

Chirurgická liečba karcinómu pankreasu

MUDr. Jozef Dolník, doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD., MUDr. Robert Duchoň, MUDr. Robert Šucha, prof. MUDr. Juraj Pechaň, CSc.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Chirurgia karcinómu pankreasu prešla za posledné desaťročia zásadnými zmenami. Úplné odstránenie tumoru pankreasu je v porovnaní s konzervatívnou terapiou benefitom pre pacientov, preto je chirurgická liečba v súčasnosti najdôležitejšou liečebnou metódou tohto ochorenia.

Kľúčové slová: karcinóm, pankreas, diagnostika, resekcia, chirurgická liečba.

Surgical treatment of pancreas carcinoma

This is a review addressing surgical treatment of pancreas carcinoma and its complications. Pancreatic carcinoma surgery went through significant changes in the past decade. A complete removal of tumors in the pancreas brings benefits for patients in comparison to conservative therapy. Thus, surgical treatment became currently the primary option of treatment.

Key words: carcinoma, pancreas, diagnostic, resection, surgical treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(3): 160–163

Úvod

Karcinóm pankreasu je malignita tráviaceho systému spájaná vo všeobecnosti so zlou prognózou. Z hľadiska výskytu je 13. najčastejším typom malígneho ochorenia. Avšak jeho zlá prognóza zaraďuje úmrtia pankreasu na 4. miesto v počte úmrtí vo vyspelých krajinách sveta, čo je približne 227 000 pacientov ročne (1). Pričom pri lokalizovanom ochorení je 5-ročné prežívanie približne 20 % a pri pokročilom ochorení je medián prežívania približne 6 – 10 mesiacov, bez liečby len 3 – 5 mesiacov (2).

Prejavy ochorenia

Tumory pankreasu sú prognosticky zlé ochorenie, pretože sa môžu prezentovať dlhším obdobím extenzívneho rastu pred objavením prvých symptómov. Vývoj symptómov je závislý aj od lokalizácie ložiska. V prípade lokalizácie lézie v hlave a v procesus uncinátus sa môže tumor prezentovať obštrukciou žlčových ciest, duodena alebo pankreatického ductu. Symptómy sú charakterizované neočakávanými epizódami pankreatitídy, nebolestivého ikteru, nauzey, vracania, steatorey a zvyšujúcej sa straty hmotnosti. S ďalším rozšírením ochorenia môžu vzniknúť bolesti abdomenu a bolesti chrbta, pri postihnutí peripankreatických nervových plexov, ascites pri karcinomatóze peritonea alebo oklúzii portálnej veny. U pacientov s léziou krčka, tela alebo chvostu pankreasu sa obvykle nevyvíja ikterus alebo obštrukcia tráviaceho traktu. Ich príznaky môžu byť obmedzené na nevysvetliteľný úbytok hmotnosti a vagálne bolesti hornej časti abdomenu, ktoré sú jedinými symptómami extenzívne rastúceho tumoru pankreasu. Novodiagnostikovaný diabetes mellitus je niekedy prvým príznakom inak okultnej

rakoviny pankreasu. Nevysvetliteľné migrujúce tromboflebitídy spájané tak s karcinómom pankreasu, ako aj s inými typmi zhubného ochorenia (4, 5).

Rizikovými faktormi, diagnostikou a rozdelením karcinómov pankreasu sa podrobnejšie zaoberá článok Diagnostika pankreatobiliárnych tumorov.

Odporúčania NCCN 2012 pri rozhodovaní o resekabilite pankreasu: (6)

Resekabilný karcinóm pankreasu:

- Pacient bez vzdialených mts
- Bez evidentného postihnutia Vena Mesenterika Superior (VMS) a Vena Porte (VP) zobrazovacími metódami (kontakt, deformácia, trombus, opuzdrenie cievy)
- Bez prerastania do tuku v okolí truncus coeliacus, Arteria hepatica communis a Arteria mesenterika superior (AMS).

Hranične resekabilný pankreas:

- Bez vzdialených mts
- Zavzatie vén s deformovaním steny alebo zúžením lumenu, opuzdrením VMS a VP, bez postihnutia artérií,
- Alebo oklúziou úseku vény tumoróznym trombom alebo opuzdrením, ale s úsekom, ktorý je možné resekovat' a následne rekonštruovať.
- Zavzatie a.gastroduodnalis, krátkeho úseku a.hepatica, ale bez postihnutia Truncus coeliacus (TC)
- Prerastanie tumoru AMS, ale nie viac ako 180 stupňov cirkumferencie steny

Lokálne pokročilý – neresekabilný nález je u pacientov bez MTS postihnutia so zavzatím

viac ako 180 stupňov obvodu AMS, aj keď bez kontaktu na TC, alebo postihnutie AMS, event. VP bez možnosti rekonštrukcie týchto ciest, infiltračia aorty a pri chvoste pankreasu aj postihnutie lymfatických uzlín za resekčnou líniou.

Metastaticky pokročilý pacient – paliatívna liečba.

Príprava pred operáciou

Väčšina pacientov s diagnostikovaným karcinómom hlavy pankreasu má určitý stupeň obštrukčného ikteru, ktorý je obvykle spôsobený obštrukciou distálneho žlčovodu. Obštrukčný ikterus zvyšuje riziko perioperačnej morbidita a môže spôsobiť intraabdominálny absces, akútnu cholangitídu, krvácanie a poruchy funkcie obličiek. Predoperačná biliárna drenáž môže zvýšiť pooperačné komplikácie. Selektívne by mali byť indikovaní na túto drenáž pacienti s cholangitídou a ikterom (7).

Pri hranične resekabilnom pankrease je možné použiť neoadjuvantnú terapiu s cieľom zmenšiť nádor a umožniť chirurgický výkon. Predoperačná rádioterapia je bez benefitu pre pacientov. Niekoľko štúdií potvrdilo benefit pri neoadjuvantnej chemoterapii pri negatívnych resekčných okrajoch a menšom postihnutí regionálnych LU. Neoadjuvantná chemoterapia pri resekabilných a hranične resekabilných karcinómoch pankreasu je v súčasnosti predmetom štúdií (1).

Chirurgická liečba

Duodenopankreatektómia podľa Whippleho (DPE) je považovaná za štandard v liečbe karcinómu hlavy pankreasu a periampulárnych tumorov, pričom mortalita tohto výkonu sa pohybuje v rozpätí od 0,7 % – 3 % a s morbiditou 36 % – 41 % v štatistikách (high-volume centier). Z pohľadu 5-ročného prežívania, ktoré

je v rozpätí od 5 – 20 %, výsledky nie sú veľmi povzbudzujúce (8).

Samotnú operáciu možno rozdeliť do 3 fáz: exploratívna, resekčná a rekonštrukčná.

Pri karcinóme hlavy pankreasu je rozhodujúca veľkosť lézie a vzťah k dôležitým okolitým štruktúram ako k vena portae, VMS, aj vzťah k trun- kus coeliacus a k AMS či aberantné odstúpenie a. hepatica dx s AMS, ktorá sa vyskytuje až v 20 % prípadov (1). Druhá fáza zahŕňa en block resekciu hlavy pankreasu, duodena, distálnej tretiny žalúdka, žlčových ciest a cholecystektómiu (obrázok 1), súčasťou DPE je aj lymfadenektómia a nedoriešenou otázkou pri tomto výkone zostáva radikalita, ktorá je konzultovaná najmä v oblasti retroperitoneálneho priestoru pankreasu, tkaniva v laterálnej časti od AMS. Nádorová infiltrácia v tejto oblasti, či už lymfatických ciest, alebo spojivového tkaniva, môže presahovať makroskopický resekčný okraj, a tým sa stať miestom lokálnej recidívy ochorenia (7, 9).

Pylorus zachovná operácia (PPPD) – má výhodu lepších funkčných výsledkov z krátkodobého hľadiska, avšak nepovažuje sa pri karcinóme hlavy pankreasu za dostatočne radikálny výkon (1, 9).

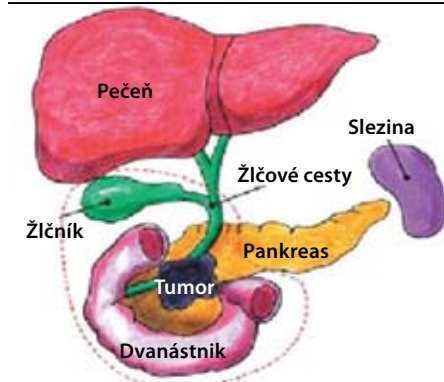
Rozšírená lymfadenektómia (RL) – bola definovaná ako štandardná resekcia regionálnych lymfatických uzlín, ku ktorým patria uzliny okolo duodena, pankreasu, uzliny z pravej strany hepatoduodenálneho ligamenta, pravej strany AMS a predné aj zadné pankreatoduodenálne uzliny (10). Dôvod pre DPE s RL je založený na vysokom výskyte intra- a extrapancreatickej perineurálnej invázie (65 %) pri karcinóme pankreasu, rovnako ako vysoký výskyt metastáz v lymfatických uzlinách (30 – 75 %) (10).

V štúdií Michalski a kol. neboli zistené žiadne významné rozdiely v prežívaní, avšak bola zistená zvýšená morbidita v skupine s RL, ktorá súvisela s hnačkou a oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka (11). Paraaortálne lymfatické uzliny sú nezávislý prognostický faktor pre zvýšenú úmrtnosť. Neodporúčajú rozšírenú resekciu lymfatických uzlín pri prítomnosti MTS v paraaortálnych uzlinách (12).

Resekcia vén (RV) – Vena portae alebo VMS býva často zavzatá do tumoróznej masy a je veľmi častou komplikáciou pre jej anatomické uloženie a zníženú rezistenciu proti infiltrácii.

Infiltrácia vény nie je kritérium neresekability, nehovorí to o agresivite tumoru, reflektuje veľkosť tumoru. V 50 % prípadov ide o zápalové prerastanie do vény. Resekcia ciest signifikantne nezvyšuje morbiditu a mortalitu, ale umožňuje R0 resekciu a zvyšuje tým prežívanie pacientov (8).

Obrázok 1. Schematické znázornenie Duodenopankreatektómie podľa Whippleho. zdroj: <http://www.londonlivercentre.co.uk/pancreatic-cancer/treatments-for-pancreatic-cancer>



Obrázok 3. DPE s resekciou a náhradou VMS protézou



Možnosti resekcie vény:

- tangenciálna resekcia
- segmentálna resekcia

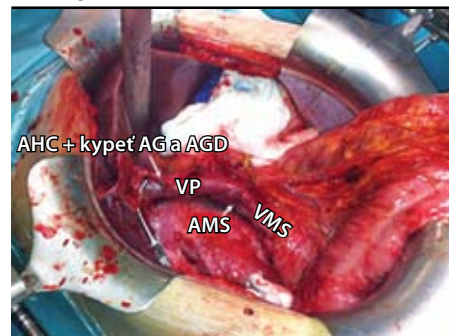
Možnosti rekonštrukcie:

1. Primárna venorafía – pri tangenciálnej resekcii.
2. Použitie záplaty na cievu – keď je resekovaná viac ako 1/3 steny cievy.
3. End-to-end anastomóza – segmentálna resekcia pri resekcii cievy do 3 cm.
4. Použitie autológnych grafov – Venózných, resekcia nad 3 cm z ovariálnej vény, safény, femorálnej vény, jugularis interna, ľavej renálnej vény, VMI a externých iliackých vén.
5. Použitie syntetických grafov – najčastejší je goretexový vaskulárny graft

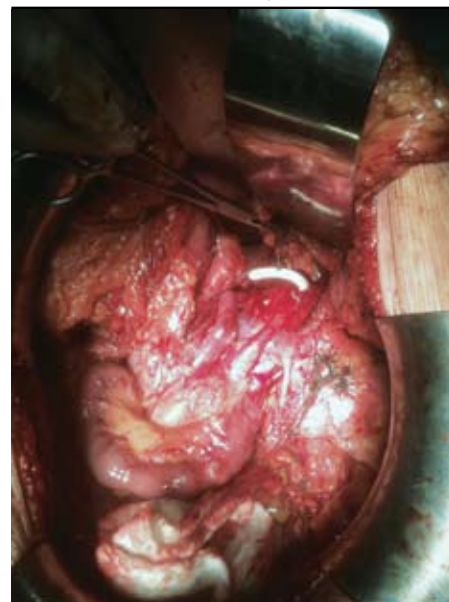
Duodenopankreatektómia s resekciou vény zlepšuje prežívanie pacientov oproti pacientom bez resekcie vény. Je dôležitou súčasťou DPE pri karcinóme hlavy pankreasu, ak nie je iná kontraindikácia na resekciu (13).

Resekcie artérií – Celkové prežívanie u pacientov s resekciou artérie a bez resekcie je v súčasnosti bez markantných rozdielov. Pooperačná mortalita nevzrástla, avšak morbidita bola podstatne vyššia u pacientov s resekciou artérií. Arteria po resekcii môže byť nahradená interpozitom – goretexovou protézou alebo venóznym štepom.

Obrázok 2. Stav po cefalickej Duodenopankreatektómii. P- kýpeť tela pankreasu, VP – Vena portae, AHC – artéria hepatica communis, AMS – mesenterica superior, VMS – vena mesenterica superior, AG – artéria gastrica dextra, AGD – artéria gastroduodenalis



Obrázok 4. Distálna pankreatektómia s resekciou trunkus coeliacus a náhradou goretexovou protézou medzi aortou a artériou hepatica communis

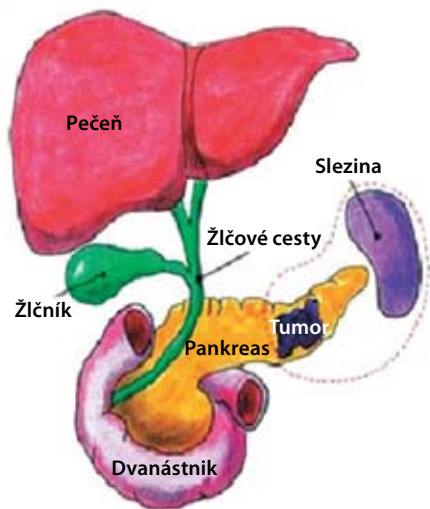


Môže sa využiť aj artéria lienalis ako arteriálny graft alebo a.gastroduoenalis s opisovanou mortalitou 5 %. U pacientov po R0 resekcií s resekciou a následnou rekonštrukciou artérií bolo u M0 pacientov opisované 4-ročné prežívanie v 38,7 %. (12). Arteriálna resekcia, na rozdiel od venóznej, nie je všeobecne akceptovaná alternatíva (10, 14).

Distálna pankreatektómia (DP)

Malígne tumory tela a chvostu pankreasu sú tradične považované za ochorenia so zlou prognózou pre latentné šírenie do okolitých orgánov, bez špecifických symptómov v čase diagnózy. Pre tieto lézie je charakteristická nízka resekabilita v čase diagnózy, iba 10 – 12 %, avšak chirurgická liečba je jediná možná liečba pre pacientov s týmto ochorením (9). Pri predoperačnej príprave okrem dôkladného zhodnotenia CT vyšetrenia, niektoré pracoviská odporúčajú aj laparoskopický staging (1). Na dosiahnutie R0 resekcie je potrebný často radikálny až multiviscerálny

Obrázok 5. Schematické znázornenie Distálnej pankreatektómie. Zdroj: <http://www.londonliver-centre.co.uk/pancreatic-cancer/treatments-for-pancreatic-cancer>



chirurgický výkon. Vo viacerých štúdiách zameraných na rozšírenú DP bola mortalita menšia ako 1 %, medián prežívania po resekcií karcinómu bol 15,9 mesiaca, v porovnaní s 5,8 mesiaca u pacientov, ktorí neboli operovaní (14).

Po ošetrení pankreasu a príprave na resekciu sa pretína pankreas vpravo od tumoru s makroskopicky voľnou resekčnou líniou staplerom alebo manuálne. Kontroverznou otázkou je slezina-záchovná distálna pankreatektómia, kde retrospektívna štúdia Schwartz a kol. (4) hovorí o lepšom mediáne prežívania u pacientov so zachovaním sleziny (17,8 mesiaca vs. 12,2 mesiaca so splenektómiou), avšak s neistým onkologickým výsledkom. V súčasnosti táto operácia nie je odporúčaná u pacientov s karcinómom pankreasu (1).

Centrálna pankreatektómia (CP) – tiež známa ako segmentálna alebo stredná pankreatektómia, bola navrhnutá ako alternatíva u pacientov s malým benígnym alebo low-grade zhubným tumorom. Použitie konkrétnej techniky pri duktálnom adenokarcinóme sa neodporúča, najmä pre biologicky agresívnejší charakter tohto ochorenia (7).

Totálna pankreatektómia (TP) – aktuálnymi 4 indikáciami sú:

1. Intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia (IPMN) v hlavnom dukte
2. Resekcia pravej strany pankreasu, kde nemožno považovať anastomózu za bezpečnú
3. Resekcia pravej časti pankreasu bez pozitívnej resekčnej línie
4. Profylaktická totálna pankreatektómia, pre vysoké riziko karcinómu pri hereditárnych syndrómoch karcinómu (1)

Celková mortalita po TP sa pohybuje okolo 9 % a morbidita okolo 45 % (1). Je metódou voľby

na dosiahnutie R0 resekcie v prípade infiltrácie okrajov po PDE alebo DP (9, 11).

Laparoskopický prístup – môže byť použitý na diagnostiku, staging alebo resekciu pankreasu. V súčasnosti nie je laparoskopická DPE všeobecne akceptovaná. Palanivelu a kol. došli k záveru, že laparoskopická DPE sa môže vykonávať bezpečne, s dobrými výsledkami u vybraných pacientov s lokalizovanými malígnymi léziami, bez ohľadu na histopatológiu, skúseným chirurgickým laparoskopickým tímom (17). Iný pohľad je na laparoskopickú DP (so zachovaním sleziny alebo bez nej), ktorá je technicky jednoduchšia a vo všeobecnosti akceptovaná. Laparoskopická DP môže prospieť pacientom, pretože tento postup bol spojený s nižšou pooperačnou bolesťou, kratšou hospitalizáciou, rýchlejšou rekonvalescenciou, lepším kozmetickým efektom, zlepšením dlhodobého prežívania a je považovaná za bezpečnú operačnú metódu (15).

Paliatívna chirurgia

Karcinóm hlavy pankreasu v pokročilej forme obvyčajne spôsobuje obštrukciu žlčových ciest a tráviaceho traktu, čo má za príčinu ikterus a intoleranciu stravy. Riešenie tohto problému môže prebiehať dvomi spôsobmi – prvým je endoskopické zavedenie stentu umiestneného či už do choledochu, alebo duodena, alebo konštrukcia chirurgického bypassu – hepatickojejunostómie alebo gastrojejunostómie. V literatúre nie je opisovaný signifikantný rozdiel v morbidite a mortalite pri zavedení metalického stentu alebo chirurgicky vytvorenej hepatickojejunostomózy, ale pri endoskopickom ošetrení bola zaznamenaná lepšia kvalita života. Zavedenie plastického stentu je indikovaný endoskopický výkon pri očakávaní krátkeho prežívania (pacient s MTS), metalický pri dlhodobjšom prežívaní (pacient lokálne neresekabilný bez MTS). V prípade chirurgickej exploračie sa konštruuje bypass hepatickojejunostomóza a gastrojejunostomóza, profylaktický (9).

Komplikácie

Medzi najčastejšie a najsledovanejšie komplikácie patrí pankretická fistula, ktorá je charakterizovaná zhoršeným hojením alebo netesnením pankreaticko-enterálnej anastomózy, alebo parenchymálnym leakom. Pankretická fistula je definovaná výdajom z drénov – objemom tekutiny, v ktorom je na 3. pooperačný deň hodnota AMS 3 x vyššia ako hodnota sérových AMS. Úmrtnosť spojená s pankreatickými fistulami je skôr späť s retroperitoneálnou sepsou a krvácaním. V európskych štúdiách bolo poukázané na

benefit používania octreotidu po chirurgickom výkone na pankrease ako prevenciu pankreatickej fistuly (11). Významnou komplikáciou je aj intraabdominálny absces, ktorý je často spojený s fistulou, resp. leakom v niektorej anastomóze. Výskyt intraabdominálneho abscesu je opísovaný u 12 % prípadov a najčastejšia lokalizácia je subhepatálne alebo vľavo subdiafragmaticky. Preferovaný manažment je CT navigovaná perkutánna drenáž. Zdokumentovaná incidencia spomaleného vyprázdňovania žalúdka po pankreatickej chirurgii sa pohybuje okolo 14 – 70 % (1). Táto komplikácia znemožňuje realimentáciu pacienta a predlžuje čas zavedenia nazogastrickej, event. nazojejunálnej sondy. Spomalenie vyprázdňovania žalúdka je opísované častejšie pri pylorus-záchovných operáciách v porovnaní s klasickou whippleho-duodenopankreatektómiou (9). Spomalenie vyprázdňovania žalúdka spôsobujú aj intraabdominálny absces, fistula a rozšírená lymfadenetómia. Samozrejme, vždy je dôležité vylúčiť mechanickú obštrukciu pasáže. Štandardná definícia postpankreatektomického krvácania je daná časom začiatku krvácania, stupňom krvácania a lokalizáciou. Skoré krvácanie do 24 hod je obvyčajne z anastomózy alebo nedostatočnej hemostázy. Neskoré krvácanie je závažná komplikácia pri leaku pankreatickej anastomózy a následnej erózie retroperitoneálnych ciev alebo vznikom pseudoaneurizmu po radikálnej skeletizácii ciev. V týchto prípadoch je odporúčaná rádiologická embolizácia (1).

Celkové 5-ročné prežívania je na úrovni 25 – 30 %. Chirurgická resekcia je dnes jediná potenciálne kurabilná voľba v liečbe karcinómu pankreasu. Významnými prognostickými faktormi sú R0 resekcia, veľkosť tumoru, neprítomnosť mts v LU (6). Na samostatnom prograse v liečbe pacientov s karcinómom pankreasu má svoj podiel dôkladnejšia diagnostika, radikalita chirurgických výkonov, prepracovanejšia rekonštrukčná fáza, zmena v rozhodovaní a prístupe k paliatívnym pacientom a aj pooperačná starostlivosť o pacienta. Vďaka týmto atribútom zaznamenala chirurgia pankreasu zníženie pooperačnej úmrtnosti z 25 % na 5 % za posledných 30 rokov a 5-ročné prežívania sa pohybuje aj s príspevom adjuvantnej terapie u resekovaných pacientov od 25 – 30 % (16).

Literatúra

1. John P. Neoptolemos et al. Pancreatic cancer, Springer, 2010.
2. Nationale cancer institute: General information about pancreatic cancer. Dostupné na <<http://www.cancer.gov/cancer-topics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional>>.

3. Albert B. Lowenfels, Matrick Maisonneuve, Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer, Best Practice a Research Clinical Gastroenterology 2006; 20(2): 197–209.

4. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM, Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005 Aug; 129(2): 504–11.

5. Muhammad Wasif Saif, Pancreatic Neoplasm in 2011: An update JOP. J Pancreas (Online) 2011 Jul 8; 12(4): 316–321.

6. Brunicaudi FCH. et al. Schwartz's principles of surgery. McGraw-Hill 2010.

7. Bolješiková E, Májek J, Makovník P, Mlkvy P, Šálek T a kol. Gastrointestinálna onkológia, Informa BT 2008.

8. National Comprehensive Cancer Network, Inc (NCCN). NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2012. Fort Washington, PA, USA: National Comprehensive Cancer Network, Inc (NCCN), 2012. <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf>.

9. Gianeman M, Shi Baomin, Liang F, Sun XG, Bahra M, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended standard or local surgery?, World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:123.

10. Buchs CN, Chilcott M, Poletti PA, Buhler HL, Morel P, Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management, World Journal of Gastroenterology 2010 February 21; 16(7): 818–831.

11. Hackert T, Buchler MW, Werner J. Surgical options in the management of pancreatic cancer; Minerva Chir 2009; 64: 465–76.

12. Pedrazzoli S, Beger HG, Ober-top H, Andren-Sandberg A, Fernandez-Cruz L, Henne-Bruns D, Luttgens J, Neoptolemos JP. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg 1999, 16(4): 337–345.

13. Michalski Ch, Kleeff Jorg, Buchler M., Friess H. Pancreatic Cancer – Curative resection; Chinese-German Journal of Clinical Oncology; April 2007; 6(2): 149–153.

14. Hodaka A, Miura F, Toyota N, Wada K. et al. Is pancreatic resection with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009, 16: 850–857.

15. Nakao Akimasa. Selection and outcome of portal vein resection in pancreatic cancer. Cancer 2010; 2(4): 1990–2000.

16. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF: Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? J Gastrointest Surg 2003; 7(8): 946–952; discussion 952.

17. Palanivelu C, Shetty R, Jani K, Sendhilkumar K, Rajan PS, Maheshkumar GS: Laparoscopic distal pancreatectomy: results of a prospective non-randomized study from a tertiary center. Surg Endosc 2007; 21(3): 373–377.

18. Ugo Boggi, Marco Del Chiaro, Chiara Croce, Gabriella Amorese, Stefano Signoroli, et al. Vascular complications of pancreatocystic; JOP. J Pancreas (Online) 2007; 8(1 Suppl): 102–113.

MUDr. Jozef Dolník
Národný onkologický ústav
Klenová 1, Bratislava
jozef.dolnik@nou.sk

SUTENT® ZVYŠUJE MEDIÁN CELKOVÉHO PREŽÍVANIA PRI mRCC NA VIAC AKO 2 ROKY^{2,4}



SUTENT® preukázal zlepšenie v PFS a ORR v porovnaní s IFN- α ^{1,4}

SUTENT® ponúka prijateľnú rovnováhu medzi účinnosťou a znášanlivosťou s akceptovateľným bezpečnostným profilom^{1,3,4}

SUTENT® je referenčným štandardom v prvej línii liečby mRCC^{1,2}

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: SUTENT 12,5 mg tvrdé kapsuly, SUTENT 25 mg tvrdé kapsuly, SUTENT 37,5 mg tvrdé kapsuly, SUTENT 50 mg tvrdé kapsuly.

Každá kapsula obsahuje sunitinibummalát zodpovedajúci 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg alebo 50 mg sunitinibu. **Lieková forma:** tvrdé kapsuly. **Charakteristika:** sunitinib je inhibitor početných receptorových tyrozínkináz (RTK), ktoré sa podieľajú na raste nádoru, patologickej angiogéneze a metastatického karcinómu z obličkových buniek (mRCC) a liečba neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovateľných pankreatických neuroendokrinných nádorov (pNET) s progresiou ochorenia u dospelých. **Dávkovanie:** pre GIST a mRCC je odporúčaná dávka 50 mg perorálne denne počas 35 dňov po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka (schéma 4/2), "pre pNET dávka 37,5 mg perorálne raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe". Zmeny dávky sa môžu vykonávať postupne po 12,5 mg. Denná dávka pre GIST a mRCC nesmie prekročiť 75 mg, ani byť znížená pod 25 mg, pre pNET je maximálna dávka 50 mg. Použitie SUTENTu u detí a dospelých sa neodporúča. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením pečene sa neodporúča úprava dávky SUTENTu. U pacientov s poškodením pečene triedy C klasifikácie podľa Childa-Pughsa sa SUTENT nesklúma. U pacientov s poškodením funkcie obličiek akéhokoľvek stupňa, resp. na hemodialýze, sa úprava úvodnej dávky nevyžaduje. Dávka pri nasledujúcich podaniach má byť založená na individuálnej bezpečnosti a tolerabilite. SUTENT sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient vymechá dávku, nesmie sa mu podať dodatočná dávka.

Kontraindikácie: precitlivosť na sunitinibummalát alebo na niektorú z pomocných látok. **Špeciálne upozornenia:** Počas liečby sa môže objaviť zmena sfarbenia kože (žltá), depigmentácia vlasov alebo kože, suchosť, zhrubnutie alebo praskanie kože, pluzgery, občasné vyrážky na dlaniach a chodidlách a bolesť/podráždenie v oblasti úst. Uvedené prejavy nie sú kumulatívne, zvyčajne sú reverzibilné. U pacientov bola hlásená aj dysgeúzia. Podporná starostlivosť pri gastrointestinálnych nežiaducich účinkoch (nevoľnosť, hnačka, stomatitída, dyspepsia a vracanie) môže zahŕňať liečbu antiemetikami a antidotami. U pacientov s vnútrobunými malými nádormi sa zriedkavo vyskytli závažné, niekedy fatálne gastrointestinálne komplikácie vrátane gastrointestinálnej perforácie. Hemoragické príhody po uvedení lieku na th, z ktorých niektoré boli smrteľné, zahŕňali krvácanie z GIT-u, dýchacej sústavy, nádoru, močových ciest a krvácanie do mozgu. Najčastejším s liečbou súvisiacim hemoragickým nežiaducim účinkom bola epistaxia, v niektorých prípadoch závažná, veľmi zriedkavo smrteľná. V prípade krvácania má rutinné posúdenie tejto udalosti zahŕňať kompletný krvný obraz a fyzikálne vyšetrenie. Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a túto imerane liečiť. Pri závažnej a nedostatočne medikamentózne kontrolovanej hypertenzii sa odporúča dočasné prerušenie liečby. Pokračovať je možné, akonáhle je hypertenzia primerane kontrovaná. Vzhľadom na hematologické účinky SUTENTu sa musí na začiatku každého liečebného cyklu pacientom vyšetriť kompletný krvný obraz. Sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie.

U pacientov s rizikovými kardiálnymi faktormi alebo anamnézou ochorenia koronárnych artérií sa majú počas liečby monitorovať klinické príznaky kongestívneho zlyhávania srdca (CHF). Na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby sa má zväziť vyšetrenie LVFE (ejektionnej frakcie ľavej komory srdca). U pacientov bez rizikových kardiálnych faktorov sa má zväziť vyšetrenie ekjektionnej frakcie pred začiatkom liečby. Ak sú prítomné klinické prejavy kongestívneho zlyhávania srdca, odporúča sa liečbu ukončiť. Pacientom bez klinických prejavov CHF, s ekjektionnou frakciou < 50 % a > 20 % poklesom oproti východiskovej hodnote, sa musí dávka SUTENTu prerušiť alebo znížiť. SUTENT sa má s opatrnosťou používať u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT intervalu, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo u pacientov s už existujúcim závažným ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchou elektrolytovej rovnováhy. U pacientov so solidnými nádormi boli v rámci klinických skúšaní hlásené s liečbou súvisiace venózne trombotické príhody. Približne 8 % pacientov so solidnými nádormi, vrátane GIST a mRCC, ktorí dostávali SUTENT v klinických skúšaní, malo s liečbou súvisiace pľúcne príhody. Smrteľné prípady sa pozorovali po uvedení lieku na th. Boli hlásené aj prípadné arteriálne trombotické príhody, niekedy fatálne. U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a pacient s hypotyreózou alebo hypertyreózou majú byť liečení podľa štandardných klinických postupov pred začiatkom liečby sunitinibom. U pacientov s príznakmi poukazujúcimi na dysfunkciu štítnej žľazy sa má urobiť laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikované a tých, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, treba liečiť podľa zásad platných v medicínskej praxi. Bolo pozorované

zvyšenie aktivity lipázy a amylázy u pacientov s rôznymi solidnými nádormi. Zvyšenie lipázy bolo prechodné a vo všeobecnosti ho nesprievádzali príznaky pankreatitídy. Ak sú prítomné príznaky pankreatitídy alebo zlyhávania pečene, liečba SUTENTom sa musí ukončiť a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť. Odporúča sa vstupné vyšetrenie moču a pacienti majú byť monitorovaní na rozvoj alebo zhoršenie proteinúrie. U pacientov s nefrotickým syndrómom treba ukončiť podávanie SUTENTu. Ak dôjde k vyvolaniu fistuly, liečba sa má prerušiť. Vzhľadom na prípad zhoršeného hojenia rán sa u pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby. Kvôli riziku vzniku osteonkrózy čeluste treba zvýšiť pozornosť, ak sa SUTENT a i.v. bishofonáty podávajú súčasne alebo následne. Ak sa v dôsledku hypersenzitívy vyskytne angioedém, má sa liečba prerušiť a poskytnúť štandardná lekárska starostlivosť. Pacientov s kŕmi a prejavmi svedčiacimi pre reverzibilnú posteriornú leukoencefalopatiu, ako je hypertenzia, bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, treba kontrolovať a liečiť vrátane liečby hypertenzie. Odporúča sa dočasné prerušenie liečby. Interakcie: Podávanie SUTENTu so silnými inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu. Ak nie je možné sa týmto kombináciám vyhnúť, môže nastať potreba znížiť dávku SUTENTu na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a mRCC alebo 25 mg denne pre pNET. Podávanie SUTENTu so silnými induktormi CYP3A4 môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Môže nastať potreba zvyšovať dávku SUTENTu o 12,5 mg (až do 87,5 mg) pre GIST a mRCC alebo 62,5 mg pre pNET. Pacientom, ktorí sú súčasne liečení antikoagulantmi, treba pravidelne kontrolovať krvný obraz, hemokoagulačné faktory a fyzikálny nálež. **Nežiaduce účinky:** Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie spojené so SUTENTom u pacientov so solidnými nádormi boli embolizácia do pľúc (1 %), trombotická pľúcna infarkcia (1 %), krvácanie z nádoru (0,9 %), febrilná neutropénia (0,4 %) a hypertenzia (0,4 %). Najčastejšie nežiaduce účinky akéhokoľvek stupňa závažnosti súvisiace s liečbou (s výskytom u aspoň 20 % pacientov) zahŕňali: únavu; gastrointestinálne poruchy, ako je hnačka, nevoľnosť, stomatitída, dyspepsia a vracanie; zmeny sfarbenia kože; dysgeúzia a anorexiu. U pacientov so solidnými nádormi boli najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou s najvyšším stupňom závažnosti 3 únavu, hypertenzia a neutropénia; a s najvyšším stupňom závažnosti 4 zväznenie lipázy. Hepatitída a zlyhávanie pečene sa objavili u < 1 % pacientov a predĺžený QT interval u < 0,1 %. Smrteľné príhody, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace so sunitinibom, zahŕňali multorgánové zlyhanie, rozptýlenú intravaskulárnu koaguláciu, peritoneálne krvácanie, raddomyolýzu, cerebrovaskulárnu príhodu, dehydratáciu, insuficienciu nadobličiek, zlyhanie obličiek, zlyhanie dychania, pľúcny výpotok, pneumotorax, šok a náhlu smrť. Po uvedení lieku na th boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie: mennej častejšie reakcie (s alebo bez neutropénie), trombotická mikroangiopatia, angioedém, hypersenzitívna reakcia, hypertyreóza, zlyhanie srdca, kongestívne zlyhávania srdca, zlyhanie ľavej srdcovej komory, kardiomyopatia, perkardiálny výpotok, "hemoptýza", pankreatitída, zlyhanie pečene, hepatitída, myopatia, raddomyolýza, vyvolenie fistuly, zhoršenie hojenia rán, osteonkróza čeluste, zlyhanie obličiek (aj akútne), proteinúria, nefrotický syndróm, pľúcny výpotok, pľúcna embólia, zlyhanie dychania, zvýšená hladina TSH; zriedkavejšie predĺženie QT intervalu, torsade de pointes, gastrointestinálna perforácia. **Gravidita a laktácia:** Počas gravidity sa má SUTENT používať iba v prípade, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Ženy nesmú dojsť počas liečby. Liečba SUTENTom môže nepriamo ovplyvniť na mužsku a ženskú fertilitu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Pacientov treba upozorniť, že sa počas liečby môžu u nich objaviť závraty. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Pred podaním lieku sa zoznamte s úplným znením Súhnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** August 2011. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13, 9JN, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421-2-3355 5500.

* Všímnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

LITERATURA: 1. Figlin RA, Hulson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- α as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26(No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hulson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- α as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presentovaný na ASCO 2008 Oral 5024. 3. Motzer RJ, Hulson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24. 4. Motzer RJ, Hulson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009 Aug 12;27(22):3594–90.

Vysvetlivky: mRCC - metastatic renal cell carcinoma (metastatický karcinóm z obličkových buniek), ORR - overall response rate (miera celkovej odpovede), PFS - progression free survival (prežítie bez progresie), IFN- α - interferón α

Pfizer Oncology

PFIZER Luxembourg SARL, o.z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk

SUTENT®
sunitinibummalát