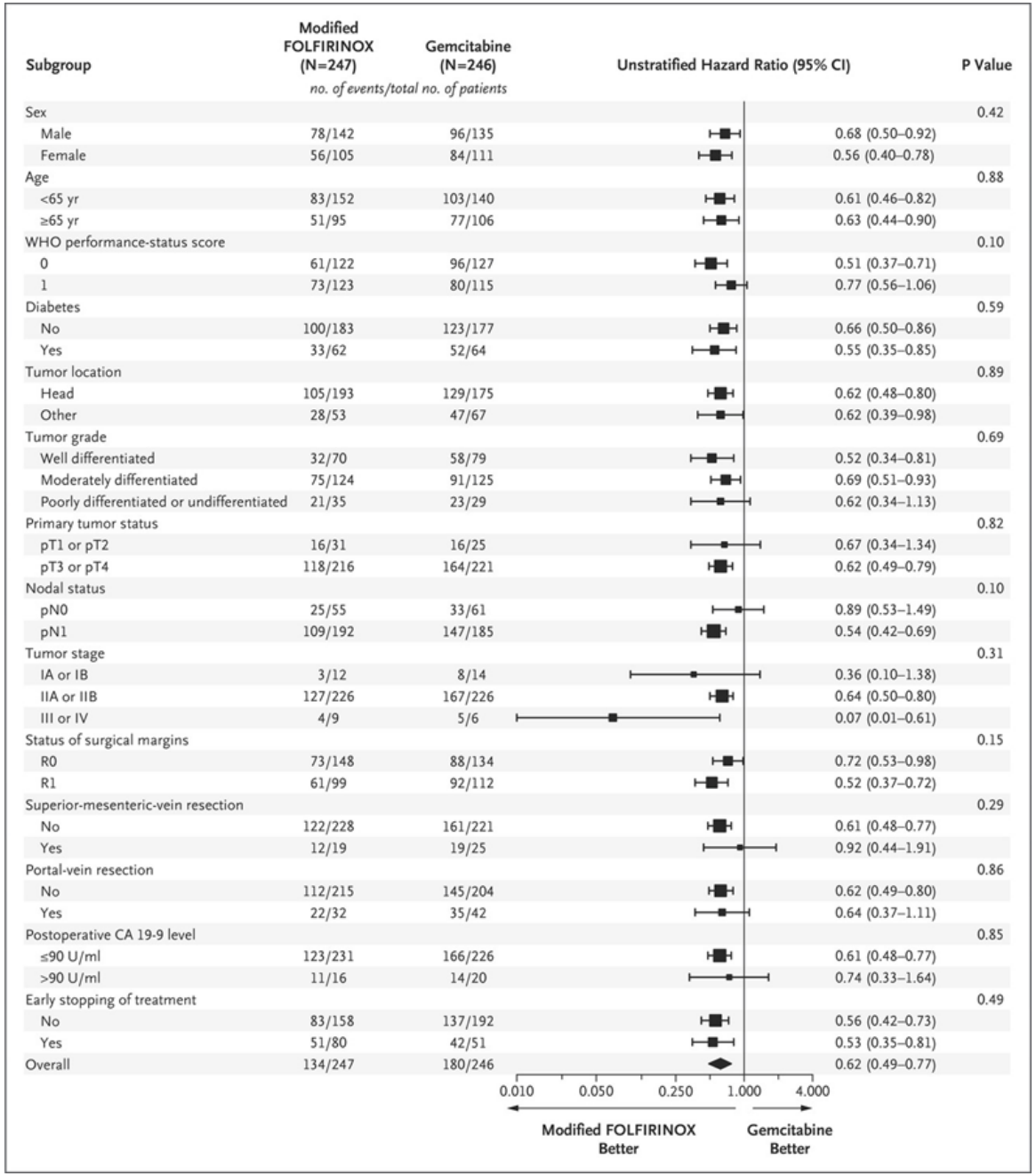
Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018

Deutsche_Krebsgesellschaft: Jahresbericht der zertifizierten Pankreaskarzinomzentren - Kennzahlenauswertung 2019. Available online: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzita Karlova





Conroy et al. N Engl J Med 2018;379:2395-2406

Neoadjuvantní léčba

- Koncept neoadjuvantní léčby se stal standardem u většiny GI tumorů (karcinom jícnu, žaludku, rekta)
- NA léčba je lépe tolerována a pacienti mají šanci být více léčeni (pokud je léčba zahájena předoperačně)
- Vzhledem k pooperačním komplikacím a vysokému počtu primárně neresekabilních tumorů

  → neoadjuvantní chemo(radio)terapie je využívána se vzrůstající tendencí u CaP

Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rodel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C.F., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N. Engl. J. Med. 2004

Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N. Engl. J. Med. 2006

Neoadjuvantní léčba – teoretické předpoklady

- **Možné výhody neoadjuvantní terapie:**

1) Systémový efekt (léčba cirkulujících nádorových buněk nebo mikrometastáz před chir.výkonem)
2) Vyšší šance dosáhnout R0 resekce (prognostický význam)
3) Dowstaging onemocnění
4) Snížení komplexity chirurgického výkonu
5) Lepší efektivita díky zachované anatomii a prokrvení oproti adjuvanci
6) Lepší tolerance oproti adjuvantní léčba (jasně definovaná, kratší léčba u NA, oproti adjuvanci po náročném výkonu)
7) „Window of opportunity“ – zhodnocení biologie tumoru = lepší selekce vhodných kandidátů chir.výkonu (cca 20% pacientů generalizuje během léčby)

Neoadjuvantní léčba – teoretické předpoklady

- **Možné nevýhody:**

1) Toxicita léčby zhoršující výsledky chirurgické léčby
2) Progrese choroby během neoadjuvantní léčby

Gillen S, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010

Neoadjuvantní chemoterapie vs chemoradioterapie

- Historicky koncept neoadjuvantní léčby založen na CHRT

  (vzhledem nižší účinnosti konvenční CHT oproti jiným solidním tumorům)
- Gemcitabine v monoterapii je neúčinný v neoadjuvanci
- Dublet CHT na bázi gemcitabine efektivnější
- S rozvojem polychemoterapie (FOLFIRINOX) se dostává do popředí NACHT (systémové léčba mikrometastáz) oproti NACHRT (lokální léčba ve vysoké dávce)
- Díky vysokému procentu léčebných odpovědí u FOLFIRINOX a gemcitabine/nab-paclitaxel v paliativní léčbě CaP → využití v poslední době u borderline resekabilních a neresekabilních CaP

Evans DB et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg. 1992

Palmer DH et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol. 2007

Heinemann V. Gemcitabine-based combination treatment of pancreatic cancer. Semin. Oncol. 2002

Sukerr M et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol. 2016

Podklady neoadjuvantní léčby

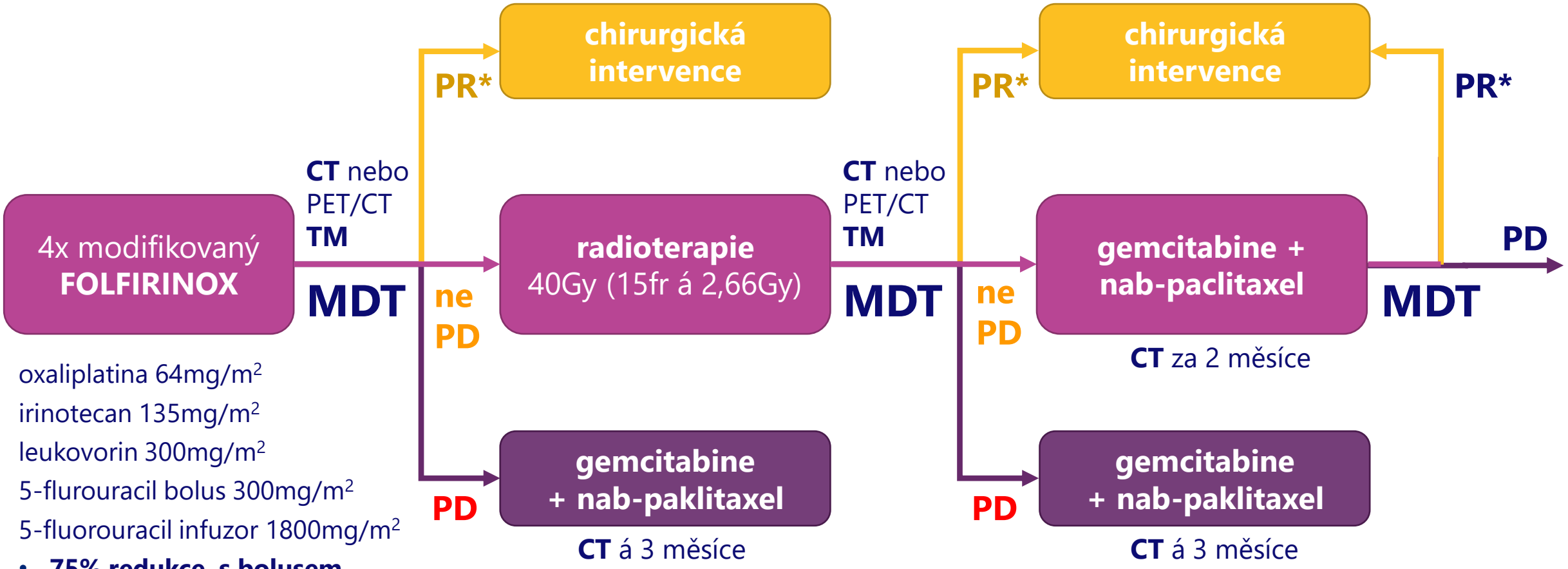
- Prakticky dva koncepty

a) Léčba borderline resekabilního nebo lokálně pokročilého CaP s cílem dosánout sekundární resekability = indukční (konverzní) léčba

b) Předoperační léčba primárně resekabilního nádoru s cílem snížit riziko rekurence a zlepšení celkového přežití = neoadjuvantní léčba

Hackert T. et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. Ann. Surg. 2016

Protokol – indukční terapie modifikovaným FOLFIRINOXem se sekvenční radioterapií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomu pankreatu



oxaliplatina 64mg/m^2
irinotecan 135mg/m^2
leukovorin 300mg/m^2
5-flurouracil bolus 300mg/m^2
5-fluorouracil infuzor 1800mg/m^2

- **75% redukce, s bolusem,**

bez primární profylaxe RF

* potenciálně resekabilní

Vliv komplikací chirurgické léčby na multimodální léčbu

- Perioperační mortalita 3-5 % (high volume centra)
- Morbidita zůstává vysoká cca 40-60 % (pankreatická píštěl 10-29 %)

→ 40 % pacientů po resekci nemůže podstoupit adjuvantní terapii nebo ji odmítne

Tzeng C.W.et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: Influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. J. Gastrointest. Surg. 2014

Labori K.J., et al. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma—A population-based cohort study. Acta Oncol. 2016

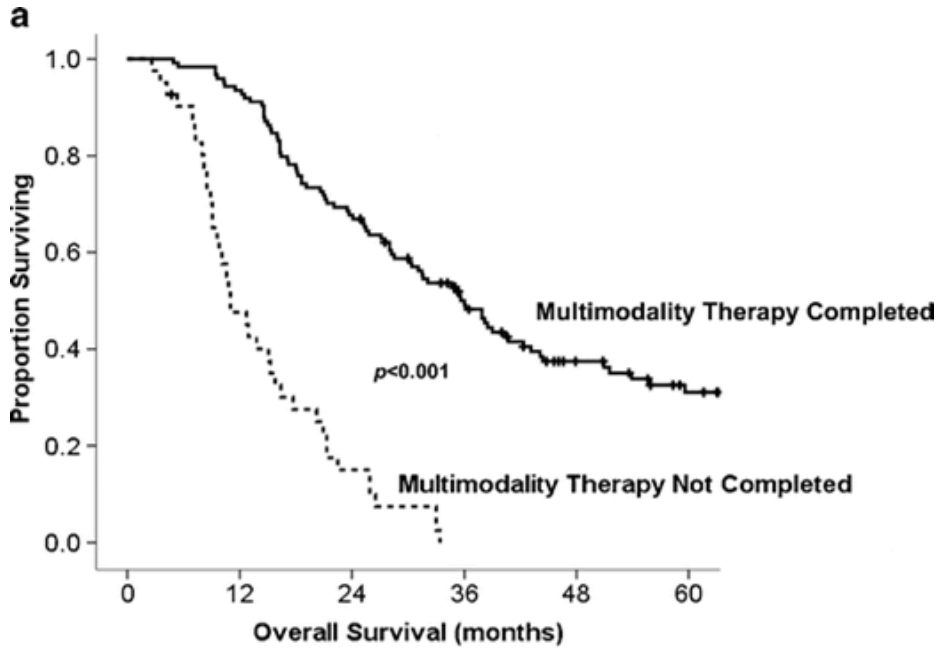
Vliv komplikací chirurgické léčby na multimodální léčbu

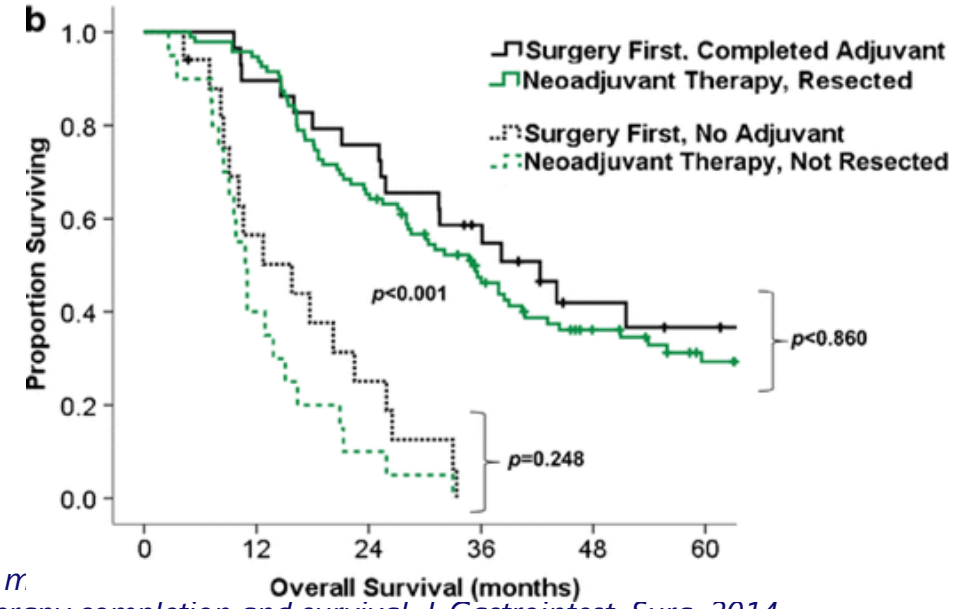
- Studie MD Anderson CC (2002-2007)

1) Celkové přežití pacientů, kteří dokončili MMT, signifikantně lepší oproti těm, kteří nedokončili

2) Pacienti s kompl.chir.léčby stejné přežití jako pacienti s NA léčbou bez chirurgie

3) Pacienti po NA léčbě s kompl.chir.léčby vyššího stupně stejné přežití jako ti bez komplikací





Tzeng C.W.et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: Influence of early m
therapy completion and survival. J. Gastrointest. Surg. 2014

Vliv multimodální léčby na chirurgické komplikace

- Neoadjuvantní terapie je dobře tolerována (žádný pacient neodmítl chirurgickou léčbu pro toxicitu NA léčby)
- Morbidita není vyšší než u up-front surgery

- Riziko pankreatické píštěle dokonce nižší (zlepšení nutričního stavu, fibróza pankreatu?)

Heinrich S., et al. Prospective Phase II trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. J. Clin. Oncol. 2008

O'Reilly E.M., et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. Ann. Surg. 2014

Verma V. et al. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. Am. J. Clin. Oncol. 2016

Vliv NA léčby na nutriční stav

- Malignity obecně spojeny se zhoršením nutričního stavu

- U CaP typicky biliární obstrukce, která vede k nedostatku žluči ve střevě a poruchám trávení
- Studie hodnotící nutriční stav během NA léčby – zhoršení (pacienti s G3 střevní toxicitou)

Ale

- Zlepšení nutričního stavu (hladina prealbuminu) po NA léčbě – režim gem+cis

Naumann P. et al. Outcome after neoadjuvant chemoradiation and correlation with nutritional status in patients with locally advanced pancreatic cancer. Strahlenther. Onkol. 2013

Sho M., et al. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. J. Hepatobiliary Pancreat.Sci 2013

Heinrich S. et al.Prospective Phase II trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. J. Clin. Oncol. 2008

Predikce léčebné odpovědi

- Standardní stagingové (restagingové) vyšetření je CT
- Hodnocení vaskulární invaze a vzdálených metastáz
- Exaktní hodnocení lokální regrese po NA není možné (desmoplastická reakce v okolí tumoru)

- Chirurgická explorace u všech borderline resekabilních a primárně neresekabilních CaP

Katz MH et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. Cancer. 2012

Dholakia A.S.et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. J. Radiat. Oncol. 2013

Hodnocení léčebné odpovědi

- Objektivní hodnocení patologem po resekci
- Skóre podle Evanse –založena na poměru nekrózy tumoru jako léčebné odpovědi
- Studie ukazují příznivý efekt na T a N stadiu (downstaging), snížení počtu lymfovaskulární invaze a perineurálního šíření, zvýšení počtu R0 resekcí !

Evans D.B., et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg. 1992

Mokdad A.A.,et al. . Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. J. Clin. Oncol. 2016

Schorn S., et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma—A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 2017

Table 1
Meta-analyses supporting a neoadjuvant therapy strategy.

Study	Patient population	Data	Comment
Gillen et al. (2010) [13]	• Pooled data from 111 neoadjuvant trials conducted between 1966 and 2009 • 4,394 patients with PDAC grouped into two cohorts: resectable and nonresectable disease	• Amongst patients initially diagnosed with nonresectable disease who underwent neoadjuvant therapy: → 46.9% underwent surgical exploration → 69.9% had successful resection → 79.2% had R0 resection • Estimated mOS = 20.5 months	• Estimated mOS of 20.5 months, mirrors that of patients with resectable disease at diagnosis • Major drawback that analysis not done by ITT which would reduce potential bias in treatment effect (survival bias), since not all patients proceed to surgery
D'Angelo et al. (2017) [14]	• Pooled data from 12 prospective neoadjuvant studies published between 2008 and 2015 • 624 patients with resectable, BR, and LA PDAC	• ITT analysis • Resection rate = 65% • Similar mOS of 22.78 months	• One of the first meta-analyses to report survival using ITT analysis • Focused solely on prospective trials
Versteijne et al. (2018) [15]	• Pooled data from 38 trials • 3,484 patients with resectable or BR PDAC	• ITT analysis • Resectable disease → Similar mOS for upfront surgery (17.4 months) *v* neoadjuvant therapy (18.2 months) → R0 rates favored neoadjuvant therapy (85% *v* 71.4%) • BR disease • mOS favored neoadjuvant therapy (19.2 months) over upfront surgery, (12.8 months) • R0 rates favored neoadjuvant therapy (88.6 *v* 63.9%)	• One of the largest ITT meta-analysis performed to date
Suker et al. (2016) [16]	• Pooled data from 11 studies of neoadjuvant FOLFIRINOX • 315 patients with LA PDAC	• 25% of patients effectively downstaged and able to undergo resection • Estimated mOS = 24.2 months	• Focused on solely on LA PDAC
Mokdad et al., (2017) [17]	• Retrospective study of National Cancer Database between 2006 and 2012 • Utilized propensity score matched analysis to investigate role of neoadjuvant therapy in stage I or II PDAC who underwent surgery • 2,005 patients treated with neoadjuvant therapy followed by surgery matched with 6,015 patients with upfront resection	• Median overall survival of 26 months with neoadjuvant therapy *v* 21 months with upfront resection	• Limited by inherent selection bias, as neoadjuvant therapy group populated with those patients who tolerated neoadjuvant therapy • Demonstrates the utility of neoadjuvant therapy as a selection strategy for management of patients with early stage disease

Abbreviations: mOS, median overall survival; ITT, intention-to-treat; BR, borderline resectable; LA, locally advanced; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma

Neoadjuvantní léčba – nevýhody/rizika

- Podle současných guidelines není nezbytná histologická/cytologická verifikace před resekčním výkonem

Ale

❖Je nutná před podáním onkologické léčby (tedy i neoadjuvantní), což může v případě opakovaně neúspěšných pokusů zásadně oddálit léčbu a zhoršit prognózu !!

❖Pacienti s obstrukčním ikterem před neoadjuvantní léčbou stentováni → zvýšení rizika pooperačních komplikací a ranných infekcí

Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. . Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. Surgery. (2017)

Neoadjuvantní léčba u resekabilního CaP

Retrospektivní analýzy, systematická review + 2 prospektivní studie

→ ukazují benefit plynoucí z NA léčby

Ale

a) Není vyřešeno, který režim ideální pro neoadjuvanci (FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX, gemcitabine/nab-paclitaxel nebo kombinace s radioterapií)

b) Jak dlouho, v jaké dávce? (kolik cyklů chemoterapie)?

c) Není vyjasněná role případné adjuvantní chemoterapie po neoadjuvanci

Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2018

Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). Jpn J Clin Oncol 2019

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE | 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzita Karlova

Probíhající studie – NA léčba u resekabilního CaP

Table 1

Neoadjuvant/perioperative trials in progress (>phase I) for resectable pancreatic adenocarcinoma (www.clinicaltrials.gov)

No	Trial	rPDAC	brPDAC	n	Phase	NCT number
Neoadjuvant/perioperative chemotherapy						
1	*CISPD-1*: sequential use of Gem/nab-P and mFOLFIRINOX as neoadjuvant CTX	+	−	416	II	NCT03750669
2	*NEONAX*: neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant Gem/nab-P (17)	+	−	166	II	NCT02047513
3	Pre-operative Gem/nab-P + hydroxychloroquine +/− avelumab	+	−	120	II	NCT03344172
4	*SWOG 1505*: perioperative mFOLFIRINOX *vs.* Gem/nab-P	+	−	112	II	NCT02562716
5	Neoadjuvant/adjuvant GVAX pancreas vaccine (with CY) +/− nivolumab and urelumab	+	−	75	I/II	NCT02451982
6	*nITRo*: nal-IRI/5-FU/LV and oxaliplatin	+	−	67	II	NCT03528785
7	Perioperative Gem/nab-P	+	+	50	II	NCT02723331
Neoadjuvant/perioperative concepts including radiation therapy						
1	*PRO33061*: stereotactic body RT *vs.* conventionally fractionated CRT preoperatively	+	+	102	II	NCT03704662
2	*ESR-16-12315*: neoadjuvant CRT (gemcitabine/durvalumab) + adjuvant gemcitabine/durvalumab	+	+	71	II	NCT03572400
3	Preoperative CRT with gemcitabine	+	−	64	II	NCT01333124
4	*UVA-PC-PD101*: neoadjuvant pembrolizumab (+ radiation)	+	+	56	I/II	NCT02305186
5	Neoadjuvant Gem/nab-P followed by RT	+	−	44	II	NCT02427841
6	*PIOPPO*: neoadjuvant carbon ions RT	+	+	30	II	NCT03822936

PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; rPDAC, resectable PDAC; brPDAC, resectable PDAC; Gem/nab-P, gemcitabine/nab-paclitaxel; CTX, chemotherapy; RT, radiation therapy; CRT, chemoradiotherapy.

Závěr

- Koncept neoadjuvantní léčby podle dostupných dat zvyšuje počet R0 resekcí a zlepšuje celkové přežití pacientů s CaP
- Nutné rozsáhlejší randomizované studie k potvrzení
- Karcinom pankreatu je velmi heterogenní onemocnění → perzonalizace v léčbě bude jistě zásadní i u neoadjuvantní léčby

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzita Karlova

Děkuji za pozornost