

Pokročilý karcinom pankreatu

Miroslav Ryska^{1,4}, Hana Parobková², Pavel Záruba¹, Luboš Petruželka³

¹Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

²Radiodiagnostické oddělení ÚVN – VFN, Praha

³Onkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

⁴Fakulta zdravotnictva a sociální práce, Trnavská Univerzita, Trnava

Karcinom pankreatu je solidní zhoubný, nepreventabilní, chemoradiorezistentní nádor s nepříznivou prognózou. Radikální resekce je jedinou potencionálně kurativní terapeutickou modalitou, která ve spojení s adjuvantní chemoterapií signifikantně prodlužuje přežití u 20 % pacientů. U části primárně neresekabilních nemocných (borderline) je v současné době preferován aktivní přístup pomocí neoadjuvantní chemoradioterapie k dosažení následné resekce. U přibližně 70 % nemocných je indikována paliativní či symptomatická terapie. Při podezření na CaP je nutné odeslat pacienta co nejdříve na specializované pracoviště. Přetrvávající pocit beznaděje u části odborné veřejnosti je nutné nahradit racionálním postupem.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, staging, borderline, radikální resekce.

Advanced pancreatic cancer

Pancreatic cancer is a solid, malignant, unpreventable, chemoradioresistant tumour with an unfavourable prognosis. Radical resection is the only potentially curable treatment modality that, coupled with adjuvant chemotherapy, significantly prolongs the survival in 20% of patients. In a proportion of primary unresectable patients (borderline), an active approach is currently preferred that utilizes neoadjuvant chemo(radio)therapy in order to reach subsequent resection. In approximately 70% of patients, palliative or symptomatic treatment is indicated. When pancreatic cancer is suspected, it is necessary to refer the patient as soon as possible to a specialized centre. The prevailing feeling of despair in a part of the professional public has to be replaced by a rational approach.

Key words: pancreatic cancer, staging, borderline, radical resection.

Onkologie 2015; 9(6): 264–267

Úvod

Adenokarcinom pankreatu (CaP) tvoří 90 % malignit tohoto orgánu. Zbytek připadá na vzácné primární tumory, malignizované cystické tumory pankreatu, neuroendokrinní tumory a sekundární metastatická poškození. Jedinou potencionálně kurativní léčebnou metodou CaP je radikální chirurgická resekce se standardní lymfadenektomií a adjuvantní chemoterapií (1). Nepříznivým faktem zůstává, že radikálně resektabilních je pouze 20 % nemocných. I u resektovaných pacientů se však medián přežití pohybuje mezi 11 a 25,7 měsíci s 5letým přežíváním 15–25 % po pankreatoduodenektomii a 8–14 % po levostranné resekcii. U neoperovaných je to třetina této doby (2). Možným vysvětlením špatných výsledků léčby je skutečnost, že CaP, který se vyvíjí v průběhu minimálně deseti let, léčíme až v jeho terminální fázi (3). Onemocnění je třeba chápat jako systémové, nikoli jako lokoregionální. V době stanovení diagnózy má třetina nemocných již jaterní sekundarity, třetina má poškozeny lymfatické uzliny, polovina pacientů má prokazatelné známky angioinvasivity a desetina diseminaci na peritoneu (4). Nádor se nešíří jenom lymfaticky, ale také perineurálně. Pozdní diagnózu potvrzuje i zastoupení jednotlivých klinických stadií v České

republice – v 70 % se jedná o IV. stadium. Tomu pak svědčí vysoká mortalita: nehledě na relativně malou perioperační letalitu v posledních dvou dekádách nadále dosahuje 99 %. Rostoucí meziroční incidence ve světě i u nás posunuje CaP jako příčinu smrti onkologických nemocných na jedno z předních míst. Očekává se, že v roce 2030 bude v USA na druhém místě při pouhých 3 % nemocných z celého počtu nově diagnostikovaných maligních nádorů (5). Vzhledem k vysoké incidenci CaP v České republice (druhé místo v Evropě) tomu u nás bude obdobně. Nejedná se pouze o medicínský problém, ale i o problém společenský.

Zjevný terapeutický neúspěch u nemocných s CaP vede paradoxně k podceňování současných terapeutických možností a mnohdy i ke špatné klinické praxi. Řada nemocných je dlouze vyšetřována, a tím je promarněna vhodná doba k provedení radikálního resektčního výkonu. Více než polovina nemocných indikovaných k resekcii v I. – II. stadiu onemocnění není vůbec k výkonu odeslána (cit. dle 6 – operováno je pouze 27–35 % indikovaných nemocných!!). Část nemocných navíc krátký úsek zbývajících života stráví ve zdravotnickém zařízení, ať již s komplikací málo efektivní léčby či v marné

naději na vyléčení. Mnohdy nejsou respektovány poznatky týkající se kvality života v závislosti na zvolené léčebné metodě (7). V praxi neexistuje kontrola kvality léčby, data jsou uváděna pouze v rámci klinických studií nebo odborných publikací. Ekonomická neefektivita takového postupu je zřejmá.

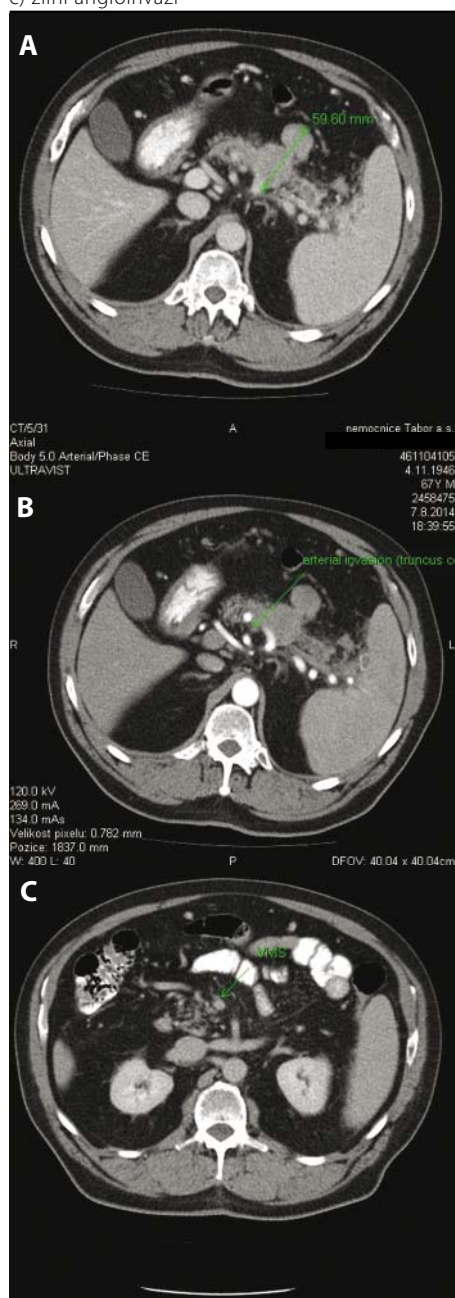
Cílem sdělení je na základě klinické praxe prezentovat možnosti léčby nemocných s pokročilým nálezem, tj. nemocných s primárně neresektabilním nálezem bez prokazatelných vzdálených metastáz a nemocných s metastazujícím CaP.

Stanovení stagingu onemocnění

U všech nemocných s CaP je nutné před zahájením léčby provést co nejpřesnější staging onemocnění. Jen tak je možné v rámci multioborové komise zodpovědně rozhodnout o efektivním terapeutickém postupu u konkrétního pacienta. U větší části nemocných, u kterých není indikována chirurgická léčba, je tento staging de facto definitivní. Celé období vyšetřování se stanovením léčebného postupu je nutné provést na specializovaném pracovišti co nejrychleji. Nemělo by být delší než 1–2 týdny.

Klíčové pro zhodnocení nálezu je provedení CT vyšetření dle standardního protokolu (max.

Obrázek 1. a) primární CT prokazující objemný acinární tumor těla a kaudy pankreatu; b) s arteriální; c) žilní angioinvasí



1mm řezu, 3 kontrastní fáze: parenchymatózní, arteriální, portální) bez použití orálně podané kontrastní látky. CT a MR jsou vzájemně zastupitelná a v naprosté většině případů není nutné provádět obě vyšetření současně. Druhým zásadním vyšetřením, které upřesní staging CaP, je endoultrasonografie (EUS) doplněná o tenkojehlovou aspirační biopsii (FNA). Mimo lokalizaci a velikosti tumoru je EUS přínosná v hodnocení žilní a tepenné angioinvasze, zvláště je-li použito dopplerovské mapování krevního toku (8). FNA může morfoloicky potvrdit suspekci na malignitu. Není však podmínkou indikace operačního řešení. Podstatná je cytologická či histologická verifikace CaP získaná prostřednictvím FNA u neresekabilních tumorů. Podmiňují podání

chemo(radio)terapie, ať již s cílem dosažení resekability u tzv. borderline nálezů nebo s cílem paliativním.

ERCP nelze v současné době považovat u nemocných s CaP za diagnostický prostředek. Nepodává informaci ani o velikosti tumoru, ani o angioinvasi. Předoperační dekomprese žlučových cest zavedením stentu nejen nevede k lepším výsledkům resekčního výkonu. Navíc způsobuje signifikantně vyšší výskyt pooperačních komplikací (9). ERCP může být v této fázi vyšetření přínosná pouze u nemocných, u kterých umožní histologickou verifikaci tumorů distálního žlučodu pomocí kartáčové biopsie nebo zavedení biliárního stentu v případě cholangitidy. Řešení obstrukčního ikteru perkutánně zevní drenáží (PTD) je pro pacienta nešťastné. Pozitronová emisní tomografie (PET) není uváděna v rámci standardního vyšetřování (10).

CT (MR) a EUS tak tvoří základní rámec hodnocení stagingu onemocnění a především neresekability. Žilní invaze do portomesenterického segmentu není kontraindikací k resekci a odstranění nádorem infiltrované žilní stěny přináší stejné výsledky jako radikální resekce provedené u tumorů bez angioinvasze. Arteriální invaze do a. hepatica communis či truncus coeliacus, nebo do a. mesenterica superior, překračuje-li více než 180 stupňů cévního obvodu, je chápána jako znak lokální pokročilosti onemocnění a resekční výkony u takových tumorů nepřinášejí očekávané výsledky. Výkony s rozšířenou lymfadenektomií neprokázaly jednoznačně pozitivní vliv na prodloužení přežívání (11).

Po stanovení stagingu lze pacienty s CaP rozdělit na: A – primárně resekabilní, B – borderline resekabilní, C – neresekabilní pro lokálně pokročilý nález, D – neresekabilní pro metastatickou formu onemocnění. Dle současné klasifikace (12) se jedná o: ad A – T1,2, ad B – T3, ad C – T4, ad D – T3-4, M1. Hodnocení „N“ v úvaze o výběru optimální terapie hraje okrajovou roli, je záměrně vynecháno.

Koncepce borderline resektability

Nízká operabilita nemocných s CaP a skutečnost, že předoperační staging u části nemocných nevystihuje pokročilost onemocnění, vedly k úvaze o neadjuvantní chemoterapii již na začátku 90. let, kdy některé klinické studie prokázaly její přínos u primárně radikálně neresekovatelných nemocných. Koncept postupu u tzv. borderline resekabilních CaP zformuloval Katz se spoluautory (cit. dle 12 – upraveno): 1 – kompletní odstranění nádoru a lymfatických uzlin s negativními okraji je podmínkou

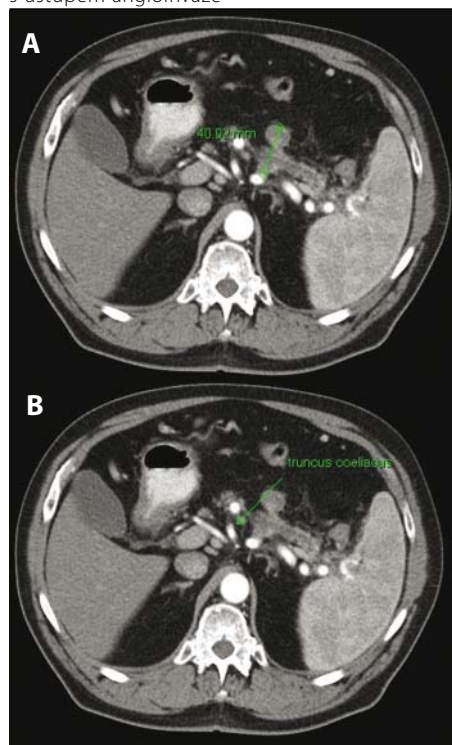
dlouhodobého přežívání, a to včetně nádorem postiženého žilního portomesenterického segmentu, 2 – resekce postižené části a. hepatica je také podmínkou dlouhodobého přežití, nikoliv však resekce postižené části a. mesenterica sup., 3 – tzv. downstagingu je možné podáním cytotoxických látek samotných či v kombinaci s radioterapií dosáhnout zřídka, 4 – neoadjuvantní chemoterapii či chemoradioterapii je možné podat u vybraných nemocných s cílem dosažení následného radikálního výkonu. Neoadjuvantní léčba je vhodná pouze u těch nemocných, u kterých je obava, že při primární resekci neodstraníme nádor kompletně. Byť Katzova definice nebyla konsenzuálně přijata, její další upřesnění se týkala pouze stupně angioinvasze do stěny a. mesenterica sup. a preference anatomických poměrů před klinickými (13). Od neoadjuvantní terapie neočekáváme downstaging, ale stabilizaci rentgenologického nálezu bez rozvoje metastáz. Takový pacient je po absolvování dvouměsíční neoadjuvantní chemoradioterapie k radikální resekci indikován (14). Je nutné zmínit, že toto dělení nemocných s CaP na primárně resekabilní, borderline resekabilní a lokálně či generalizovaně neresekabilní se nikterak nepromítlo do probíhajících populačních studií.

Bylo provedeno několik klinických studií, většinou retrospektivních v rámci jedné instituce, s různými neoadjuvantními protokoly, postavenými většinou na bázi gemcitabinu, capecitabinu nebo 5FU v rámci chemoterapie nebo chemoradioterapie s dosažením resekce R0 u 78–91 % nemocných a celkovým přežitím shodným s přežitím u primárně resekovatelných (14–16). Na rozdíl od USA, evropská pracoviště upřednostňují chemoterapii před chemoradioterapií. Ve vztahu k negativnímu výsledku klinické studie FFCD/SFRO nelze opomenout vysvětlení možného detrimentálního efektu chemoradioterapie aktivací MET a MAPK signálních drah (17, 18). Absence jednotného protokolu tak vede k nejasnostem v zařazení pacientů této skupiny do klinických studií. Nutnost standardizace celého postupu je zřejmá. V České republice doposud vlastní relevantní data publikována nebyla. Vlastní zkušenosti máme doposud se 2 pacienty, u kterých neoadjuvantní chemoterapie při primárně neresekabilním nálezu znamenala výraznou rentgenologickou regresí s následným provedením radikálního resekčního výkonu (obrázky 1–2).

Paliativní léčba u neresekabilních nemetastazujících a metastazujících CaP

Při pokročilém lokálním nálezu, který znemožňuje provést radikální resekci, tj. při stanove-

Obrázek 2. a) CT po 3 cyklech neoadjuvantní kombinované chemoterapie (FOLFIRI a gemcitabin) prokazující výraznou velikostní regresi; b) spojenou s ústupem angioin vaz



ní stagingu T3 – 4, N1-2 a M0-1, indikujeme paliativní terapii. U některých mladých nemocných, či starších v dobrém biologickém stavu, můžeme provést paliativní resekci, a to především z psychologického hlediska. Plánované provedení biliodigestivní anastomózy indikujeme při obtížích s výměnou stentu při relativně delší prospekci života nemocného. V každém případě je nutné zjednat odtok žluče do střeva v případě obstrukce žlučového. Gastroenteroanastomóza (GEA) je u těchto nemocných indikována ojediněle a to v případě obstrukce duodena tumorem. Operační zajištění průchodnosti horní části trávicí trubice totiž nemusí znamenat obnovu pasáže. Důvodem je porucha motility žaludku a tenkého střeva způsobená základním onemocněním. Pro pacienta je výhodnější zavést, pokud lze prakticky zrealizovat, expandibilní stent do duodena endoskopicky. Od preventivního zakládání GEA se upustilo.

Karcinom pankreatu je chemorezistentní. Chemoterapie však významně vede k prodloužení života, a to jak v rámci adjuvantní léčby po radikální resekci, tak i v rámci paliativní léčby v několika robustních studiích. ESPAC-3 prokázala srovnatelné přežívání po podání FUFA nebo gemcitabinu v protokolu adjuvantní terapie (19), studie CONKO 001 prokázala významný přínos v mediánu délky přežívání po gemcitabinu oproti observaci (20), deklarovaný přínos kombinace léčby gemcitabinem s platinovým derivátem

typu oxaliplatinu nebo cisplatinu multicentrické německé studie a studie GERCOR/GISCAD (21) nepotvrdila studie E6201 (22). Velmi slibné výsledky přinesla studie s podáním FOLFIRINOX, nicméně problémem je vysoká toxicita (23). Obdobné, často protichůdné, výsledky jsou uváděny v rámci studií s chemoradioterapií nebo s radioterapií. Studie RTOG 97-04 (24) neprokázala významný přínos podávání gemcitabinu před a po chemoradioterapii (50,4 Gy s 5-FU), studie ESPAC – 1 porovnávající výsledky chemoterapie a chemoradioterapie není považována v tomto srovnání za relevantní pro nedostatečné zajištění kvality radioterapie (25).

V paliativní léčbě je v současné době gemcitabin, který byl dlouho zásadním lékem, nahrazován kombinací FOLFIRINOX nebo nabpaklitaxel plus gemcitabin (26, 27). Z historického pohledu vedly výsledky chemoterapie k dlouhodobému terapeutickému nihilismu.

Až výsledky dvou klinických studií přinesly po dlouhé době prodloužení doby přežití u metastazujícího onemocnění, ale jednoholeté hranici mediánu přežití se stále nedaří prolomit. Jedná se o randomizované klinické studie fáze III srovnávající kombinovaný režim chemoterapie se standardní monoterapií gemcitabinem. V klinické studii PRODIGE 4 – ACCORD bylo doloženo prodloužení mediánu doby přežití při kombinaci FOLFIRINOX (5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotekan) – 11,1 měsíců vs. 6,8 měsíců při monoterapii gemcitabinem. V klinické studii MPACT byla s monoterapií G porovnávána kombinace nabpaklitaxelu a gemcitabinu. Prodloužení přežití opět vyznělo ve prospěch kombinace (8,6 vs. 6,7 měsíců). Prodloužení doby přežití je statisticky významné a významné pro klinické využití. Využití účinnějších režimů v neoadjuvantní nebo neoadjuvantní indikaci je logické, ale zatím je vyhrazeno pro klinické výzkumné sledování (klinické studie APACT a PRODIGE). Zařazení kombinované léčby do léčebného algoritmu metastazujícího onemocnění je skutečností (28).

Režim FOLFIRINOX je ve srovnání s režimem nabpaklitaxel/gemcitabin spojen s vyšším výskytem zejména hematologických nežádoucích účinků. Léčba metastazujícího onemocnění je paliativní a cílem zůstává nemocným ulevit a oddálit progresi onemocnění. Pro klinickou praxi nejsou zatím k dispozici žádné validované prediktivní biomarkery a tak zásadními faktory pro volbu systémové léčby jsou faktory ze strany pacienta. Mezi ně patří výkonnostní stav, biologický věk, orgánová dysfunkce, komorbidity, předpokládaná tolerabilita nežádoucích účinků, compliance a další. Vzhledem k věkovému slo-

žení a internímu stavu se volba kombinované chemoterapie pro první linii týká 10–35 % nemocných v „dobrém“ klinickém stavu (PS 0-1, věk < 75 let, bez limitujících komorbidit, sérový bilirubin < 1,5 násobek normy). U všech nemocných by měla vždy být zvážena možnost účasti v klinických studiích s novými léky (29–33).

Ve všech klinických stadiích je doba přežití nemocných s karcinomem slinivky břišní nejkratší ve srovnání s ostatními typy solidních nádorů. Inovace léčebných postupů je nezbytná. Ve srovnání s ostatními zhoubnými nádory jsou karcinomy slinivky břišní na okraji vědeckého zájmu s podporou výzkumu méně než 2 % z celkového objemu a tvoří méně než 5 % ze všech publikovaných klinických studií (www.eupancreas.com). Preklinický výzkum ukazuje na velmi časný systémový rozsev karcinomu slinivky břišní. Časná systémová diseminace podporuje koncept časného zahájení systémové léčby. Klinickým problémem je nízká účinnost konvenční chemoterapie. Do současnosti zatím neexistuje přesvědčivý důkaz o účinnosti cílené biologické léčby v kterémkoliv klinickém stadiu u karcinomu slinivky břišní a tato léčebná modalita je vyhrazena pro klinické studie.

Možnosti ablativních metod

Vedle kryoablace experimentálně rozpracované v roce 1970 Myersem (34) a do klinické praxe uvedené americkými autory v sedmdesátých letech 20. století, se v indikaci lokálně pokročilého karcinomu pankreatu začala používat i radiofrekvenční ablace (RFA). Zastánci RFA dokonce zdůrazňují i její sekundární pozitivní vliv na zvýšení protitumorální imunity pacienta aktivací tumor specifických T lymfocytů (35).

Podle některých studií je RFA v této indikaci naopak spojená s významnou perioperační morbiditou a mortalitou danou zejména rizikem krvácení, vznikem biliární, duodenální nebo pankreatické píštěle a rozvojem akutní pankreatitidy. Přitom toto riziko není vyváжено zlepšením celkového přežívání ani kvality života nemocných. Jiní dokladují, že peroperační RFA lokálně pokročilého karcinomu pankreatu ve srovnání T3,T4 tumorů, u kterých není žádný výkon na pankreatu proveden, přináší klinicky i statisticky významné prodloužení celkového přežití a pozitivní analgetický efekt s akceptovatelnou perioperační morbiditou a mortalitou (36).

V posledních letech se objevily práce posuzující přínos nové ablativní metody – ireverzibilní elektroporace (IRE) – u nemocných s adenokarcinomem pankreatu. Touto metodou se likviduje membránová integrita a indukuje buněč-

apoptóza. Metoda je ve srovnání s RFA výrazně šetrnější a nepoškozuje důležité cévní struktury. IRE úspěšně prošla preklinickými zkouškami na zvířatech, nicméně jednoznačný přínos pro pacienta dosud prokázán nebyl.

Závěr

Karcinom pankreatu je šestou nejčastější malignitou. Jde o solidní zhoubný, nepreventabilní, chemoradiorezistentní nádor s nepříznivou prognózou. Medián přežívání u pacientů s neresekabilním nádorem je velmi nízký.

Radikální resekce je jedinou potencionálně kurabilní terapeutickou modalitou, která ve spojení s adjuvantní chemoterapií signifikantně prodlužuje přežití. Je proveditelná u 20 % pacientů a znamená až 25 % 5leté přežívání. U části primárně neresekabilních nemocných (borderline) je v současné době preferován aktivní přístup pomocí neoadjuvantní chemo(radio)terapie k dosažení výsledku následné resekce srovnatelné s primární resekčním výkonem. U přibližně 70 % nemocných je indikována paliativní či symptomatická terapie.

Vzhledem k současným poznatkům v onkogenezi CaP je nutné celý diagnosticko – terapeutický proces zkvalitnit. Při podezření na CaP je nutné odeslat pacienta co nejdříve na specializované pracoviště s funkčním multioborovým týmem, které je schopno zajistit pro pacienta efektivní léčbu včetně celoživotního dispenzáře.

Přetrvávající pocit beznaděje u části odborné veřejnosti je nutné nahradit racionálním postupem. Jen tak lze pacientům s karcinomem pankreatu v rámci současného poznání efektivně pomoci.

Práce byla podpořena granty IGA MZČR NT 13 263 a ZRO MO 1012.

Literatura

- Alexakis N, Halloran C, Raraty M, et al. Current standard of surgery for pancreatic cancer. *BJS*, 2004; 91: 1410–1427.
- Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Canc* 2015; 46: 201–211.
- Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114–1117.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. *Ann Oncol*, 10, 1999; Suppl 4: S1–S3.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. *Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
- Riall TS. What is the effect of age on pancreatic resection? *Adv Surg* 2009; 43: 233–249.

- Ryska M, Dušek L, Pohnán R, et al. Kvalita života je důležitým faktorem indikační rozvahy u nemocných s karcinomem pankreatu. Multicentrická prospektivní studie. *Rozhl Chir*; 2012; 91: 207–216.
- Ardengh JC, Malheiros CA, Pereira V, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration using Helical Computerized Tomography for TN Staging and Vascular Injury in Operable Pancreatic Carcinoma. *JOP* 2009; 10: 310–317.
- Petr WT, Pistes MD, Wayne A, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy – associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg*, 234, 2001: 47–55.
- Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, vision 2. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 703–713.
- Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 230–241.
- Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2787–2795.
- Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *WJG* 2014; 20: 10740–10751.
- Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749–5756.
- Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 516–522.
- Barugola G, Partelli S, Crippa S, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg* 2012; 203: 132–139.
- Chauffert B, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemotherapy (60 Gy, infusional 5FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592–1599.
- Ohuchida K, et al. Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor–stromal interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 3215–3222.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *NEJM* 2004; 350: 1200–1210.
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer – the CONCO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473–1481.
- Heinemann V, Lebianca R, Hinke A, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1652–1659.
- Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3778–3785.

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as a first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4 ACCORD 11 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2010; 28(7s): abstract 4010.
- Regine FW, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs Gemcitabine Chemotherapy Before and After Fluorouracil-Based Chemoradiation Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
- Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 167–175.
- Von Hoff DD, Ramanathan R, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study. *J Clin Oncol* 2009 ASCO; 27(15S): abstr 4525.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.
- Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605–3610.
- Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617–3622.
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramell aC, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(Supplement 5): v56–v68.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer *N Eng J Med* 2011; 364: 1817–1825.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691–1703.
- Myers RS, Hammond WG, Ketcham AS. Cryosurgery of primate pancreas. *Cancer* 1970; 25: 411–414.
- Dromi SA, Walsh MP, Herby S, et al. RFA induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity. *Radiology* 2009; 251: 58–66.
- Pandya GJ, Shelat VG. Radiofrequency ablation of pancreatic ductal adenocarcinoma: The past, the present and the future. *WJGO* 2015; 7: 6–11.

Článek doručen redakci: 23. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2015

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1 200, 160 00 Praha 6
miroslav.ryska@uvn.cz