

Role radioterapie v léčbě nádorů pankreatu

Renata Soumarová, Marián Liberko

Onkologická klinika FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Chirurgie zůstává nejdůležitější modalitou v léčbě resekabilního karcinomu pankreatu, avšak pouze 10–15 % pacientů je vhodnými kandidáty. I přes stále vysoký podíl lokálních recidiv po radikální operaci byla adjuvantní radioterapie v současnosti nahrazena chemoterapií, která má dle randomizovaných studií lepší výsledky. V neoadjuvantní indikaci se také preferuje spíše léčba systémová, ale další studie zkoumající postavení radioterapie u této skupiny pacientů jsou nutné. Radioterapie má místo u neresekabilního onemocnění, kde v kombinaci se systémovou léčbou ovlivňuje lokální kontrolu onemocnění i celkové přežití. Preferovány jsou nové techniky radioterapie včetně hypofrakcionované ablativní a stereotaktické radioterapie. U metastatického onemocnění lze také zvažovat ozáření metastáz s paliativním záměrem nebo s cílem oddálit progresi onemocnění a zlepšit přežití.

Vývoj pokračuje směrem využití nových technologií pro zobrazení a plánování radioterapie, ale také se více využívá kombinace radioterapie s účinnější systémovou léčbou.

Klíčová slova: resekabilní karcinom pankreatu, neresekabilní karcinom pankreatu, lokálně pokročilý karcinom pankreatu, adjuvantní radioterapie, stereotaktická radioterapie, hypofrakcionovaná radioterapie.

The role of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer

Surgery remains the most important modality in the treatment of resectable pancreatic cancer, but only 10–15% of patients are suitable candidates. Despite the still high rate of local recurrence after radical surgery, adjuvant radiotherapy has now been replaced by chemotherapy, which has been shown to have better outcomes in randomized trials. Systemic therapy is also preferred in the neoadjuvant indication, but further studies investigating the position of radiotherapy in this group of patients are needed. Radiotherapy has a place in unresectable disease, where in combination with systemic therapy it affects local disease control and overall survival. New radiotherapy techniques including hypofractionated ablative and stereotactic radiotherapy are preferred. In metastatic disease, radiation to metastases may also be considered with palliative intent or to delay disease progression and improve survival.

The use of new technologies for imaging and radiotherapy planning continues to evolve, but the combination of radiotherapy with more effective systemic therapy is also being used more.

Key words: resectable pancreatic cancer, unresectable pancreatic cancer, locally advanced pancreatic cancer, adjuvant radiotherapy, stereotactic radiotherapy, hypofractionated radiotherapy.

Úvod

O úloze a indikacích radioterapie (RT) se u vysoce rezistentního a agresivního onemocnění, jakým je karcinom pankreatu, diskutuje již řadu let. RT v řadě indikací má pozitivní účinek na lokální kontrolu onemocnění, ale její přínos pro přežití dosud prokázán nebyl.

Význam adjuvantní RT po radikální resekci je také v současnosti silně zpochybňován, lepší výsledky má systémová léčba.

U resekabilního onemocnění je v popředí zájmu rovněž neoadjuvantní systémová léčba.

U neresekabilního onemocnění je jednou z možných cest pro zvýšení lokální kontroly

onemocnění i pro zlepšení přežití je kombinace nových technik RT a účinné chemoterapie. Mezi nedávno zavedené techniky RT, umožňující dodání vysoké biologicky účinné dávky záření a současné podání plné dávky kombinované chemoterapie, patří hypofrakcionovaná ablační RT (HFA-RT) nebo stereotaktická RT (SBRT).



doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

Onkologická klinika FNKV, Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

renata.soumarova@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):90-94

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2023

Adjuvantní radioterapie u primárně resekabilního onemocnění

Dosud se v rámci randomizovaných studií nepodařilo vyřešit nejasnosti a diskuzi ohledně role adjuvantní RT. První studie provedená Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) prokázala přínos pro přežití pouze při použití chemoradioterapie po resekci (1). Tato studie však byla v mnoha směrech kritizována. RT byla rozdělena do dvou částí s dvoutýdenní přestávkou, celková aplikovaná dávka byla pouze 40 Gy při použití normofrakcionace. Do studie bylo zařazeno pouze 43 pacientů za 8 let a byla předčasně ukončena z důvodu nedostatečného počtu pacientů, ale i z důvodu zjištění přínosu chemoradioterapie pro přežití při průběžné analýze.

Další studie, tentokrát organizovaná EORTC, naopak neprokázala zlepšení celkového přežití přidáním chemoradioterapie k chirurgické terapii (2). Dávka RT 40 Gy s konkomitantní chemoterapií 5-FU, stejně jako v případě GITSG, byla aplikovaná ve dvou blocích. Na rozdíl od studie GITSG studie EORTC nezahrnovala udržovací léčbu chemoterapií, ale umožňovala i zařazení periampulárních adenokarcinomů. Vysoký podíl pacientů (25 %) mělo pozitivní resekční okraje. Jedno z možných vysvětlení nedostatečného přínosu chemoradioterapie pro přežití v této studii byla absence udržovací léčby. Dalším důvodem horších výsledků mohl být větší počet pacientů s pozitivními uzlinami a větší podíl pacientů s pozitivními okraji.

Největší studie zkoumající přínos adjuvantní léčby organizovaná Evropskou skupinou pro karcinom pankreatu ESPAC-1 zahrnovala čtyři ramena: bez adjuvance, s adjuvantní chemoterapií, s adjuvantní RT a konkomitantní chemoterapií a adjuvantní RT s konkomitantní chemoterapií, po níž následovala udržovací chemoterapie (3). Pozitivní okraje byly popisovány u 18 % pacientů. Původní možnost zařazovat pacienty do jednotlivých ramen dle volby lékaře byla revidována a následně probíhala standardní randomizace. Bez adjuvantní léčby byl dosažen medián přežití 16,9 měsíce, 21,6 s adjuvantní chemoterapií, 13,9 měsíce s konkomitantní chemoradioterapií, a 19,9 měsíce u pacientů, kteří podstoupili adjuvantní chemoradioterapii a udržovací chemoterapii.

Pacienti léčení chemoterapií dosáhli lepšího přežití ve srovnání s těmi, kteří ji neměli ($p = 0,009$). U pacientů, kteří podstoupili RT, došlo ke zhoršení přežití ve srovnání s těmi, kteří ji nedostali ($p = 0,05$). I studie ESPAC-1 byla kritizována zejména za nedostatečné zajištění kvality plánů RT. Nebyla specifikována technika RT a nebyl proveden centrální přezkum RT plánů. Tyto aspekty byly řešeny ve studii RTOG 97-04 (4). Kvalita RT a dodržení protokolu studie mělo vliv na přežití, což potvrdilo důležitost a význam specifikace techniky RT a zajištění kvality RT v dalších klinických studiích.

Po resekci karcinomu pankreatu se objevuje vysoký procento lokálních i vzdálených recidiv onemocnění (5). Teoreticky vysoká pravděpodobnost vzniku vzdálených metastáz hovoří ve prospěch systémové léčby. Vysoká míra lokálních recidiv hovoří zase pro RT. Ve studiích ESPAC-1 a EORTC 15 % až 19 % pacientů mělo pouze lokální selhání, vzdálené metastázy se vyskytly u 18 % až 29 % pacientů, 15 až 20 % došlo k lokálnímu selhání i vzniku metastáz. Opodstatněná je proto úvaha u onemocnění s vysokým rizikem vzniku vzdálených metastáz indikovat po operaci chemoterapii, a pokud nedojde k progresi, tak provést ozáření lůžka nádoru.

Cílem studie RTOG 0848 fáze III bylo prokázat, že moderní adjuvantní CHT/RT (50,4 Gy ve 28 frakcích se současným podáním 5-fluorouracilu) s vysoce kvalitní kontrolou může zvýšit přežití resekovaných pacientů, kteří zůstávají bez onemocnění po pěti cyklech adjuvantní léčby gemcitabinem $\pm$ erlotinibem. Výsledky prezentované v roce 2017 však neprokázaly žádné zlepšení v celkovém přežití (OS) (6).

Nejistý význam adjuvantní chemoradioterapie byl potvrzen i ve dvou metaanalýzách. Metaanalýza 15 randomizovaných studií z roku 2012 neprokázala zlepšení v přežití bez progresu (PFS), dvouletém přežívání nebo celkovém přežití při CHT/RT, zatímco samotná adjuvantní chemoterapie všechny tyto parametry vůči samotnému chirurgickému výkonu zlepšila (7). Podobné výsledky byly nalezeny i v metaanalýze 9 randomizovaných studií z roku 2013 (8).

Recentní retrospektivní analýza zkoumala pacienty z 18 institucí registrovaných

v Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cílem bylo zjistit charakteristiky pacientů, kteří by měli prospěch z adjuvantní radioterapie, a zda neoadjuvantní nebo adjuvantní radioterapie vedla k lepším klinickým výsledkům. Do této studie bylo zařazeno 30 249 pacientů. Medián přežití ve skupině se samostatným chirurgickým výkonem byl 24 měsíců oproti 21 měsíců ve skupině s adjuvantní radioterapií (9). Tato data ukazují, že radioterapie může mít pozitivní význam u vysoce selektované skupiny pacientů s karcinomem hlavy pankreatu ve stadiu II, adenokarcinomem ve stadiu III, karcinomem ve stadiu T4 v těle a kaudě, adenokarcinomem ve stadiu N1. To by mělo určovat možný design budoucích prospektivních studií.

Vzhledem k mimořádně vysoké míře lokální recidivy a pozitivitu okrajů po chirurgické resekci, je třeba radioterapii stále pečlivě zvažovat jako jednu z možných modalit zlepšujících výsledky léčby.

Neoadjuvantní radioterapie u resekabilního a hraničně resekabilního onemocnění

Vysoce diskutabilní v léčbě pankreatického adenokarcinomu je dogma o primárním chirurgickém výkonu. Tento přístup k léčbě pacientů s nádorem označovaným jako „resekabilní“, se zdá být v rozporu s téměř všemi ostatními standardy uplatňovanými u jiných solidních nádorů. Např. ve studii ESPAC-4, v níž byli pacienti randomizováni do dvou různých režimů chemoterapie po resekci, mělo 60 % pacientů patologicky definované pozitivní chirurgické okraje (10). Polovina pacientů nepřekvapivě vyvinula lokální recidivu. Pacienti s pozitivními okraji měli obzvláště špatné výsledky (11). Je proto na místě se zamyslet nad indikací neoadjuvantní terapie i u primárně resekabilního onemocnění. Mezi hlavní důvody pro použití neoadjuvantní chemoradioterapie oproti adjuvantní terapii patří dosažení R0 resekce, nižší incidence pozitivních lymfatických uzlin, větší pravděpodobnost dokončení léčby, nižší pravděpodobnost vzniku lokální recidivy.

Avšak metaanalýza z roku 2022 srovnávající u hraničně resekabilních a primárně resekabilních nádorů neoadjuvantní přístup s primární resekci ukázala přínos neoadjuvan-

ce pouze u hraničně resekabilního onemocnění (12).

Právě v neoadjuvanci může mít radioterapie největší výhodu vzhledem k neporušené nádorové mikrovaskulatuře a příznivějšímu prostředí pro usmrcení buněk. Snadnější je i přesnější definice cílového objemu.

Studie fáze III (PREOPANC-1) randomizovala pacienty s resekabilními nebo hraničně resekabilními karcinomy pankreatu k předoperační chemoradioterapii, která sestávala ze tří cyklů gemcitabinu, z nichž druhý byl kombinován s radioterapií (15 × 2,4 Gy), po níž následoval chirurgický zákrok a další 4 cykly gemcitabinu. Druhé rameno sestávalo z operace a 6 cyklů adjuvantní léčby gemcitabinem. Medián celkového přežití byl 16,0 měsíce při předoperační chemoradioterapii a 14,3 měsíce při okamžité operaci ($p = 0,096$). Procento resekci bylo 61 % vs. 72 % ($p = 0,058$). Míra resekce R0 byla 71 % u pacientů, kteří před operací podstoupili chemoradioterapii, a 40 % u pacientů s okamžitým chirurgickým zákrokem ($p = 0,001$). Předoperační chemoradioterapie byla spojena se signifikantně lepším přežitím bez onemocnění a intervalem bez lokoregionálního selhání a také s významně nižší mírou patologických lymfatických uzlin, perineurální invaze a žilní invaze. Analýza přežití pacientů, kteří podstoupili resekci nádoru a zahájili adjuvantní chemoterapii, ukázala lepší přežití při absolvování předoperační chemoradioterapie (35,2 vs. 19,8 měsíce; $p = 0,029$). Podíl pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl 52 % oproti 41 % ($p = 0,096$). Primární cíl (celkové přežití) signifikantně zlepšen nebyl, ale všechny ostatní parametry ano, což naznačuje superioritu neoadjuvantního přístupu (13).

Přidání radioterapie k režimu FOLFIRINOX bylo dalším krokem. FOLFIRINOX následovaný (chemo)radioterapií u hraničně resekabilního nebo lokálně pokročilého karcinomu pankreatu je proveditelný, s vysokou mírou R0 resekci a prodlouženým mediánem přežití bez progresu, což dokazují data ze studie Sukera (14).

Studie PREOPANC-2 zkoumá, zda neoadjuvantní FOLFIRINOX zlepšuje OS ve srovnání s neoadjuvantní chemoradioterapií na bázi gemcitabinu u resekabilních a hra-

ničně resekabilních pacientů s karcinomem pankreatu (15). Výsledky studie nejsou ještě k dispozici.

Studie fáze II A021501 srovnávala mFOLFIRINOX u hraničně resekabilních s mFOLFIRINOXem a stereotaktickou (33–40 Gy v 5 frakcích) nebo hypofrakcionovanou RT (25 Gy v 5 frakcích). Zařazeno bylo 126 pacientů. Osmnáctiměsíční OS dosáhlo v rameni pouze s CHT 66,7 % a v rameni obsahujícím navíc RT 47,3 % a medián OS 29,8 v rameni s CHT vs. 17,1 měsíce v rameni s RT. Tato studie ukázala, že léčba samotným neoadjuvantním mFOLFIRINOXem byla u pacientů s hraničně resekabilním karcinomem spojena s příznivějším OS ve srovnání s léčbou mFOLFIRINOXem a hypofrakcionovanou radioterapií (16).

Cílem čtyřramenné studie ESPAC-5 bylo porovnat neoadjuvantní chemoterapii (GemCap nebo FOLFIRINOX) nebo chemoradioterapii s okamžitým chirurgickým výkonem. Všichni pacienti, kteří podstoupili resekci, standardně dostávali také adjuvantní chemoterapii. Výsledky ukázaly, že krátká (8týdenní) neoadjuvantní léčba měla ve srovnání s okamžitým chirurgickým zákrokem významný přínos pro přežití. Neoadjuvantní chemoterapie buď gemcitabinem a kapecitabinem nebo režimem FOLFIRINOX měla nejlepší přežití ve srovnání s okamžitou operací. Jednoleté celkové přežití bylo 39 % pro okamžitý chirurgický zákrok, 78 % pro gemcitabin plus kapecitabinem, 84 % pro FOLFIRINOX a 60 % pro chemoradioterapii založenou na kapecitabinu ($p = 0,0028$) (17). Tato data podporují použití krátkodobé neoadjuvantní chemoterapie u pacientů s hraničně resekabilním duktálním adenokarcinomem.

Radioterapie u lokálně pokročilého karcinomu pankreatu

Lokální progresu vede k významné morbiditě a mortalitě u pacientů s nádory slinivky břišní.

Je jasné, že strategie léčby zářením, využívající konvenční frakcionované záření, potřebuje u této skupiny pacientů výraznější změnu.

Ve studii LAP-07 byli pacienti s lokálně pokročilým onemocněním randomizováni

po neoadjuvantní chemoterapii buď k pokračování v systémové léčbě chemoterapií nebo ke konkomitantní chemoradioterapii (18). Radioterapie byla aplikována do celkové dávky 54 Gy ve 30 frakcích se současným podáváním kapecitabinu. Medián celkového přežití se však přidáním radioterapie k chemoterapii nezlepšil. Chemoradioterapie byla ale spojena s menším procentem lokálních progresí. Jednou z cest k lepší lokální kontrole může být eskalace dávky záření pomocí moderních technik radioterapie zejména do oblastí kontaktu mezi nádorem a cévami (19). Pacienti s nádory vzdálenými > 1 cm od dutinových orgánů byli vybráni pro ozáření technikou IMRT s eskalací dávky (biologicky efektivní dávka [BED] > 70 Gy) za použití techniky simultánního integrovaného boostu a techniky breath holding (zadržení dechu). Pacienti, kteří obdrželi BED > 70 Gy, měli lepší OS (17,8 vs. 15,0 měsíců, $p = 0,03$), které zůstalo zachováno po celou dobu sledování, s odhadovanou mírou OS po 2 letech 36 % vs. 19 % a po 3 letech 31 % vs. 9 % ve srovnání s pacienty, kteří obdrželi BED ≤ 70 Gy. Podobně tomu bylo i v další publikované práci. U pacientů léčených vyšší dávkou bylo prokázáno lepší OS (20).

Aplikaci vysoké dávky záření může nabídnout v určitých případech technika stereotaktické radioterapie (SBRT) (21). Systematický přehled použití SBRT prokázal povzbudivé výsledky s mediánem OS 17 měsíců (22). Výsledky dalšího review také naznačují lepší výsledky SBRT ve srovnání s chemoterapií a konvenční radioterapií (23).

Vzhledem k tomu, že přibližně 30 % pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu umírá na následky izolovaného lokálně destruktivního tumoru, zdá se, že lepší výběr pacientů by mohl pomoci identifikovat ty, kteří jsou vhodní pro razantní lokálně-regionální terapii (24). Nejúčinnější systémová léčba (FOLFIRINOX) a nejúčinnější radioterapie je kombinována v právě probíhající studii fáze II AGITG MASTERPLAN. Primárním cílem studie je 12měsíční loko-regionální kontrola. Sekundárními cíli jsou mimo jiné chirurgická morbidita a mortalita, míra patologické odpovědi, míra R0 resekce, kvalita života, přežití bez zhoršení a celkové přežití (25).

Radioterapie v léčbě metastatického karcinomu pankreatu

U některých pacientů s metastázami karcinomu pankreatu je možná paliativní RT cílená buď na primární tumor, nebo na vybraná metastatická ložiska. U oligometastatického onemocnění lze využívat i hypofrakcionovanou ablativní radioterapii nebo stereotaktickou radioterapii (26).

Retrospektivní soubor hodnotil 41 pacientů s oligometastatickým karcinomem pankreatu, kteří podstoupili SBRT nejčastěji pro jaterní nebo plicní metastázy (27). Lokální kontrola po 2 letech byla 74 %. Medián OS byl 23 měsíců a medián PFS 5,4 měsíce. Další multicentrická retrospektivní studie zařadila 76 pacientů s SBRT (medián 50 Gy/5 frakcí) pro jaterní metastázy (68 % bylo metachronních) (28). Medián OS byl 8,5 měsíce a medián PFS byl 3,2 měsíce. Na základě multivariantní analýzy výkonnostní stav ECOG 2 a 3, progresse jaterních metastáz při chemoterapii a vyšší CEA 19-9 byly spojeny s horším OS.

Kombinace RT s imunoterapií

Kombinace RT s imunoterapií se v současnosti využívá u celé řady solidních nádorů.

Karcinom slinivky břišní však představuje výzvu pro imunoterapii kvůli přítomnosti fibrózního pouzdra s intenzivním desmoplastickým stromatem, které brání vstupu imunitních buněk. Karcinom pankreatu má tendenci produkovat IL-10, transformující růstový faktor beta (TGF β), a zvýšeně exprimovat PD-L1, který brání aktivaci nádorově specifických T-lymfocytů. Přesto se hromadí důkazy o interakcích mezi imunoterapií a radioterapií. Právě technika SBRT může mít jedinečnou roli v synergii s imunoterapií, protože vysoká dávka indukuje vakcinační

účinek a malý počet frakcí vede k menšímu vyčerpání připravených a aktivovaných cytotoxických T lymfocytů, které se vracejí do nádoru (29). Hledání inovativních způsobů, jak zvýšit propustnost stromální matrix karcinomu pankreatu, může být klíčem k posílení účinku imunoterapie i u nádorů pankreatu (30).

ASTRO doporučení z roku 2019 systematicky přezkoumávalo důkazy o radioterapii u karcinomu pankreatu a pomohlo tak poskytnout doporučení ohledně indikací a technických aspektů léčby zářením (31).

- Po chirurgické resekci karcinomu pankreatu je podmíněně doporučeno použití adjuvantní konvenční frakcionované RT s chemoterapií u vybraných pacientů s vysokým rizikem (pozitivní lymfatické uzliny, pozitivní okraje). Adjuvantní SBRT je vhodná pouze ve studiích pouze nebo multiinstitucionálních registrech.
- U pacientů s hraničně resekalibilním karcinomem pankreatu a u vybraných lokálně pokročilých karcinomů je vhodné dosažení downstagingu před chirurgickým zákrokem. Je možné použít neoadjuvantní léčbu se systémovou chemoterapií, po které následuje konvenční frakcionovaná RT s chemoterapií. Je možné použít i SBRT.
- U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu, kteří nejsou vhodní pro k případnému chirurgickému zákroku, je doporučena systémová léčba následovaná buď 1) konvenční frakcionovanou RT s chemoterapií, 2) chemoradioterapií s eskalací dávky záření nebo 3) multifrakční SBRT bez chemoterapie.

U většiny těchto doporučení existuje znatelná nejistota ohledně velikosti přínosů a rizik.

Pokud tedy uvažujeme o zařazení RT do léčby karcinomu pankreatu, je nutné splnění řady podmínek. Důležité je provedení správného zobrazovacího vyšetření s použitím i.v. kontrastu pro plánování RT. Je nutné používat nejmodernější techniky radioterapie zohledňující pohyby při dýchání – IGRT, 4D CT, respiratory gating a dodržovat dávkové limity na okolní zdravé tkáni. Vhodné je použití akcelerovalých režimů, nutná je aplikace vyšších dávek na vaskulární struktury a jejich elektivní ozáření (32). V tabulce jsou uvedeny nejčastěji používané moderní techniky radioterapie a jejich indikace u karcinomu pankreatu.

Závěr

I přes některé nejednoznačné výsledky a data má RT v léčbě nádorů pankreatu stále své místo. Léčba zářením se velmi rychle vyvíjí, historické techniky jsou nahrazovány novými metodami. Tyto nové techniky účinně řeší primární omezení, které brání rutinnímu používání dávek ablativní RT v horní části břicha, při pohybu orgánů a v blízkosti radiosenzitivních struktur. Sofistikovanější technologie umožňují dodání více konformní dávky záření, které lze upravovat v reálném čase. Také stále sofistikovanější zobrazování pomůže lépe identifikovat perineurální šíření a také přesněji lokalizovat nádor. Vývoj pokračuje i na poli účinnější systémové protinádorové léčby včetně imunoterapie a jejich kombinace s radioterapií. V některých případech lze také zvažovat ozáření metastáz s paliativním záměrem nebo s cílem oddálit progresi onemocnění a zlepšit přežití.

Všechny tyto možnosti RT je třeba zvažovat individuálně s ohledem na jejich potenciál.

Tab. 1. Nejčastěji používané pojmy v radioterapii karcinomu pankreatu

	Technika RT	Indikace	Příklady režimů
Konvenční (standardní) RT	Technika IMRT, IGRT. Využívá normofrakcionaci (dávka na frakci 1,8–2,0 Gy). Plánování na podkladě CT.	Adjuvantní Neoadjuvantní	45–54 Gy v 25–28 frakcích
Stereotaktická RT (SBRT)	Technika IGRT, 4D CT. Vysoká dávka na frakci, malý počet frakcí. Plánování na podkladě CT a MRI.	Neoadjuvantní Definitivní Ablativní	33–40 Gy, 6,6–8,0 Gy na frakci
Hypofrakcionovaná (ablativní) RT (HFA-RT)	Technika IGRT, 4D CT, event. respiratory gating. Větší dávka na frakci, menší počet frakcí než u konvenční RT, vysoká biologicky ekvivalentní dávka. Plánování na podkladě CT a MRI.	Neoadjuvantní Definitivní Ablativní	15 × 2,4 Gy 67,5 Gy v 15 frakcích

LITERATURA

1. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer*. 1987;59:2006-2010.
2. Klinkenbijl J, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*. 1999;230:776-782.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. Role of Radiation Therapy in Pancreas Cancer randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-1210.
4. Regine W, Winter KA, Abrams R, et al. A phase III Intergroup trial (RTOG 97-04) of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;66:523-524.
5. Griffin J, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1990;66:56-61.
6. Safran H, Winter K, Abrams RA, et al. Results of the randomized phase II portion of NRG Oncology/RTOG 0848 evaluating the addition of erlotinib to adjuvant gemcitabine for patients with resected pancreatic head adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:4007.
7. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12(2):162-169.
8. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1095-1103.
9. Luo Y. The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24:76-83.
10. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, 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. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024.
11. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CHM, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2019;269(3):520-529.
12. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*. 2022;140-149.
13. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *JCO*. 2020.
14. Suker M, Nuytens JJ, Groot Koerkamp B, et al. FOLFIRINOX and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A cohort study. *J Surg Oncol*. 2018;118:1021-1026.
15. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy for (borderline) resectable pancreatic carcinoma: the PREOPANC-2 study. Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/7094>.
16. Katz M, Shi Q, Meyers A, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-1270.
17. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022.
18. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic Cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without Erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844-1853.
19. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic Cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):755-765.
20. Rudra S, Jiang N, Rosenberg A, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2019;8(5):2123-2132.
21. Reyngold M, Parikh P, Crane CH. Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: techniques and results. *Radiat Oncol*. 2019;6(4):95.
22. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):313-322.
23. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review. *Cancer*. 2017;123(21):4158-4167.
24. Iacobuzio-Donahue CA, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806-1813.
25. Oar A, Lee M, Le H, et al. AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:936.
26. Henke L, Kashani R, Robinson C, et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiation Oncol*. 2018;126:519-526.
27. Scorsetti M, Comito T, Franceschini D, et al. Is there an oligometastatic state in pancreatic cancer? Practical clinical considerations raise the question. *Br J Radiol*. 2020;93:20190627.
28. Lee G, Kim DW, Oladeru OT, et al. Liver metastasis-directed ablative radiotherapy in pancreatic cancer offers prolonged time off systemic therapy: Data from a multi-institutional retrospective study. *Pancreas*. 2021;50:736-743.
29. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):516-524.
30. Venkatesulu BP, Cheng-En Hsieh, Sanders KL, et al. Recent advances in radiation therapy of pancreatic cancer. *F1000Research*. 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1931 Last updated:14 DEC 2018.
31. Palta M, Godfrey D, Goodman KA, et al. ASTRO Guideline Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2019;9:322-332.
32. Nelson B, Barrord M, Wang K, et al. Relationship of dose to vascular target volumes and local failure in pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Front Oncol*. 2022;12:906484.