



Radioterapie lokalizovaných karcinomů pankreatu

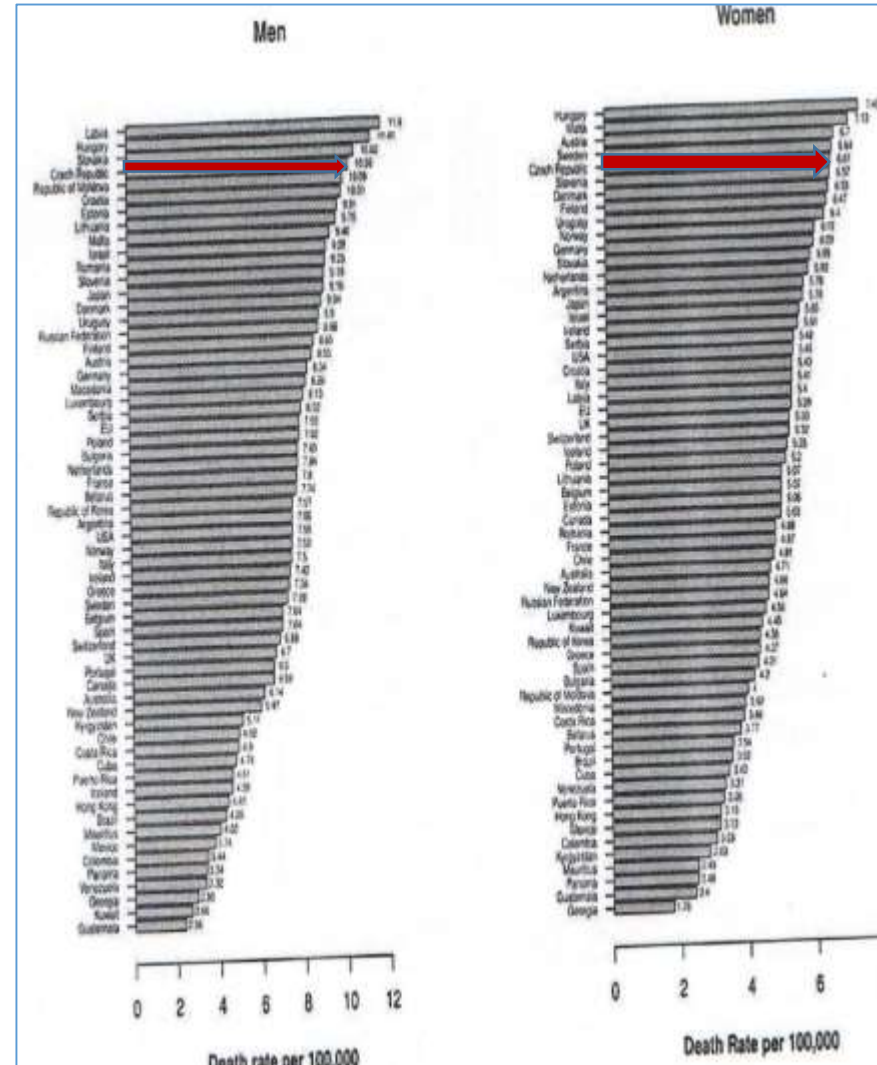
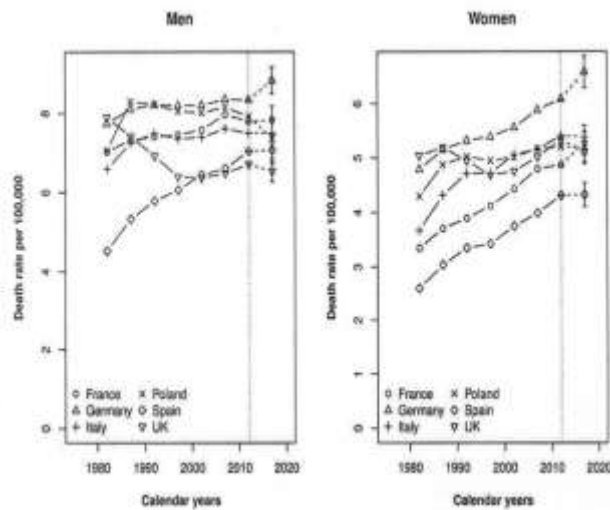
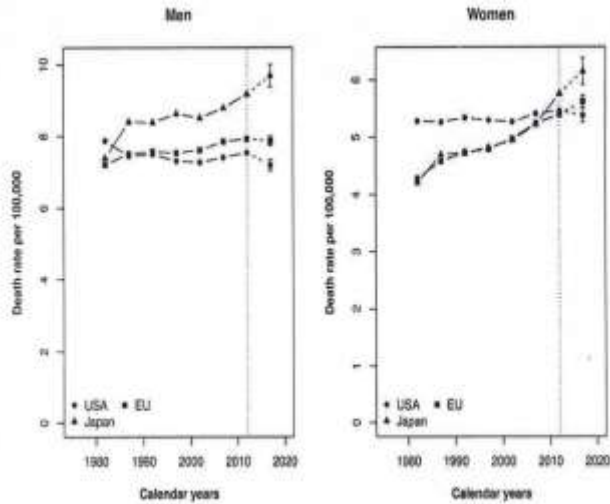
MUDr. Soňa Argalácsová, Ph.D., Tomoterapie

PragueOnco: 22.01.2021



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**

Trendy u nádoru pankreatu

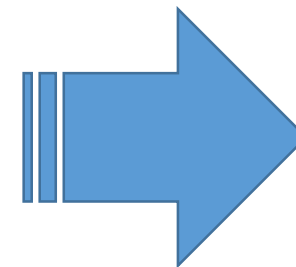
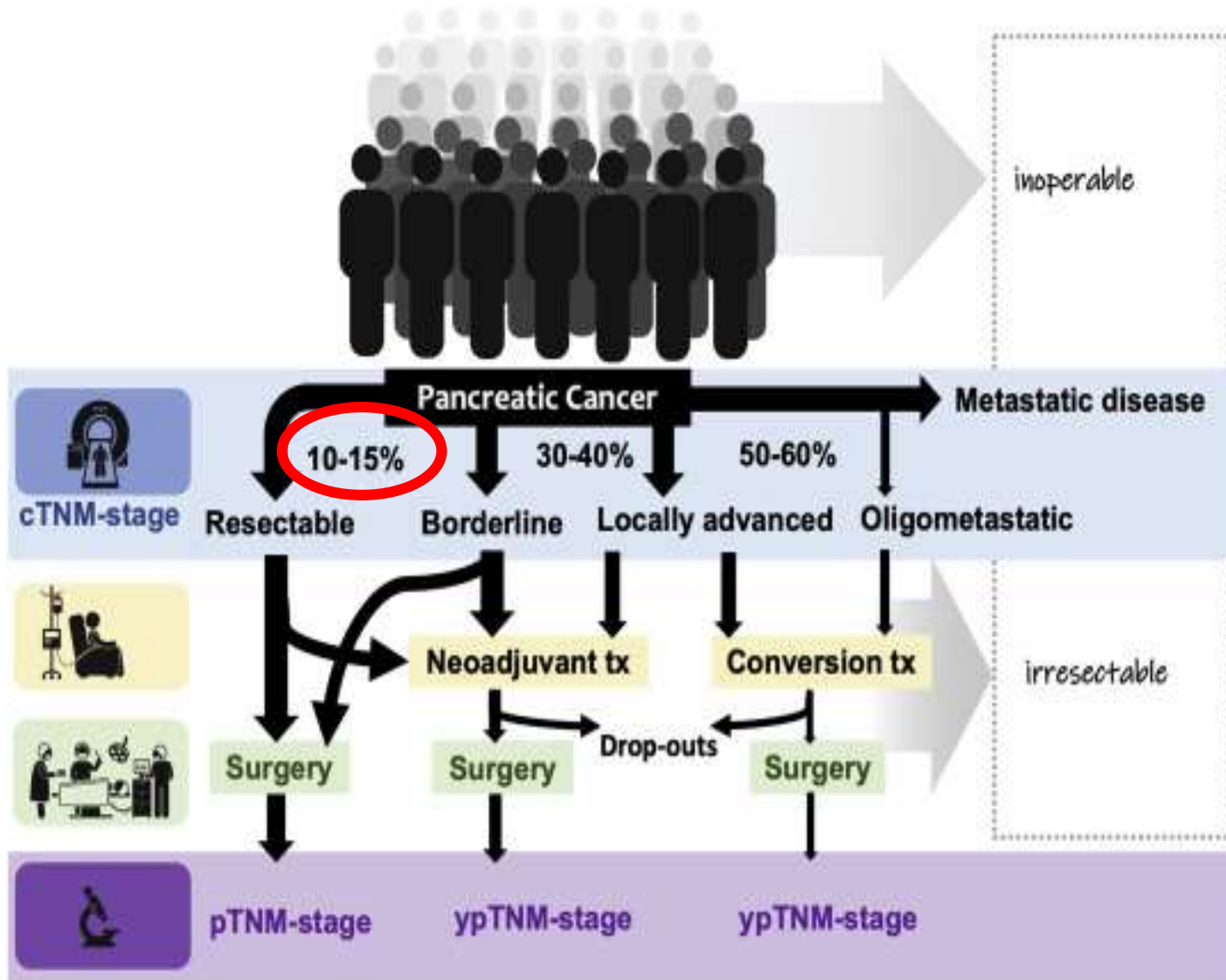


7. nejčastější nádor v ČR
(21 na 100 000)

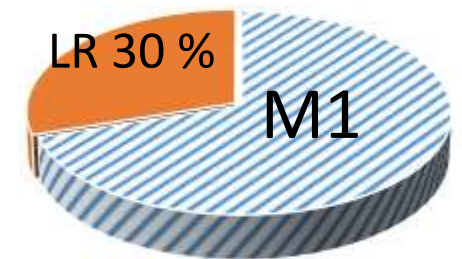
3. smrtnost v ČR
(19,7 na 100 000)

5-leté přežití 2013-2017:
10,7%

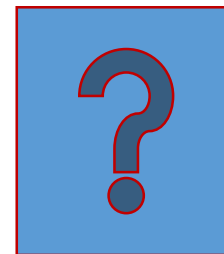
**ČR 5. příčka v Evropě stran
smrtnosti**



Rekurence



Role radioterapie v lokální léčbě



- Adjuvantní chemo(-radio)terapie (RChT)
- Neoadjuvantní /konverzní RCT u borderline-tumorů (BRPc)
- Definitivní RCT u inoperabilních lokoregionálních tumorů
- Nové techniky a přístupy (SBRT, eskalace dávky, nové kombinace se systémovou léčbou)

Adjuvantní chemo(-radio)terapie:



Pozitivní studie

- **GITSG 9173:**

split kurz RChT vs Observace

2y-OS (14% vs 4%)

2y-DFS (48% vs 14%)

- **EORTC 40891:** 200 pts.

RChT vs Observace

bez rozdílu 2y-DFS (37 a 38%), 2y-OS 24 vs 19M

Negativní studie

- **ESPAC 1:** 4 ramena, 289 pts.

RChT->CHT, RCHT, CHT a observaci split kurz RT-
nepříznivý účinek radiace mOS
20,1 vs 15,5M

Neoptolemos subanalýza R+
10,9 vs 16M

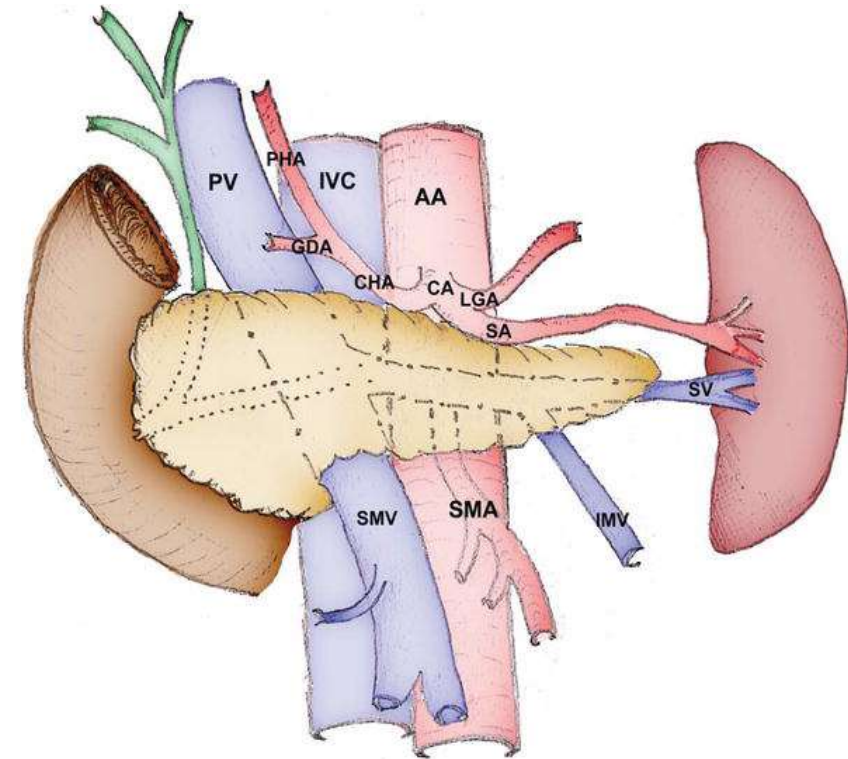
- **RTOG 97-04 (+CONKO-1):**
RCHT bez OS a DFS benefitu s
výrazně vyšší toxicitou

Neoadjuvantní chemo(-radio)terapie:

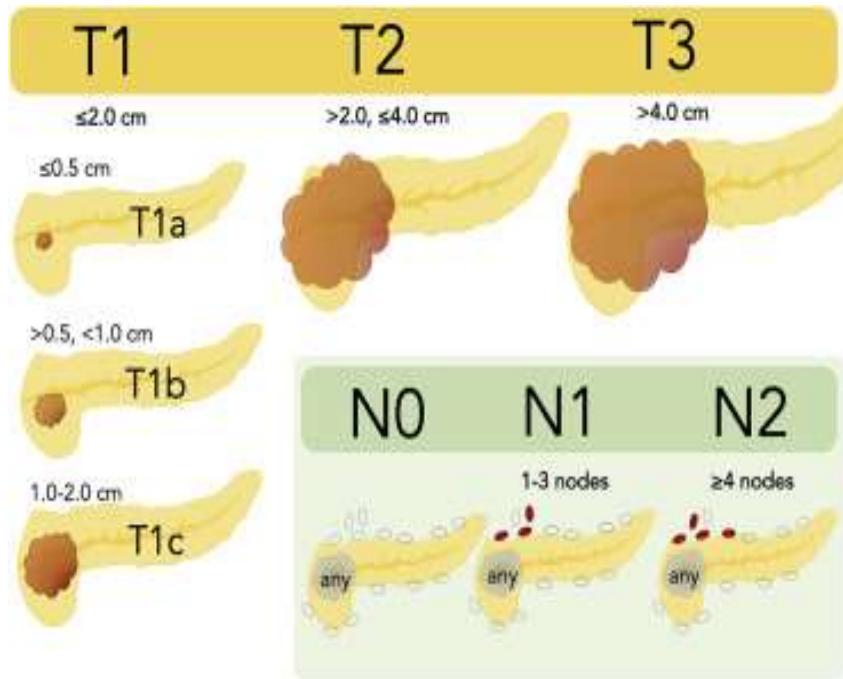
- R+ resekce významně snižuje OS (\approx neresekabilní Tu)
 - DOWNSTAGING a snaha o R0 resekci u BRPC ev. resekabilních
- Lepší selekce pacientů profitujících z OP
- Snaha o časnou sterilizaci mikrometastáz (20-30% pacientů)
- Neoadjuvantní RChT > Adjuvantní
- Lehce lepší přežití i v případě R+-resekce
- Nižší riziko insuficience anastomózy

Borderline-Tumors:

- Pravděpodobnost **R0 resekce** na podkladě známek zasažení cév (horní mesenterická arteria a vena (SMA a SMV), a. coeliaca (CA) a SMV do portální vény (PV):
- Definice jsou nejednotné (NCCN, IAP, MD Anderson, ..)
- Konsenzu IAP: záleží od lokalizace tumoru:
 - venózní: SMV/PV $>180^\circ$ nebo bilaterální okluze
 - arteriální: žádný kontakt Tu s SMA, CA
 - $< 180^\circ$ kontakt k SMA, CA
 - kontakt s CHA bez kontaktu s CA a PHA
- Biologická kritéria : **Ca19-9** , CEA, PS



TNM 7th a 8th verze



Category	7 th edition	8 th edition
T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest dimension	Tumor ≤2 cm in greatest dimension
T1a	-	Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension
T1b	-	Tumor >0.5 cm and <1 in greatest dimension
T1c	-	Tumor 1-2 cm in greatest dimension
T2	Tumor limited to the pancreas >2 cm in greatest dimension	Tumor >2 and ≤4 cm in greatest dimension
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of CA or SMA	Tumor >4 cm in greatest dimension
T4	Tumor involves CA or SMA (unresectable primary tumor)	Tumor involves CA, SMA, and/or CHA, regardless of size
N1	Regional lymph node metastasis	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N2	-	Metastasis in ≥4 regional lymph nodes

IA

IB

IIA

CA, denotes celiac axis

SMA, denotes superior mesenteric artery

CHA, denotes common hepatic artery

Neoadjuvantní chemo-(radio)terapie I: BRPC

prim.operabilní

LAPC

- Hugh et al, 2007: CRT s konfliktními výsledky
- ECOG E4201: RChT vs. GEM:mOS 9,2 vs. 11 M
- **Gillen et al. 2010 metaanalýza**
skupina A –primárně operabilní / skupina B – BRPC
pCR 4%, PR 31% , RR: 73,6% vs. 33,2%,
Morbidity/mortality: 26,7% vs. 39,1%
mOS 23,3 M vs. 20,5 M
- **Katz et al , 2011 (MD Anderson) : 160 pts BRPC**
6xGEM->CRT-> OP
RR 41% , R0 94%
mOS 40 vs. 13 M (bez OP)
- **Golcher et al , 2015: prosp. flnedostatečný nábor**
OP-> 6xGEM vs. GEM+cDDP->RT(55,8Gy)-> OP
-> 6xGEM
R0 a N0 resekce byly srovnatelné
mOS 14,4 vs. 17,4 M
- **Katz et al, Allianz A021101, 2016: f II, 22pts**
4xFOLFIRINOX-> CRT 50,4Gy+X-> OP vs.
OP->adjuvantní CHT
RR 68%, R0 96%, pCR 13%,
mOS 21,7 M , Toxicita ≥ G3: 64%
- **PREOPANC -1, 2018, fIII, 246 ptc**
1xGEM -> 36 Gy +GEM->1xGEM -> OP->4xGEM
vs. OP->6xGEM
R0 63% vs. 31% , DFS 7,9 vs. 9,9M
mOS 17,1 vs. 13,5 M (**operování vs neoperování**
29,9 vs 16,8M !)

Neoadjuvantní chemo(-radio)terapie II:

- **SWOG S1505: f II, resekabilní Pc**

iniciální CHT-> OP-> adjuvantní:

6x FOLFIRINOX vs. 9x GEM-NabPakli

RR 73 vs. 70%, R0 85% vs 85%, GEM-NabPakli více pCR (25 vs. **42%**) a DFS (10,9 vs. 14,2M)

2y OS 43,1 % vs 46,9 %, mOS 22,4 vs 23,6 M

- **ESPAC-5F: 4 ramena, prospektivní, multicentrická fII :**

	OP	GemCap	FOLFIRINOX	RChT (50,4 Gy+ X)
PD-no OP	12%	25%	10%	31%
VR	67%	50%	55%	75%
R0	14%	17%	18%	37%
R1	81%	83%	82%	63%
R2	5%	0	0	0
Adj Tp	81%	83%	82%	87%
1y OS		79%	84%	64%

EU (ESMO 2015) upřednostňuje neoadjuvantní / konverzní chemoterapii (RT pouze v rámci studií)

Hall WA, Goodman KA, Rad.Oncol 2019

	Neoadj. ChRT	OP->ADT
R+	2 -20%	16-60%
N+	17-40%	62-80%
Ukončení Tp	70-80%	50-60%
LRR	5-15%	19-53%

USA (ASTRO 2019): ChT 2-6 M->RChT- > OP

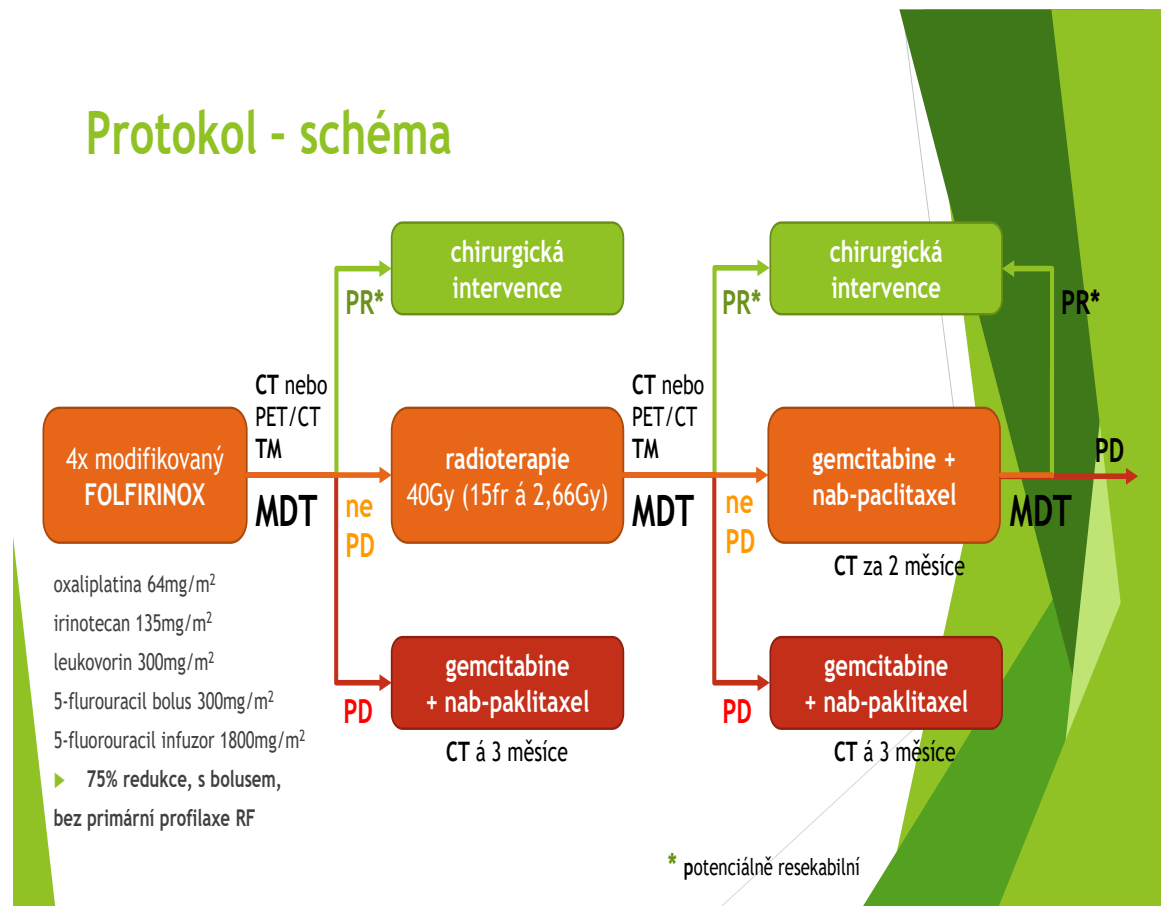
Normofrakcionace+5Fu/X: 45-50,4 Gy á 1,8-2 Gy

SBRT –hypofrakcionace **bez CHT:**

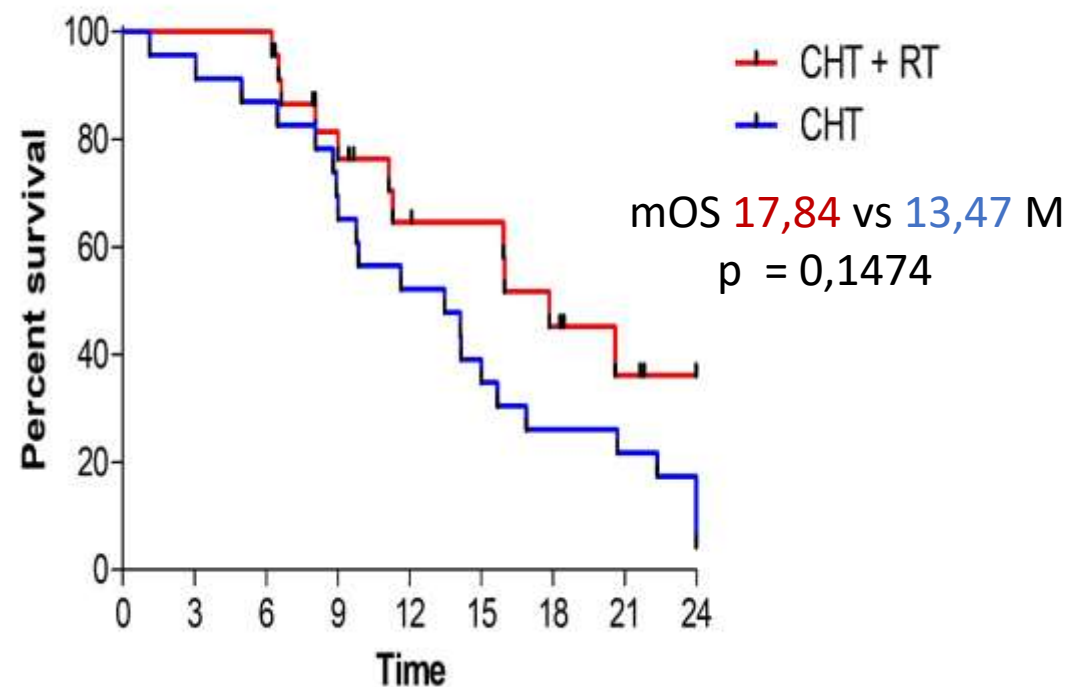
30-33 Gy á 6-6,6 Gy /5Fr

Naše dosavadní zkušenosti:

Protokol - schéma

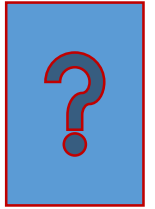


Survival of Data 1: Survival proportions



Definitivní chemo-(radio-)terapie:

LAPc



Lokální terapie M1

ESMO 2015 –Standard CHT
- role radioterapie nejistá

ASTRO 2019: CHT --> RChT
Normofrakcionace +X 50,4 - 56 Gy
SBRT bez CHT 33-40 Gy á 6,6 -8Gy /5fr

- + Lokální kontrola => zpomalení PD, kontrola symptomů
- - paliativní přístup, nezabrání M1 , toxicita
- **Nejasná úloha RT** CHT vs. RChT ->CHT (mOS ca 12M)
- **ECOG 1985, GITSG 1981, GITSG 1988** –split kurzy radioterapie 40Gy
mOS 8-10M , srovnatelný čas do progresu CHT /RChT 4-8M
- **Sultana et al., Metaanalýza , 2007:** 11 Studií, 794 pts: žádná výhoda RChT k CHT , RChT>RT
- **FFCD-SFRO (Chauffert et al. 2008):** Gem monoterapie vs RChT +cDDP + 5FU-> Gem udržovací terapie, signifikantně horší přežití , vysoká toxicita
- **ECOG 4201 (Loehrer et al., 2011):** 74 pts srovnává GEM vs GEM + RT 50,4 Gy,
mOS 9,2 vs 11,1 M , výrazně vyšší toxicita >G3 : 41% vs. 9%
- **LAP-07, Hammel et al 2016:** fIII, **LAPc**
GEM vs GEM ± Erlotinib -> při SD: RChT vs. GEM+Erlot
mOS 16,5 vs. 15,2 M
lokální progresu 32% vs. 46%
prodloužení treatment free intervalu 6,1 vs. 3,7 %



Identifikace vhodného pacienta–
Indukční chemoterapie 2-6M bez
progresu a generalizace
+ intenzifikace terapie
+ prediktory

Intenzifikace Radioterapie I:

- **Eskalace Dávky:**

2000-01 FFCD/SFRO (Chauffert et al.,2008): f III

GEM vs. RChT (60Gy +5FU +cDDP) ->GEM

mOS 13 vs. 8,6 M => velké pole s LU škodlivé

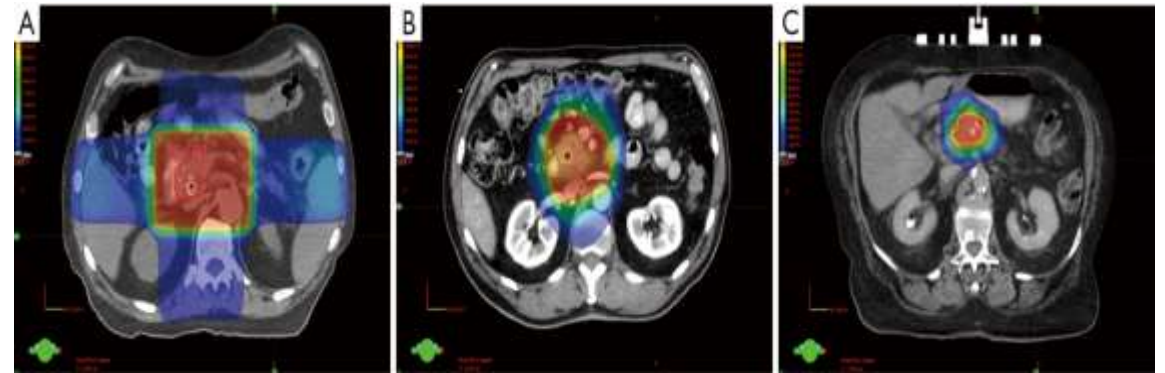
Krishan et al. BED > 70 Gy ↑OS (17 vs 15M) a DFS (10 vs 6M)

- **SBRT – eskalace dávky v malém objemu,**

- **přesné plánování- pouze (IGRT, Gating/4D-plánování, FM)**

Alliance A021501: 40Gy /5 fr

- **Další eskalace dávky okolí cév (40% R+)**



Intenzifikace Radioterapie II:

- **Systémová terapie:**

- a.) synergie RT + Immunoterapie

- ablativní RT = in situ vakcína

- b.) Algenpantucel-L

- c.) GVAX

- d.) Losartan

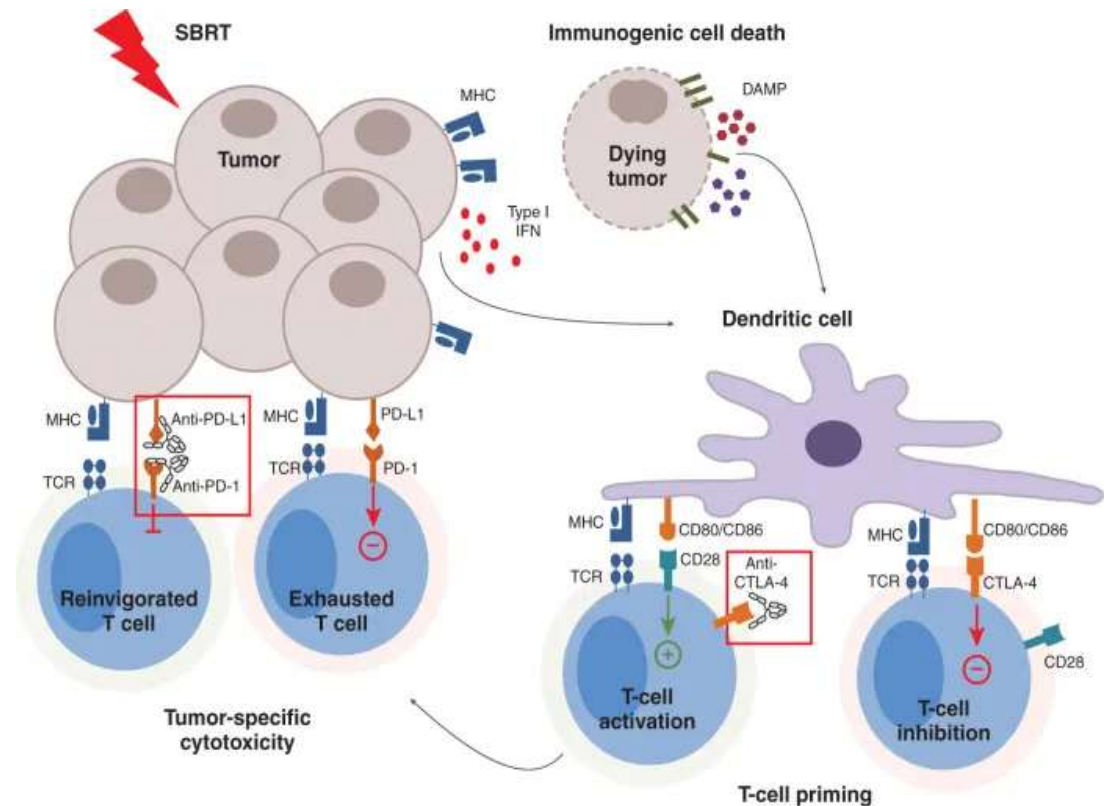
NCT02648282, fII, Pembrolizumab + CFA+GVAX + 33Gy /5 fr, LAPc

NCT03104439, fII, Nivolumab +Ipilimumab+24Gy /3fr, OMPc

NCT03161379, fII, CFA+Nivolumab+GVAX+ 33Gy/5fr, BRPc

NCT02305186, fI-II, Pembrolizumab +Capecitabine+50,4 /28fr, BRPc

NCT03563248, fII, FOLFIRINOX+Losartan+Nivolumab+SBRT, BRPc,LAPc



Role radioterapie v lokální léčbě:

- Adjuvantní (chemo-) radioterapie: R+, N+, v EU není preferovaná
- Neoadjuvantní /konverzní radiochemoterapie u Borderline-tumorů (BRLPc): ↑R0, LC, OS benefit (?), v EU sporná
- Definitivní RT/RCT u inoperabilních lokoregionálních tumorů: - t.č. nejasný benefit
- Nové techniky a přístupy (SBRT, eskalace dávky , nové kombinace se systémovou léčbou) –slibná možnost intenzifikace léčby



**Děkuji za pozornost a Vaše dotazy
do diskuze**