

Adjuvantní radioterapie u primárně resekalibilního onemocnění

Došed 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 resekcí 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 resekováných pacientů, kteří zůstávají bez onemocnění po pěti cyklech adjuvantní léčby gemcitabinem ± 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 lokálních recidiv a pozitivitě okrajů po chirurgické resekci, je třeba radioterapii stále pečlivě zvažovat jako jednu z možných modalit zlepšujících výsledky léčby.

Neoadjuvantní radioterapie u resekalibilního a hraničně resekalibilního onemocnění

Vysoce diskutabilní v léčbě pankreatického adenokarcinomu je dogma o primárním chirurgickém výkonu. Tento přístup k léčbě pacientů s nádorem označovaným jako „resekalibilní“, 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 resekalibilního 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 resekalibilních a primárně resekalibilních nádorů neoadjuvantní přístup s primární resekci ukázala přínos neoadjuvan-