

ce pouze u hraničně resekalibilního onemocnění (12).

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

Studie fáze III (PREOPANC-1) randomizovala pacienty s resekalibilními nebo hraničně resekalibilními 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 resekcí 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 resekcí 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 resekalibilního nebo lokálně pokročilého karcinomu pankreatu je proveditelný, s vysokou mírou R0 resekcí 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 resekalibilních a hra-

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

Studie fáze II A021501 srovnávala mFOLFIRINOX u hraničně resekalibilních 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 resekalibilním 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 resekcí, 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 resekalibilním 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).