

Současný pohled na léčbu pokročilého adenokarcinomu slinivky břišní

Stanislav John

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Ústav lékařské biologie a genetiky, LF UK v Hradci Králové

Incidence duktálního adenokarcinomu slinivky břišní (PDAC) v populaci České republiky stejně jako v jiných vyspělých zemích vytrvale stoupá. Ještě závažnější je však vysoká mortalita tohoto onemocnění, která se ani po intenzivní léčbě příliš nemění. Pětileté přežití představuje dohromady pouhých 7–9 % pacientů. Odhady o PDAC v blízké budoucnosti hovoří jako jedné z předních příčin úmrtí na nádorové onemocnění (1). Jedná se tedy o velmi palčivý celosvětový problém současné onkologie. Výrazné pokroky nejen v léčbě, ale i včasné diagnostice pacientů a hlavně prevenci jsou nezbytné.

Klíčová slova: tumor pankreatu, epidemiologie, léčba, stroma.

Current perspective on the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma

The incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in the population of the Czech Republic as well as in other developed countries has been increasing continuously. What is even more serious, however, is the high mortality rate of this disease that remains nearly unchanged even in the setting of intensive treatment. The overall five-year survival is only 7–9% of patients. Near-future estimates mention PDAC as one of the leading causes of death from tumour disease. Thus, it is a very pressing global issue in contemporary oncology. Major advances not only in treatment, but also in early diagnosis of patients and prevention are vital.

Key words: pancreatic tumour, epidemiology, treatment, stroma.

Etiologie

Přesné příčiny vzniku adenokarcinomu slinivky břišní nejsou známy. Vedle genetických predispozic se opět obecně obviňuje životní styl vedoucí k chronickému dráždění slinivky a deregulaci imunitního systému. Spojitost byla prokázána s kouřením, obezitou, nevyváženou konzumací potravin včetně alkoholu, negativní roli hraje diabetes mellitus (1). Populární téma výzkumu mikrobiomu se odrazilo i v této diagnóze a vliv na vznik a rozvoj PDAC se zvažuje u infekce bakteriálními kmeny *Helicobacter pylori*, kvasinkou *Candida albicans* či viry hepatitid B a C; porozumění souvislostí vedoucích k patogenezi PDAC je však teprve na svém počátku (2). Omezené množství PDAC může vzniknout z premaligních lézí např. typu pankreatické intraepiteliální neoplázie (PanIN),

intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN) či mucinózní cystické neoplázie (MCN) (3).

Patofyziologie PDAC

PDAC je nejčastějším histologickým subtypem zhoubného nádoru slinivky břišní, stejně jako celé pankreatobiliární oblasti. Predominantně se vyskytuje v hlavě slinivky. Mezi další nádory v této lokalizaci se řadí ještě agresivnější adenoskvamózní či skvamózní karcinomy, jednotku s úplně jiným biologickým chováním i následnou léčbou představují nádory s neuroendokrinní diferenciací (4).

PDAC se od jiných nádorů liší i svojí buněčností, která je výrazně posunuta ve prospěch nádorového stromatu. Stroma obsahuje kromě bohaté mezibuněčné hmoty též s nádorem asociované fibroblasty, některé buňky imunitního systému,

krevní a lymfatické cévy. Toto výrazně hypoxické prostředí poskytuje nádorovým buňkám velmi účinnou ochranu jak před všemi snahami o jejich likvidaci cestou přirozených imunitních pochodů těla, tak i před terapeutickými zásahy z vnějšku prostřednictvím např. chemoterapie (5). Jako klíčová se z tohoto pohledu ukazuje role hvězdčovitých buněk slinivky břišní (v zahraniční literatuře označované jako stellate cells, SC) (6). Původ těchto buněk s myo-fibroblastovým fenotypem zůstává nadále nejasný, nápadně se ale podobají hvězdčovitým buňkám jater, odtud i jejich název. Histologicky je můžeme identifikovat podle většího množství lipidových částic obsahujících vitamin A. Kromě výrazné role v udržování mezibuněčné hmoty její produkci a degradaci vyplývá z dostupného výzkumu úloha hvězdčovitých buněk v regulaci

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Stanislav John, stanislav.john@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 37–39

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2019

(hlavně parakrinní) ostatních buněčných populací ve slinivce; známé interakce jsou popsány s acinárními a duktálními buňkami, endotelem nebo buňkami imunitního systému. V patologických procesech při zánětu či jiném dráždění pankreatu se hvězdčité buňky aktivují a následně proliferují a jejich funkce se tak zvýrazňuje. Produkují např. TGF- β (transforming growth factor beta), FGF-2 (fibroblast growth factor-2), PDGF (platelet growth factor), EGF (epidermal growth factor), MMP (matrix metalloproteinases), COX-2 (cyklooxygenase-2), oxid dusný či TNF- α (tumor necrosis factor alpha). V prostředí nádoru je tímto působením podporována fibróza, hypoxie, proliferace a invazivita, suprese imunitního systému. Zajímavá se z pohledu terapeutického zdá jejich vzájemná interakce s buňkami PDAC, která byla potvrzena studiemi *in vitro* i *in vivo*. SC usnadňují buňkám PDAC proliferaci a invazivitu indukci epitelovo-mezenchymového přesmyku, inhibici apoptózy, prokázána byla též větší rezistence vůči cytotoxickým látkám či radioterapii (6).

Molekulární charakteristika PDAC

Klasifikace dle morfologie nádorů začíná být v době přísně individualizované terapie nedostatečná. Na řadu se tak dostávají metody molekulární biologie a genetiky. Molekulární profil PDAC naznačuje několik možných variant tumoru. Dají se rozlišit subtypy charakterizované větší aktivací/inaktivací epitelových genů nebo naopak PDAC s výrazným mezenchymovým genovým profilem a klinicky horší prognózou; též tumory s alterací genů souvisejících s imunitou či naopak typickými pro buňky exokrinního pankreatu. Žádná klasifikace se však konsensuálně rutinně nepoužívá i vzhledem k finanční náročnosti těchto molekulárních analýz (7, 8, 9).

Nejvýznamnější mutace, které se objevují ve většině studií, zahrnují geny KRAS (více než 90 % PDAC), TP53, SMAD4 a CDKN2A. Bohužel, všechny tyto klíčové geny jsou v současné době jen velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelné a snahy zaměřit se na okolní členy známých signálních drah též nedopadly dle očekávání. Asi u 5 % pacientů se podařilo najít méně časté mutace např. v genech BRCA 1 a 2, PALB2, ATM či inaktivace mismatch repair genů, které by již mohly mít terapeutický dopad.

Zajímavé je, že většina ze stovek dalších minoritních mutací zahrnuje geny společných signál-

ních drah, konkrétně opět dráhy EGFR-KRAS, TGF- β , WNT, NOTCH a Hedgehog, dále dráhy prostupu S fází buněčného cyklu, remodelace chromatinu, opravy DNA či zpracování RNA. Jejich role v kontextu ostatních změn je zatím opět nejasná (7).

Diagnostika

Maligní chování nádorů slinivky břišní vyplývá i z obtížné diagnostiky. Anatomické uložení hluboko v dutině břišní znamená, že klinicky se nádor většinou projeví až v pokročilém stadiu, kdy vrůstá do okolních cévních a nervových struktur a komplikuje možné operační řešení, nebo je dokonce rozšířen v podobě metastáz do dalších orgánů. K prvním nespecifickým projevům patří bolesti břicha a zad, hubnutí, zažívací obtíže, případně ikterus. Velmi časná stadia jsou diagnostikována spíše náhodně, neexistují ani vhodné metody screeningu. Rutinní diagnostika se proto omezuje na UZ břicha, CT trupu a odběr vzorku k cytologickému či histologickému potvrzení cestou EUS či ERCP.

Plošné určování onkomarkeru CA19–9 nepřineslo v rámci screeningových studií požadované výsledky vzhledem k malé incidenci PDAC.

V praxi se ale osvědčil jako prediktivní marker, někdy doplněný ještě o onkomarker CEA. Hodnota CA19–9 silně koreluje též s určením možností operability PDAC (dle studií použitelná hranice 100 U/mL), avšak i hodnota pod tuto mez nemusí vždy operabilitu zaručit a měla by být hodnocena v souvislostech (10).

Molekulární diagnostika v podobě tekutých biopsií a analýzy volné nádorové DNA a nukleosomů, metylace CpG ostrůvků či detekce specifických miRNA přináší nadějně výsledky, které však musí být po sjednocení metodiky ověřeny stejně jako u jiných typů nádorů ve větších populačních studiích (11).

Léčba PDAC

Základem snahy o úspěšnou léčbu PDAC je nadále kompletní operační odstranění tumoru v nízkém stadiu, k tomuto výkonu dospěje pouze 10–20 % pacientů. Operační postupy zahrnují různě modifikované částečné resekce slinivky s nádorem a přílehlou pojivovou tkání, uzlinami a případně jinými orgány (levostranná a proximální pankreatektomie); nebo nyní méně častou radikální pankreatoduodenektomii (Whippleovu operaci) (12).

Kurabilita je i přes kompletní R0 resekci nízká a rekurence a metastazování dosahuje vysoko

přes 80 %. Pro posouzení možností operačního řešení je důležité radiologické zhodnocení průstání tumoru do okolí velkých cév (a. mesenterica superior, truncus coeliacus, a. hepatica), limitní hodnota postižení obvodu těchto arterií je 180° spolu s možností adekvátní náhrady v. mesenterica superior při jejím postižení (13). Potenciálně resekabilním pacientům v dobrém stavu máme možnost podat indukční chemoterapii v režimech odpovídajících paliativním.

Role radioterapie zůstává nejasná, doporučována je zejména po úspěšné adjuvantní chemoterapii či u R1 resekci ve formě konkomitantní chemoradioterapie s 5-fluorouracilem. Další možností je stereotaktická radioterapie v rámci indukční léčby při nedostatečném efektu chemoterapie. Radioterapie může být využita i v paliativním záměru léčby hlavně stran ozáření bolestivého primárního ložiska či obdobně metastáz (14, 15, 16).

Chemoterapie se považuje zatím za nejúčinnější metodu léčby PDAC. Maxima možného efektu bylo v 1. linii paliace dosaženo kombinovanými režimy FOLFIRINOX a nab-paklitaxel + gemcitabine (NG) (17). Pro vhodné pacienty v dobrém stavu se oproti samotnému gemcitabinu statisticky signifikantně zvýšilo celkové přežití ze 6,8 na 11,1 měsíce (studie fáze III ACCORD-11; režim FOLFIRINOX) a ze 6,6 na 8,7 měsíce (studie fáze III MPACT, režim NG). Tyto dva režimy zatím nebyly nikdy porovnány přímo mezi sebou, retrospektivní metaanalýzy neprokázaly větší benefit jednoho nebo druhého režimu ve smyslu OS či PFS. Režim FOLFIRINOX je však zatížen poměrně výraznou toxicitou (neutropenie, průjemy, neuropatie) a je obecně hůře snášen, což vede k určitým modifikacím jeho podávání (redukce dávek, vynechání bolusu 5-FU). Při sekvenčním použití obou dvou režimů v 1. a 2. linii nepřinesla změna pořadí statistický vliv na OS či PFS (13,7 proti 13,8 měsíce, $p = 0,9$), 2. linii podstoupilo 80,7 % pacientů léčených v této studii 1. linií (18). Pro pacienty v horším stavu neschopných ve 2. linii podstoupit náročnou léčbu FOLFIRINOX či NG jsou možností volby redukováné původní režimy (monoterapie gemcitabine, FOLFOX, FOLFIRI, FUFA) či některý z novějších režimů (OFF, nal-IRI* + FUFA) (19, 20).

Specifickou skupinou se v tomto zdají být pacienti s BRCA-1 či BRCA-2 mutací, kteří by, jak se zdá, mohli mít prospěch z chemoterapeutického režimu s platinovým derivátem (zatím doporučo-

ván režim cisplatina + gemcitabine) a případně PARP inhibitoru, výsledky studií ale narážejí na problém s menším počtem pacientů (21).

Vzhledem ke své úspěšnosti se režimy FOLFIRINOX a NG používají v indukční/neoadjuvantní indikaci potenciálně resekabilních tumorů slinivky. Kromě zvýšení šancí na resekci tumoru je podání indukční chemoterapie jakýmsi sítím k brzkému ověření účinnosti a vyřazení pacientů nevhodných k operaci, tedy pacientů s biologicky agresivnější formou PDAC (22).

Svůj význam prokázalo adjuvantní podání chemoterapie, původní režimy 5-FU a gemcitabine (nadále může být považován za standard u pacientů v horším stavu či s komorbiditami) (23) jsou nyní, pokud je to možné, nahrazovány účinnějšími kombinovanými režimy capecitabine + gemcitabine (24) či opět modifikovaný FOLFIRINOX. Ten zatím prokázal největší účinnost oproti gemcitabinu samotnému (studie fáze III PRODIGE, prodloužení období bez známek nemoci DFS z 12,8 měsíce na 21,6 měsíce a celkového přežití OS z 35 měsíců na 54,4 měsíce) (25). Zajímavé je, že v této studii i samotný gemcitabine prokázal překvapivě vysokou účinnost.

Standardní použití cílené (biologické) léčby PDAC není příliš běžné. Jediný úspěch zaznamenal erlotinib v kombinaci s gemcitabinem při paliativním záměru terapie. Studie však prokázala pouze malé statisticky signifikantní zlepšení OS za cenu poměrně velkých nežádoucích účinků (26, 27, 28). Z těchto důvodů je tato léčba používána minimálně a prakticky se vytratil z doporučení.

Imunoterapie znamená průlom v léčbě u indolentních nádorů typu melanomu či plicních tumorů. To samé se, bohužel, nedá říci o úspěšnosti léčby PDAC. Příčinu bychom hledali v již výše diskutovaném nádorovém stromatu, které je imunitně nehostinné. PD-1, PD-L1 nebo CTLA-4 jsou hlavní molekuly, jejichž blokáce dokáže aktivovat především imunitu zprostředkovanou T-lymfocyty. Prostředí PDAC je ve většině případů na tyto imunitní buňky chudé a zároveň se v něm vyskytuje jen velmi malé množství neoepitopů, na které by se aktivovaný imunitní systém mohl zaměřit. Jedinou výjimkou jsou pacienti s prokázanou mikrosatelitovou nestabilitou/MMR deficientní. Incidence mezi pacienty s PDAC je však velmi nízká (29).

Ani ostatní typy imunoterapie v podobě protinádorových vakcín, imunomodulačních

matu či CAR-T nezasahovaly větší úspěchy, naděje se nyní upínají k různým kombinacím imunoterapie a jiných léčebných modalit (chemoterapie, radioterapie, cílená léčba) (30).

Závěr

Duktální adenokarcinom slinivky břišní je nadále onemocnění s velmi špatnou prognózou a téměř absolutní mortalitou. Ani nadějně nové přístupy v léčbě nepřinesly výrazný pokrok v prodloužení přežívání pacientů. Nejúčinnější léčbou proto zůstávají kombinované chemoterapeutické režimy. I přes tyto nepříznivé zprávy můžeme individuálním přístupem a vhodně zvolenou terapií spolu s důslednou podpůrnou léčbou dosáhnout významného benefitu, což bude vzhledem k počtu pacientů léčených v ČR zásadní.

* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo rozhodnuto

*Podporováno MZ-ČR-RVO (FNHK, 00179906)
a Univerzitou Karlovou, Lékařskou fakultou v
Hradci Králové (LF UK HK)*

LITERATURA

- Rawia P, et al. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019; 10(1): 10–27.
- Shirazi MSR, et al. Microbiome Dysbiosis and Predominant Bacterial Species as Human Cancer Biomarkers. *J Gastrointest Cancer.* 2019 Oct 12.
- Lim J, et al. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? *Updates Surg.* 2019; 71(2): 209–216.
- Mohamed E, Mostafa ME, et al. Pathologic classification of "pancreatic cancers": current concepts and challenges. *Chin Clin Oncol.* 2017 Dec; 6(6): 59.
- Fakhri B, et al. Molecular landscape and sub-classification of gastrointestinal cancers: a review of literature. *J Gastrointest Oncol.* 2017 Jun; 8(3): 379–386.
- Haqq J, et al. Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: Current perspectives and future strategies. *Eur J Cancer.* 2014 Oct; 50(15): 2570–82.
- Bailey P, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531(7592): 47–52.
- Moffitt RA, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor – and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Genetics* 2015; 47: 1168–1178.
- Collisson EA, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med.* 2011 Apr; 17(4): 500–503.
- Ballehaninna UK, et al. The clinical utility of serum CA19–9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Jun; 3(2): 105–119.
- Chang JC, et al. Novel diagnostic and predictive biomarkers in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 20; 18(3): pii: E667.
- Ryska M, Strnad R. Rozšířená resekce ve srovnání se standardní neprodukuje život nemocnému s karcinomem pankreatu. XXIX. Brněnské onkologické dny, abstrakt 078, 2005.
- Tamburrino D, et al. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: A biological and morphological approach. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 28; 20(32): 11210–11215.
- Huguet F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326–331.
- Smeenk HG, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg.* 2007; 246: 734–740.
- Hsu CC, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 981–990.
- Vogl U, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine or FOLFIRINOX as first-line treatment in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas: does sequence matter? *BMC Cancer.* 2012–2019.
- Vogl UM, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine or FOLFIRINOX as first-line treatment in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas: does sequence matter? *BMC Cancer.* 2019; 19: 28.
- Wang-Gillam A, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer.* 02–2019.
- Pelzer U, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer.* 07–2011.
- Lowery MA, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist.* 2011; 16(10): 1397–402.
- Hackert T, et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg.* 2016; 264(3): 457–63.
- Oettle H, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297(3): 267–277.
- Neoptolemos JP, 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. *The Lancet* 2017; 389: 1011–1024.
- Conroy T, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. 2018. ASCO Annual Meeting Chicago, IL: June 4, 2018.
- Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol.* 2007; 25(15): 1960–1966.
- Aranda E, et al. Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). *Ann Oncol.* 2012; 23(7): 1919–1925.
- Cheng YJ, et al. Efficacy of gemcitabine combined with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. 2010; 32(4): 421–423.
- Morrison AH, et al. Immunotherapy and prevention of pancreatic cancer. *Trends Cancer.* 2018; 4(6): 418–428.
- Hessmann E, et al. Epigenetic treatment of pancreatic cancer: is there a therapeutic perspective on the horizon? *Gut.* 2017 Jan; 66(1): 168–179.