

Lokálisan kiterjedt hasnyálmirigy-daganatos beteg sztereotaxiás ablatív sugárkezelése (SABRT): esetismertetés és irodalmi áttekintés

FÖLDI GERDA¹, ZONGOR ZSUZSÁNNA¹, POLGÁR CSABA¹, STELCZER GÁBOR¹, MADARAS BALÁZS², ANDI JUDIT³, LÖVEY JÓZSEF¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²„B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, ³Onkológiai Képző és Invazív Diagnosztikai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Tel.: +36 1 2248600, e-mail: lovey@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2017. június 17.

Elfogadva:

2017. július 21.

A hasnyálmirigy-daganatok a legrosszabb prognózisú malignus megbetegedések közé tartoznak. A diagnózis felállítása csak az esetek 20%-a resezekábilis, 30–50%-uk pedig lokálisan kiterjedt, amikor műtétre már nem kerülhet sor. A resezekált betegeknel is 20–60% a lokális kiújulás esélye, és a páciensek több mint 30%-a lokális progresszió következtében hal meg. Mindezek miatt kiemelkedő szerepe van a lokális kontroll biztosításának. Ennek ellenére a hagyományos sugárkezelés és radiokemoterápia szerepe kérdéses a pankréászdaganatok kezelésében. Szemben az Amerikai Egyesült Államokkal, Európában és Ázsiában sem adjuváns kezelésként, sem lokálisan előrehaladott betegségben nem javasolt a rutinszerű alkalmazása. Neoadjuváns kezelésről pedig csak szórványos adatok állnak rendelkezésre. A hagyományos sugárkezelés a betegség rezisztenciája miatt nem elég hatékony, a sugárkezelés hosszú, és a ma alkalmazott leghatékonyabb kemoterápiás protokollokkal párhuzamosan nem alkalmazható. A rezisztencia leküzdésének és az időzítés problémájának lehetséges megoldása a sztereotaxiás ablatív testsugárkezelés (SABRT), amikor limitált térfogatra, nagy pontossággal, kevés frakcióban igen nagy biológiai hatékonyságú, tehát ablatív dózisú sugárkezelést szolgáltatunk ki. Dolgozatunkban tudomásunk szerint Magyarországon az első alkalommal végzett hasnyálmirigy-rák SABRT-kezelésről számolunk be, illetve rövid irodalmi áttekintést teszünk közzé. *Magy Onkol* 61:387–392, 2017

Kulcsszavak: hasnyálmirigy-rák, sztereotaxiás ablatív sugárkezelés, SABRT

Pancreatic cancer has one of the worst outcomes among malignant tumors. At the time of diagnosis only 20% of the cases are resectable and 30–50% are locally advanced, when curative intervention cannot be performed. After resection local relapse occurs in 20–60%, and in 30% it is the reason of death. This latter highlights the importance of local control. However, there have been no convincing results with conformal radiation therapy and radiochemotherapy yet. Adjuvant radiochemotherapy has been settled into the routine in the US, but not in Europe and Asia and only sporadic data are available about neoadjuvant radiotherapy. Based on the result of recent studies, conformal radiation therapy does not seem to become part of the standard treatment of locally advanced disease. Radiation resistance, long treatment time and incompatibility with the most advanced chemotherapy regimens may make conformal radiotherapy ineffective. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABRT) when a limited target volume is irradiated in few fractions, with high precision and high biological effective dose, is ablative for the tumor and could be a possible solution for this issue. In our report, we describe to our knowledge the first SABRT for locally advanced pancreatic cancer in Hungary and give a short literature review.

*Földi G, Zongor Z, Polgár C, Stelczer G, Madaras B, Andi J, Lövey J. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABRT) for locally advanced pancreatic cancer. Case report and review of literature. *Magy Onkol* 61:387–392, 2017*

Keywords: pancreatic cancer, stereotactic ablative body radiotherapy, SABRT

BEVEZETÉS

A hasnyálmirigy-rák agresszív, rossz prognózisú daganat a modern kezelési lehetőségek (sebészet, kemoterápia, sugárterápia, immun- és célzott terápia) ellenére. Az 5 éves teljes túlélés 7%, a daganat okozta halálozást nézve az USA-ban a negyedik helyen szerepel (1). Az Európai Unióban (EU-28) 2013-ban a férfiaknál 19/100 000, a nőknél 14/100 000 lakos volt a pankreásdaganat okozta halálozási arány (2). Mindez arra vezethető vissza, hogy a betegség általában előrehaladott stádiumban okoz panaszokat (fogyás, hasi fájdalom, sárgaság, aszcendáló kolangitisz, széklethabitus változása) (3), és a tünetek sem kizárólag erre a kórképre specifikusak. A diagnózis felállításakor csupán a pankreásdaganatok 20%-a reszekábilis (4, 5), 30–50%-a lokálisan kiterjedt, irrezekábilis (5). Ez azért sajnálatos tény, mert a hasnyálmirigy-rák egyetlen potenciálisan kuratív kezelési módszere a sebészi eltávolítás (6), bár az 5 éves túlélés ezeknél a pácienseknél is csak 20% körüli (6, 7). Magas a lokális recidíva kialakulásának esélye is, az irodalmi adatok szerint 20–60% (8–9). A hasnyálmirigy-daganatos betegek több mint 30%-ánál lokális progresszió vezet halálhoz (10). Disszemináció leggyakrabban intraperitoneális terjedés és hematogén szórás által jön létre.

A lokális kontrollnak tehát a gyakori disszemináció ellenére is igen nagy jelentősége van. Az onkológiai kezelésben a műtét mellett a sugárkezelés az a modalitás, ami a lokális kontrollt hivatott biztosítani. Ennek ellenére a hagyományos sugárkezelés, illetve radiokemoterápia szerepe egyelőre ellentmondásos. Európában sem adjuváns, sem lokálisan előrehaladott (LAPC) betegségben nem rutinszerű az alkalmazása (11). A hagyományos sugárkezelés, illetve radiokemoterápia hátránya, hogy hosszadalmas, a hosszú kezelés ideje alatt a jelenleg alkalmazott leghatékonyabb kemoterápiás protokollokat nem lehet alkalmazni. Az úgynevezett biológiai effektív dózis (BED) viszonylag alacsony, így a radiorezisztens pankreásdaganatokban korlátozottan hatékony. A fenti akadályok áthidalásának eszköze lehet a sztereotaxiás ablatív testbesugárzás (SABRT), mely rövid, tehát a hatékony kemoterápiát nem kell megszakítani vagy késleltetni, és mivel limitált térfogatra, nagy pontossággal, kevés frakcióban igen nagy biológiai effektív dózist szolgáltatunk ki, esélyt ad a radiorezisztencia leküzdésére is. Közleményünkben tudomásunk szerint Magyarországon az első hasnyálmirigy SABRT kezeléssel szerzett tapasztalatainkat írjuk le, és rövid irodalmi áttekintést teszünk közzé.

ESETISMERTETÉS

A fenti előzmények ismeretében, az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában 2016. 06. 15. és 2016. 06. 22. között lokálisan kiterjedt hasnyálmirigy-rák miatt sztereotaxiás ablatív irradiációt végeztünk egy 78 éves, jó általános állapotú (ECOG 1) férfibetegnél. A kiindulási MR-vizsgálaton a hasnyálmirigyfejen 39 mm-es, inhomogénen halmozó, a duodenumon benyomatot okozó és a környező ereket beszűrő daganat volt látható, mely miatt GEA (gasztroenterális

anasztomózis) felhelyezése történt. Az exploratív laparotómia során a tumort irrezekábilisnak találták, a citológiai mintavétel dukális hasnyálmirigy-rákot igazolt. Diffúz hasi panaszok és enyhe iktusz kialakulása miatt ERCP-vel öntáguló fémsztenteket helyeztek be a ductus Wirsungianusba és a ductus Santorinibe, majd a betegnél onkoteam döntése alapján szisztémás kemoterápiás kezelés (gemcitabin/5-fluorouracil/leukovorin) indult, melyből 2015. november és 2016. június között összesen 10 ciklust kapott meg. Kontroll hasi MRI-n disszeminációt, lokoregionálisan kóros nyirokcsomót nem igazoltak, a daganat mérete azonban érdemben nem változott. Tekintettel a továbbra is irrezekábilis daganatra, a beteg jó általános állapotára és arra, hogy progresszió, disszemináció a kemoterápia során nem jelentkezett, az onkoteam döntése alapján a betegnél SABRT-kezelést végeztünk.

BESUGÁRZÁSTERVEZÉS

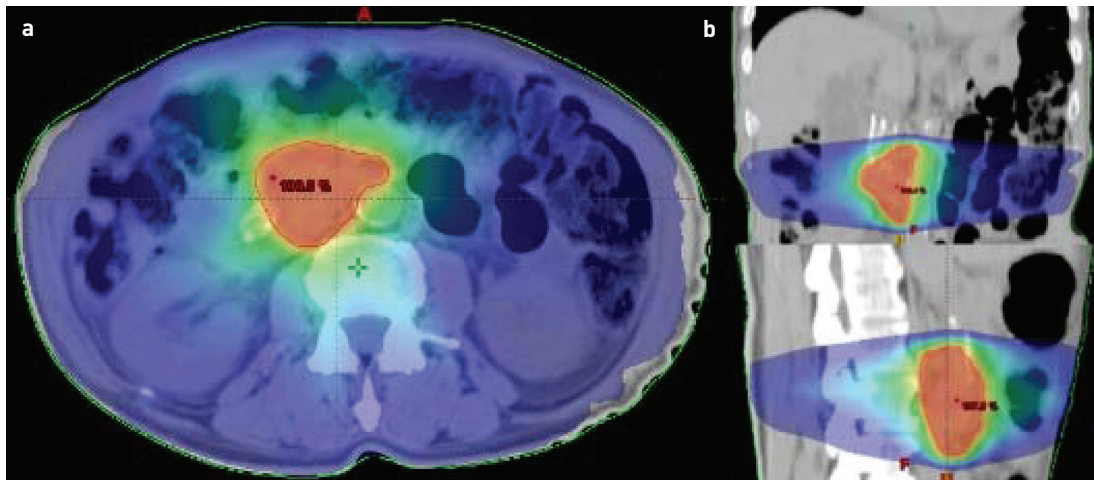
Háton fekvő helyzetben, karokkal a fej fölött, speciális fektetőben (breast board, Civco, Indiana, USA), abdominális nyomás alkalmazásával (respiratory belt, Civco, 1,5 bar nyomás), 4D-CT (Siemens Sotatom AS definition, Concord, CA, USA) vizsgálatot végeztünk 7 légzési fázis leképezésével (Anzai 733V légzéskövető rendszer). A besugárzás tervezéséhez a rendelkezésre álló PET/CT és MRI-felvételeket fuzionáltuk. A céltérfogatok és a dózisos meghatározásakor a milánói Humanitas Rákközpont által közölt protokollt vettük figyelembe, tekintettel arra, hogy publikációikban alacsony toxicitás mellett magas klinikai eredményességet értek el. A klinikai céltérfogatot (clinical target volume, CTV) és a makroszkópos daganattérfogatot (gross tumor volume, GTV) megegyező nagyságúnak vettük (12). A GTV/CTV-t minden légzési fázisban berajzoltuk, majd a különböző légzési fázisokban készített CTV egyesítésével közbülső céltérfogatot (ITV-t, internal target volume) képeztünk. Az ITV kiterjesztésével (laterális és anterior-poszterior irányban 5 mm-rel, kranio-kaudálisan 10 mm-rel) kaptuk meg a tervezési térfogatot (planning target volume, PTV). A legfontosabb védendő szervek a gerincvelő, a duodenum, a gyomor, a máj, a vékonybelek és a vesék voltak, melyek dózis-volumen korlátait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A PTV-re előírt összdózis 45 Gy volt, mely 6 egymást követő munkanapon került leadásra 7,5 Gy-es frakciókkal. BED: 78,75 Gy, 10-es alfa-béta hányadossal számolva. A cél-

1. TÁBLÁZAT. A védendő szervek dóziskorlátai

Gerincvelő	D1cm ³ <18 Gy , Dmax<15 Gy
Duodenum	D1cm ³ <36 Gy
Gyomor, vékonybelek	D3cm ³ <36 Gy
Máj	V _{tot} -V _{21Gy} >700 cm ³
Vese	V _{15Gy} <35%

D1cm³, D3cm³: 1, ill. 3 cm³ térfogatú anyagban elnyelt dózis, V_{tot}: teljes térfogat, V_{15/21Gy}: az a térfogatmennyiség, amelyben 15, ill. 21 Gy az elnyelt dózis



1. ÁBRA. A dóziseloszlás axiális, koronális és szagittális síkokban

térfogat-lefedettség a PTV-re $V_{98\%} > 95\%$ volt, a dózisheterogenitás pedig $D_{98\%} > 95\%$ és $D_{2\%} < 107\%$. A dóziseloszlást az 1. ábra mutatja.

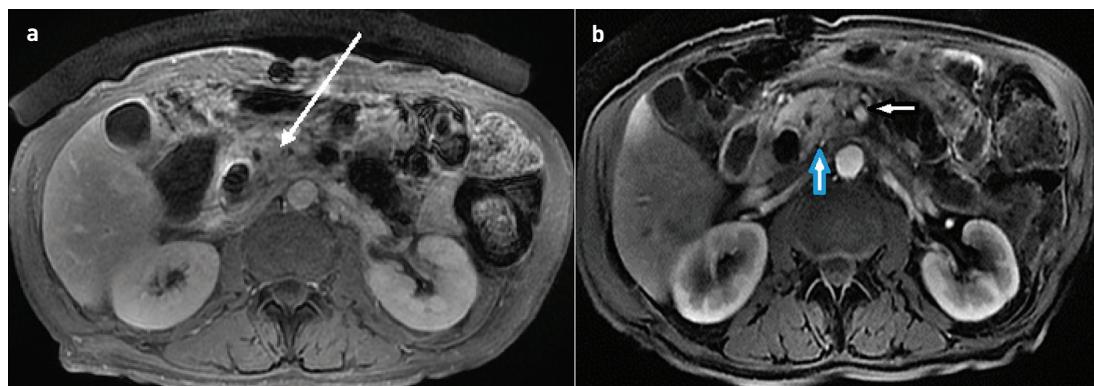
A céltérfogat (PTV) lefedettségére vonatkozó feltételünk $V_{98\%} > 95\%$ volt – az előírt dózis 95%-a fedje a PTV 98%-át. A konformitásra vonatkozóan az alábbi hányadost használtuk: $V(100\%)/V(PTV)$, melyre a feltétel $< 1,1-1,15$ volt. Ez az index megmutatja a 100%-os izodózisgörbe által meghatározott térfogat és a PTV térfogatának arányát, mely jelen esetben $V(100\%)/V(PTV)=0,91$ volt.

A besugárzást VMAT (volumetric modulated arc therapy) – azon belül RapidArc – technikával végeztük, 10 MV fotonnal, FFF (flattening filter-free) módban, Varian TrueBeam (Palo Alto, CA, USA) lineáris gyorsítóval. Két teljes ívet alkalmaztunk az óramutató járásával megegyező és ellenkező irányban. Minden kezelés előtt kilovoltos cone beam CT-t (CBCT) végeztünk. A beállítás korrekciója online IGRT (image-guided radiotherapy) protokoll szerint történt: a tervezési CT-vel

automatikus illesztés történt, melyet a kezelőorvos manuális ellenőrzése/beállítása követett. A korrekciót követően történt meg az irradiáció.

A beteg sztereotaxiás kezelése során Gr 1 hasi diszkomfort (szurkáló érzés) és egy alkalommal hányinger jelentkezett, mely tüneti terápia (gyulladáscsökkentő, hányinger-csillapító) hatására megszűnt, így a sugárkezelést a tervezett össz dózissal, a beteg jó általános állapota mellett komplettáltuk.

Hat héttel a sugárkezelést követően, kontroll hasi MRI-vizsgálat és sebészeti konzílium alapján a daganat rezekábilissá vált (a tumor nem involválta a környező erek falát és a duodenumot, a peripankreatikus kötegezetség is csökkent [2. ábra]). A beteg a felajánlott műtétet nem kívánta igénybe venni, a kemoterápia folytatása mellett döntött. Fél évig a betegség stabil volt, azonban ekkor lokális progresszió lépett fel. Kontroll hasi CT-n a pankreászfeji daganat mérete 45×41 mm-re nőtt, anemizálódás hátterében duodenuminfiltrációt állapítottak meg, aktív vérzés nélkül.



2. ÁBRA. A hasnyálmirigyfejdaganat kezelés előtt (fehér nyíl) (a), mely környezetét diffúzan beszűri, az érkepletekről biztonsággal nem választható el. A daganat MR-képe a kezelés után (b). Megfigyelhető, hogy a daganat a duodénumtól és az érkepletektől is elválaszthatóvá vált (kék és fehér nyilak)

2. TÁBLÁZAT. Lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-tumorok kezelésében a konkomittáló radiokemoterápiát egyedüli kemoterápiával összehasonlító randomizált vizsgálatok

Vizsgálat	Kezelés	Betegek száma	PFS (hó)	OS (hó)	Súlyos mellékhatás (%)
ECOG 1985	5-FU	44	4,4	8,2	27
	4000 R + 5-FU	47	4,2	8,3	51
GITSG 1988	SMF	21	NA	8,0	21
	54 Gy + 5-FU, majd SMF	22	NA	10,0	50
GERCOR	KT, majd 55 Gy + 5-FU	56	7,4	11,7	NA
	KT	72	10,8	15,0	NA
FFCD/SFRO	60 Gy + 5-FU/DDP, majd GEM	60	6,2	13,0	18
	GEM	59	6,0	8,6	32
ECOG 4201	GEM	37	6,7	9,2	9
	50,4 Gy + GEM	34	6,0	11,1	41
LAP07	GEM	136	8,4	16,5	0
	54 Gy + CAP	133	9,9	15,2	6 (csak hányinger)

R: Rad, Gy: Gray, GEM: gemcitabin, 5-FU: 5-fluorouracil, CAP: kapecitabin, SMF: sztreptozotocin-mitomycin-C-5-fluorouracil, KT: kemoterápia többféle gemcitabin-5-fluorouracil kombinációban, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, NA: nincs adat

A laborparaméterei transzfúzió hatására rendeződtek, így a szisztémás kezelést folytatták, a beteg jelenleg is második vonalbeli kemoterápiában részesül.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Hagyományos radiokemoterápia lokálisan kiterjedt hasnyálmirigy-rák esetén

Hat randomizált vizsgálat eredménye áll rendelkezésre, ahol az egyedüli kemoterápiát a konkomittáns radiokemoterápiával hasonlították össze. Az eredmények ellentmondásosak. A korai vizsgálatok közül az ECOG 1985 (Eastern Cooperative Oncology Group) vizsgálat nem mutatott előnyt, míg a GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) vizsgálat szerint a túlélés jobb volt a kombinált kezelésnél. Mindkét vizsgálat szerint a súlyos mellékhatások gyakoribbak voltak a kombinált kezelés esetén (13, 14). A kétezres években két fontos vizsgálatot közöltek, a GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) és az FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) vizsgálatait, amelyek megint ellentmondásos eredményt mutattak. Míg a GERCOR szerint a kemoterápia hatására stabil betegeknél mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés kedvezőbb a kombinált kezelésnél, addig az FFCD vizsgálata szerint az upfront radiokemoterápia rontja a túlélést az egyedüli kemoterápiával szemben. A GERCOR vizsgálatában nem közölték részletesen a toxicitási adatokat, míg az FFCD vizsgálatában mintegy kétszer annyi súlyos mellékhatás fordult elő a kombinált karon (15, 16). A legutóbbi vizsgálatok közül az ECOG 4201 arról számol be, hogy kombinált gemcitabin plusz sugárkezelés esetén a teljes túlélés szerény, de szignifikáns javulást eredményez (17). A legfris-

sebb és legjobban várt vizsgálatban (GERCOR LAP 07 fázis III vizsgálat) indukciós kemoterápiát (gemcitabin/erlotinib) követően az egyik kar betegei radiokemoterápiával (54 Gy irradiáció és kapecitabin), a másik karon levők pedig egyedüli kemoterápiával folytatták a kezelést. A teljes túlélést tekintve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (15,3 hó vs. 16,5 hó, NS). A progressziómentes túlélés kissé jobb volt a kombinált karon és statisztikai trendet mutatott (8,4 vs. 9,9 hó, $p=0,06$), míg a lokális recidíva aránya szignifikánsan jobb volt a kombinált kezelés esetén (46 vs. 32%, $p=0,04$) [18]. A vizsgálatok összevont eredményét a 2. táblázat mutatja.

Sztereotaxiás sugárkezelés lokálisan kiterjedt hasnyálmirigy-daganat esetén

Mivel a konvencionális sugárkezelés nem hozott áttörő eredményeket, az utóbbi időben egyre szaporodnak az SABRT-vel kapcsolatos közlemények. Ennek hátterében az áll, hogy a pankreásdaganatok kevésbé sugárérzékenyek. A környező ép szervek sugárérzékenysége miatt a dózis azonban nehezen növelhető tovább. Másik probléma, hogy a konvencionális sugárkezelés hosszadalmas, majdnem hat hétig tart. Sugárkezelés közben a jelenlegi tudásunk szerint rutinszerűen nem alkalmazhatóak a legaktívabb kemoterápiás protokollok, mint FOLFIRINOX vagy nab-paklitaxel. Mivel a lokális recidíva és az obstrukció előfordulása a hasnyálmirigy-rákos betegek körében igen magas, a lokális kontroll növelésére sztereotaxiás, hipofrakcionált, nagy dózisu irradiációt kezdtek alkalmazni. A kezelést azoknál a lokálisan előrehaladott pankreásdaganatoknál lehet végezni, melyek a kemoterápiára jól reagáltak, legalábbis nem progrediáltak és nem alakult ki

disszemináció. Méretük 5 cm alatti, és a környező ép szövetek megfelelő védelme a sugárkezelés alatt biztosítható. A kezelés nagy frakciódózissal (5–25 Gy) kevés alkalommal (1–6) történik.

A 3. táblázat adataiból láthatjuk, hogy egyszeri nagy dózissal (25 Gy) sztereotaxiás sugárkezeléssel az 1 éves lokális kontroll igen magas, 94–100% (19–21), azonban a súlyos mellékhatások előfordulása gyakoribb. Amennyiben az SABRT előtt konvencionális irradiációban és/vagy kemoterápiában részesültek a betegek, a Gr 3 vagy annál erősebb toxicitás aránya megugrott (20). Hipofrakcionált sugárkezelésnél, 15–45 Gy/3 frakció leadásakor a Gr 3 mellékhatások előfordulása csökkent, viszont a lokális kontroll is csökkent az egyszeri SABRT-vel elért eredményekhez képest (22–25). Azokban a vizsgálatokban, ahol 5 frakcióban adtak le 25–45 Gy-t indukciós gemcitabint követően, a medián túlélés 13,9–19,5 hónap között változott a diagnózis idejétől számítva, a lokális progressziótól mentes túlélés 61–96% között alakult, és akut mellékhatás is csak a betegek elenyésző részénél jelentkezett (12, 26, 27). A kiváló lokális eredmények alapján az SABRT-t már preoperatív módon is elkezdték vizsgálni. Erre jó példa Mellon és munkatársai 2015-ben közölt retrospektív vizsgálata, mely szerint indukciós szisztémás kezelést [borderline reszekálós hasnyálmirigy-rák (BRPC) esetén gemcitabint, lokálisan kiterjedt pankreásdaganatnál FOLFIRINOX-ot] és szekvenciális SABRT-t követően a BRCP-s betegek 51%-a és a LAPC-s betegek 10%-a vált reszekálóssá. A műtétre kerülő betegek 97%-ánál R0 reszekciót hajtottak végre (28).

MEGBESZÉLÉS

A hasnyálmirigy-daganatok 30–50%-a már a diagnosztizálás-kor lokálisan kiterjedt (5), inoperábilis, amikor a választandó kezelési módszer a beteg általános állapotától és laboreredményeitől függően a kemoterápia. A sebészeti reszekción átesett betegek 20–60%-ánál számíthatunk lokális recidíva kialakulására (8, 9), mely esetekben szintén a kemoterápia az elsőként választandó eljárás, aminek célja az obstrukció, a fájdalom és a távoli metasztatizáció megakadályozása, ezzel egyidejűleg a beteg életminőségének és élettartamának növelése.

Több biztató vizsgálati eredményt ismerünk (14, 16), melyekben a lokálisan előrehaladott pankreásztumorokban párhuzamos radiokemoterápiával szignifikánsan magasabb túlélést értek el az egyedüli kemoterápiát kapott betegekhez képest, míg más vizsgálatokban ez az előny nem mutatkozott (18). A legtöbb vizsgálatban azonban a lokális kontroll kombinált irradiáció és szisztémás kemoterápia esetén magasabb, bár így sem haladja meg a 40–55%-ot.

SABRT alkalmazásával az egyéves lokális kontroll 100% közelébe növelhető, az optimális frakciódózis megállapítása azonban kellő körültekintést igényel. Egyszeri nagy dózis (25 Gy) leadásakor a betegek 33%-ánál közöltek Gr 1-2 mellékhatásokat (19), míg ha konvencionális EBRT (external beam radiation therapy) és 5 heti 5-FU kemoterápiát követően, boost kezelésként kapták meg a páciensek a 25 Gy dózissal irradiációt, akkor mind a Gr 1-2, mind a Gr 3 és annál súlyosabb mellék-

3. TÁBLÁZAT. Hasnyálmirigy-tumorok SBRT (stereotactic body radiation therapy) kezelésének áttekintése

Szerző (ref.)	Beteg (n)	Dózis	Max BED (Gy)	KT	Medián OS (hó)	1 éves LC	Toxicitás
Koong (19)	15	15-25 Gy × 1	87,5	-	11	100%	Gr 1-2: 33%
Koong (20)	16	25 Gy × 1 (boost)	87,5	5-FU (5 hétig) + EBRT	8,3	94%	Gr 1-2: 69% Gr ≥3: 12,5%
Schellenberg (21)	16	25 Gy × 1	87,5	1 sz. indukciós GEM	11,4	100%	Akut: 19% Késői: 47%
Hoyer (22)	22	15 Gy × 3	112,5	-	5,7	57%	Gr 2: 79% Gr 4: 4,5%
Mahadevan (23)	39	8-12 Gy × 3	79,2	2 sz. indukciós GEM	20	85%	Gr 1-2: 41% Gr 3: 9%
Polistina (24)	33	10 Gy × 3	60	6 hét indukciós GEM	10,6	50%	Gr 1: 20%
Didolkar (25)	85	5-10 Gy × 3	60	szekvenciális KT	18,6 (8,6 az SBRT-től)	91,7% FFLP	22%
Moningi (26)	74LA 14BR	5-6,6 Gy × 5	54,8	n=77 pre-SBRT GEM/ FOLFIRINOX	18,4	61% FFLP	Gr 3: 3,4% Gr 2: 5,7%
Herman (27)	49	6,6 Gy × 5	54,8	pre-SBRT GEM	13,9	83% FFLP	akut Gr 2: 2%, késői Gr 2: 11%
Tozzi (12)	30	6-7,5 Gy × 6	78,5	pre-SBRT GEM	19,5 (11 az SBRT-től)	85% FFLP (96% 45 Gy-nél)	nem volt

LA: locally advanced, BR: borderline resectable, BED: biológiai effektív dózis, KT: kemoterápia, LC: lokális kontroll, GEM: gemcitabin, FFLP: freedom from local progression, EBRT: external beam radiation therapy

hatások száma megugrott [20]. Hipofrakcionált sztereotaxiás kezelések (3–6 frakció) alkalmazásával kedvező mellékhatásprofil mellett magas lokális kontrollt tudunk biztosítani, és amennyiben a betegek indukciós kemoterápiában is részesülnek, úgy a medián túlélésük elérheti a 20 hónapot [23].

Minél pontosabban meg tudjuk határozni a tervezési CT-n a kezelni kívánt céltér fogatot, és minél precízebben be tudjuk állítani a beteget a sztereotaxiás sugárkezeléshez, annál nagyobb esélyünk van arra, hogy a mellékhatások előfordulását csökkentsük. Ebben segítségünkre lehet a speciális fektető, abdominális nyomás, termoplasztikus maszk mellett a tervezési 4D-CT-nél használt kontrasztanyag és az ún. fiduciális markerek használata is [29]. A daganat a korai vénás fázisban látható a legjobban, mint egy hipodenz lézió, az artériás fázisban a kiterjedtségét és az erekhez való viszonyát tudjuk meghatározni. A tumormozgás megállapításában és így a kezelés pontos kivitelezésében hasznos a fiduciális markerek használata, amiket általában endoszkópos ultrahanggal ültetnek be peritumorálisan vagy intratumorálisan, és a CBCT-n jól

láthatók [30], esetleg radiofrekvenciás jelet sugároznak és így helyük folyamatosan követhető. A hasnyálmirigy-tumörök gyakran nehezen ábrázolódnak a különböző képalkotókon, ezért szükséges a tervezés során képfúziót alkalmazni. Ebben mind az MR, mind a PET/CT hasznos lehet. A pankreás-tumörök SABRT-kezelése láthatóan igen összetett, csak magas szintű orvosi és fizikusi minőségbiztosítás mellett lehet kivitelezni.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapíthatjuk, hogy az SABRT hatékony és biztonságos kezelési lehetőség a körülírt, lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-daganatok esetén. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztuk az SABRT-t lokálisan kiterjedt pankreászrák kezelésére. Az idős beteg jól tolerálta a kezelést, a kemoterápia és az SABRT eredményeként műtethetővé vált, és habár a reszekciót nem vállalta, azóta is kontrollálható betegséggel él. Várható, hogy előbb-utóbb az SABRT – ahogy más lokalizációk esetén – a hasnyálmirigy-rákban is egyre szélesebb körben alkalmazhatóvá válik.

IRODALOM

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66:7–30, 2016
- World Health Organization (WHO) által kidolgozott International classification of diseases (ICD) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzeti statisztikai osztályozása, BNO] alapján összeállított European shortlist, 2013
- Kásler M, Tihanyi T, Pap Á, et al. Az onkológia alapjai 492–494, 2011
- Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 363:1049–1057, 2004
- Willett CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23:4538–4544, 2005
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91:586–594, 2004
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 244:10–15, 2006
- Smeenk HG, van Ejck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 246:734–740, 2007
- Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 66:56–61, 1990
- Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:1806–1813, 2009
- Ducres M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v56–v68, 2015
- Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 8:148, 2013
- Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1643–1647, 1979
- Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 80:751–755, 1988
- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19:1592–1599, 2008
- Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25:326–331, 2007
- Loehrer PJ, Sr, Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 29:4105–4112, 2011
- 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* 315:1844–1853, 2016
- Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:1017–1021, 2004
- Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:320–323, 2005
- Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:678–686, 2008
- Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiat Oncol* 7:48–53, 2005
- Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e615–622, 2011
- Polistina F, Constantin G, Gasamassima F, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 17:2092–2101, 2010
- Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg* 14:1547–1559, 2010
- Moningi S, Dholakia AS, Raman SP, et al. The role of stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 22:2352–2358, 2015
- Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 121:1128–1137, 2015
- Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 54:979–985, 2015
- Trakul N, Koong A, Chang DT. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 24:140–147, 2014
- Park WG, Yan BM, Schellenberg D, et al. EUS-guided gold fiducial insertion for image-guided radiation therapy of pancreatic cancer: 50 successful cases without fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 71:513–518, 2010