

# Využití radioterapie v léčbě adenokarcinomu pankreatu

Vladimír Rak, Petr Pospíšil

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Karcinom pankreatu patří mezi obávaná onemocnění a jeho incidence dlouhodobě mírně roste. Hlavním problémem je nepřítomnost adekvátní léčby, což má za následek její neuspokojivé výsledky. I při využití všech terapeutických možností se dlouhodobého přežití dočká jen malá část pacientů. O důležitosti chirurgického řešení není pochyb. Radikální operace je stále jedinou kurativní metodou léčby. Taktéž chemoterapie má víceméně jasnou roli. I v časném stadiu je reálné riziko, že již došlo k diseminaci onemocnění a chemoterapie je jediný způsob, jak tuto situaci ovlivnit. Role radioterapie je méně zřejmá. Bylo publikováno velké množství studií a výsledky nejsou tak jednoznačné, jako u chirurgie a chemoterapie. Nejistota ohledně radioterapie je podpořena nepříznivým uložením pankreatu, v jehož okolí se nachází množství, na záření citlivých, tkání. Tato nejistota je dobře znázorněna odlišnými přístupy odborných společností v Evropě a Americe k léčbě tohoto onemocnění. Úkolem tohoto článku je shrnout výsledky nejdůležitějších prací týkajících se radioterapie adenokarcinomu pankreatu a ukázat v jakých fázích onemocnění je radioterapie vhodná.

**Klíčová slova:** adenokarcinom pankreatu, radioterapie, chemoterapie.

## Radiotherapy in treatment of pancreatic adenocarcinoma

Pancreatic adenocarcinoma is one of the most feared oncological diagnoses and its incidence is on the rise. The main difficulty is a lack of effective treatment options. Even when deploying all standard cancer treatments, long term survival is not a common phenomenon. Surgery is a mainstay of treatment, there is hardly any doubt about it. It is still the only curable treatment modality. Role of chemotherapy is also largely clear. Even in the early stage of disease, there is a certain risk of tumor dissemination and chemotherapy is the only way how to deal with this issue. The role of radiotherapy is less clear. Large amount of scientific data was published, discussing the use of radiotherapy in pancreatic cancer, but results are still indeterminate. Further uncertainty about appropriateness of treatment stems from anatomical localization of pancreas, which is surrounded by radiosensitive tissues. An obvious example of this issue are different guidelines between Europe and America. The aim of this article is to summarize the main studies and to discuss in which stages of pancreatic cancer is radiotherapy an appropriate treatment option.

**Key words:** pancreatic adenocarcinoma, radiotherapy, chemotherapy.

## Úvod

Adenokarcinom pankreatu (PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom) patří k nejhůře léčitelným onkologickým onemocněním. Problematická je jeho odolnost k chemoterapii (CHT) i radioterapii (RT), je často diagnostikován v pokročilém stadiu a neexistuje bohužel ani vhodné screeningové vyšetření. V léčbě se sice používají všechny standardní

modality onkologické léčby, ale výsledky jsou stále nepřiměřené. Speciálně u RT panují pochyby o jejím přínosu, což bude upřesněno dále v textu.

V roce 2013 v ČR byl PDAC diagnostikován 2 056 lidem. Ve stejném roce na tuto diagnózu zemřelo 1 786 osob (1). Na Slovensku byl v roce 2009 nalezen karcinom pankreatu u 838 obyvatel a ve stejný rok bylo 712 zemřelých (2).

Radioterapie je součástí léčby ve třech formách. V závislosti na stadiu onemocnění jde o adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní radioterapii. V článku jsou popsány závěry hlavních studií týkajících se léčby PDAC.

## Operabilní onemocnění

Kolem 20 % všech diagnostikovaných PDAC je považováno za operabilní (3). Operace

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Rak, vladimir.rak@mou.cz

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 185–188

Článek přijat redakcí: 5. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 16. 6. 2016

**Obr. 1.** Možnosti zařazení radioterapie do léčebné strategie



je v současnosti jedinou kurativní možností a u pacientů, kteří jsou schopni ji podstoupit, je metodou volby. Pětileté přežití po operaci je však pouze kolem 25 %, protože i u klinicky lokalizovaného onemocnění jsou již často přítomny vzdálené mikrometastázy. Recidiva po operaci nastane u přibližně 2/3 pacientů. Ve 40 % je recidiva onemocnění lokální a v 75 % vzdálená (4). Tato čísla závisí na množství parametrů a údaje v publikovaných pracích se liší. Adjuvantní léčba, jak CHT (5) tak i chemoradioterapie (CHRT) (6) prokázala v indikovaných případech zlepšení celkového přežití (OS – overall survival) oproti samotné operaci.

V České republice je standardním řešením po operačním výkonu adjuvantní podání systémové chemoterapie (7). Tento přístup je z velké části volen na základě studie ESPAC-1 (5), která prokázala lepší dvouleté a pětileté přežití u pacientů léčených chemoterapií (5-FU) oproti těm, co chemoterapii nedostali (studie byla randomizována na čtyři skupiny a vyhodnocování výsledků následně probíhalo kombinováním jednotlivých skupin). Výsledky CHRT naopak byly neuspokojivé. Bylo pozorováno horší přežití u pacientů léčených CHRT oproti pacientům bez CHRT (buď CHT nebo pouze sledování). Kritikou studie je kromě atypického vyhodnocení a použití jen přibližně poloviny původně zařazených pacientů k závěrečné analýze i technika a způsob provedení radioterapie. Radioterapie byla aplikována formou „split course“ – 40 Gy po 2 Gy frakcích s dvoutýdenní pauzou uprostřed cyklu (v současné době nepoužívaná, jasně suboptimální technika). Dále nebyla žádná centrální kontrola kvality ozařovacích plánů, ani požadavky na provedení RT (ozařovací technika, přístrojové vybavení). Navíc jen u 2/3 pacientů v CHRT skupině šlo ověřit, že obdrželi plánovaných 40 Gy (27 ze 145 pacientů prokazatelně dostalo jinou dávku a u 11 nebyla RT vůbec provedena). Výsledky této práce jsou tedy obtížně interpretovatelné. V roce 2010 byla publikována studie fáze II, EORTC 40013 (8)

porovnávající aplikaci gemcitabinu samotného a v konkomitanci s RT, kdy nebyl prokázán rozdíl v mediánu přežití (24 měsíců u obou skupin). Výsledky ukázaly na proveditelnost a dobrou tolerovatelnost CHRT s gemcitabinem, neprokázaly však lepší výsledky oproti samotné CHT. Naproti tomu velká retrospektivní analýza z roku 2014, která porovnávala adjuvantní léčbu, prokázala lepší medián přežití u pacientů léčených CHRT (39,5 měsíců) v porovnání se samotnou CHT (27,8 měsíců) (9).

V současné době probíhající RTOG 0848 je studie II/III. fáze, která porovnává adjuvantní CHRT oproti CHT z pohledu vlivu na přežití (součástí studie je i vyhodnocení účinku erlotinibu). V první části testuje vliv gemcitabinu + erlotinibu oproti gemcitabinu, následně se provede restaging a pacienti bez progresu jsou opět randomizováni do CHRT (50,4 Gy) s 5-FU nebo kapecitabinem oproti CHT samotné. V porovnání s některými ze zatím provedených studií je zajímavě designovaná a její protokol vhodně naplánován. Mimo jiné obsahuje i centrální hodnocení ozařovacích plánů a doporučení pro zakreslování cílových objemů pro radioterapii.

Neexistuje tedy jasný závěr o tom, jaká adjuvantní léčba je lepší. I v pracích, které celkově vycházejí pro CHRT negativně, existují určité podskupiny u kterých CHRT oproti CHT přináší delší celkové přežití. Jde především o pacienty s uzlinovým postižením (10) nebo s mikroskopicky pozitivními resekčními okraji (11).

Druhou možností jak zlepšit přežití po kurativní operaci je neoadjuvantní léčba, která má slibné teoretické výhody (zlepšení operability na podkladě regrese objemu, častější R0 resekce, dřívější zacílení na potenciální mikrometastatické onemocnění a další). V zatím publikovaných pracích však nebyly prokázány lepší výsledky oproti adjuvantní léčbě. Stejný závěr má i velká metaanalýza z roku 2010 (12) – žádná neoadjuvantní modalita (CHT ani RT) neprodlouží medián přežití oproti stejné léčbě v adjuvantní formě, a není tedy indikována.

## Lokálně pokročilé, inoperabilní onemocnění

Velká část pacientů, kolem 40 % je diagnostikována v tomto stadiu (3). Lokální nález zneumožňuje provedení R0 resekce, problémem je i vysoké riziko, v dané chvíli, skryté diseminace. Onemocnění tedy nelze vyléčit a primárním cílem je udržet kvalitu života a pokud možno prodloužit přežití. Hlavní léčebnou modalitou je CHT, která oddaluje systémovou manifestaci. Vliv radioterapie je sporný, zvláště pokud by byla na úkor redukce dávky CHT, což by mohlo vést k horší kontrole mikrometastatického onemocnění. Jasná indikace k RT je v případě lokálních potíží (bolest, obstrukce GIT), které nejsou úspěšně vyřešeny jiným způsobem.

Základní práce u tohoto stadia byla studie GITSG z roku 1981 (13), která ukázala, že CHRT má lepší výsledky než RT samotná (OS 11,3 vs. 6,0 měsíců). Několik dalších prací přineslo protichůdné výsledky bez jasného závěru: Studie ECOG 4201 (14) (gemcitabin vs. CHRT a následně gemcitabin – medián OS 11,1 oproti 9,2 měsícům ve prospěch CHRT a studie FFCD-SFRO (15) (gemcitabin vs. CHRT a následně gemcitabin), kdy byla naopak CHT lepší (medián OS 13,0 oproti 8,6 měsícům). V obou pracích jsou problémové části, ECOG byla předčasně ukončena pro pomalý nábor pacientů a celkem jich studie vyhodnocuje jen 74, v FFCD-SFRO byly ozařeny velké objemy střeva dávkou kolem 60 Gy, což vedlo k závažným nežádoucím účinkům, které pravděpodobně ovlivnily výsledky léčby.

Důležitá byla práce GERCOR (16) z roku 2007, která poukázala na možnost začít léčbu chemoterapií (minimálně 3 měsíce), následně provést restaging a u pacientů bez progresu onemocnění pokračovat CHRT a následně opět CHT. Pacienti bez progresu na CHT (70 %) byli přiřazeni buď do ramene s CHT nebo CHRT. Přidáním CHRT došlo ke zlepšení OS oproti CHT (15 vs. 11,7 měsíců). Na tuto práci navazovala studie III. fáze LAP-07 (17), jejíž předběžné výsledky neprokázaly výhodu CHRT oproti CHT, medián OS je pro CHRT 15,3 měsíců oproti 16,5 při CHT. V této studii však část pacientů v CHT rameni podstoupila radioterapii a naopak u části pacientů v CHRT skupině radioterapie provedena nebyla. V současné době je tedy optimální léčba tohoto stadia stále nejasná. Důležitými otázkami je i jaký režim chemoterapie použít a zda je výhodná kombinovaná CHT jako u diseminovaného onemocnění (viz dále).

**Tab. 1.** V článku zmíněné prospektivní studie a jejich podrobnější popis

Název studie (rok)	Počet pacientů	Design studie	Medián přežití	Citace	Stadium
ESPAC-1 (2004)	73 72 75 69	CHRT (40,0 Gy „split course“ + 5-FU) CHRT (40,0 Gy „split course“ + 5-FU) → CHT (5-FU) CHT (5-FU) Sledování	13,9 měs. 19,9 měs. 21,6 měs. 16,9 měs.	(5)	Operabilní
EORTC 40013 (2010)	45 45	CHT (gemcitabin) → CHRT (50,4 Gy + gemcitabin) CHT (gemcitabin)	24,3 měs. 24,4 měs.	(8)	
GITSG (1981)	25 83 86	RT (60,0 Gy „split course“) CHRT (40,0 Gy „split course“ + 5-FU) CHRT (60,0 Gy „split course“ + 5-FU)	6,0 měs. 8,3 měs. 11,3 měs.	(13)	Lokálně pokročilé – inoperabilní
ECOG 4201 (2011)	34 37	CHRT (50,4 Gy + gemcitabin) → CHT (gemcitabin) CHT (gemcitabin)	11,1 měs. 9,2 měs.	(14)	
FFCD –SFRO (2008)	59 60	CHRT (60,0 Gy + 5-FU + cisplatina) → CHT (gemcitabin) CHT (gemcitabin)	8,6 měs. 13,0 měs.	(15)	
LAP-07 (2013)	133 136	CHT (gemcitabin ± erlotinib) → CHRT (54,0 Gy + kapecitabin) CHT (gemcitabin ± erlotinib) → CHT (gemcitabin + kapecitabin)	15,3 měs. 16,5 měs.	(17)	

Dalším možným cílem může být pokus o dosažení regrese onemocnění a následné provedení kurativní operace s negativními okraji. Výše zmíněná metaanalýza (12), jejíž součástí bylo i zhodnocení neoadjuvantní léčby u pacientů s inoperabilním onemocněním (ve skutečnosti byli v této skupině zařazeni i hraničně operabilní pacienti) uvádí, že u 1/3 pacientů došlo po neoadjuvantní léčbě k regresi umožňující provedení kurativního operačního řešení. U těchto pacientů byl medián OS 20,5 měsíců (pacienti, kteří zůstali inoperabilní dosáhli OS 10,2 měsíců). Downstaging onemocnění je tedy možný, ale na základě této metaanalýzy nelze určit optimální léčebný postup. S lepšími výsledky však byla spojena především kombinovaná CHT.

Platí tedy, že základem léčby je chemoterapie, pravděpodobně s výhodou kombinovaná a u pacientů bez progresse onemocnění lze pomýšlet na možný zisk z CHRT.

## Hraničně operabilní

Kolem 5–10 % případů PDAC je nalezeno v tomto stadiu. Jak říká název, kurativní operace je možná, ale pravděpodobnost její úspěšnosti je nižší než u „klasického“ operabilního PDAC.

Hlavním parametrem definujícím toto stadium je stupeň postižení velkých cév v okolí pankreatu, především a. mesenterica superior a truncus coeliacus (podrobných klasifikací je několik, pravděpodobně nejčastěji používanou je NCCN klasifikace). Přímý kontakt tumoru s těmito cévami komplikuje jeho resekci a zvyšuje riziko neproveditelnosti R0 operace. Pokud operace skončí s pozitivními okraji, bývá celkové přežití podobné jako u primárně inoperabilního onemocnění. Pacienti s hraničně operabilním PDAC jsou proto skupina, která může výrazně

profitovat z neoadjuvantní léčby (v případě úspěšné operace je přibližně dvojnásobný medián přežití oproti neoperovaným pacientům). Hlavním cílem je tedy zlepšit resekabilitu, a tím zároveň i celkové přežití. Většina prací o neoadjuvantní léčbě PDAC spojuje hraničně operabilní tumory s lokálně inoperabilními, což komplikuje vyhodnocení vlivu léčby u jednotlivých stadií. V nedávném review (18) je zhodnocen vliv CHT a CHRT, přičemž většina zahrnutých studií byla relativně malá a technicky se od sebe výrazně lišily (typem CHT a RT, použitím speciálních technik RT nebo protonové radioterapie, sekvenční nebo konkomitantní formou léčby). Pozitivně byl hodnocen postup podobný jako u lokálně pokročilého stadia – CHT a následně, pokud není progresse CHRT. V současné době není publikována žádná randomizovaná studie přímo porovnávající neoadjuvantní CHT oproti CHRT. U obou přístupů lze říci, že operace je provedena u přibližně 30–40 % a negativních okrajů je dosáhnuo u 60–90 % operovaných. V těchto případech je medián OS kolem 24 měsíců (jako u primárně operovaných pacientů). Ke správné volbě nejlepší možné léčby bude rozhodně nutné provést další klinické zkoušky.

## Metastazující onemocnění

V případě diseminovaného onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chemoterapie. Gemcitabin je stále standardně používaná CHT, v posledních letech ale byly provedeny studie ukazující na lepší výsledky s kombinovanou chemoterapií – kombinací FOLFIRINOX lze dosáhnout delšího přežití než monoterapií gemcitabinem (FOLFIRINOX vs. gemcitabin, medián přežití 11,1 vs. 6,8 měsíců,  $p < 0,001$ ) (19). Taktéž kombinace gemcitabinu s nab-paclitaxelem

přináší dobré výsledky (nab-paclitaxel + gemcitabin vs. gemcitabin, medián přežití 8,5 vs. 6,7 měsíců,  $p < 0,001$ ) (20).

Radioterapie je indikována v případě lokálních potíží, které jsou neřešitelné jiným způsobem – především bolest nebo obstrukce pasáže GIT a má v těchto případech často dobrý účinek (21).

Velmi důležité je zmínit, že ne ve všech případech je příčinou smrti diseminace onemocnění. Přibližně 30 % pacientů zemře na následek lokální progresse tumoru s žádným nebo pouze limitovaným metastatickým postižením (22). U této podskupiny může přidání radioterapie přinést lepší výsledky než samotná CHT. Prediktivním faktorem spíše lokálního růstu se zdá být exprese proteinu DPC4 (SMAD4). V případě normální hladiny tohoto proteinu je chování tumoru s větší pravděpodobností lokálně destruktivní než metastatické (22, 23). Taktéž *in vitro* studie ukazují, že se ztrátou tvorby zmíněného proteinu dochází ke zvýšení motility a invazivnosti PDAC buněk což naznačuje tendenci k tvorbě metastáz (24). U subpopulace s normálním množstvím tohoto proteinu lze předpokládat lepší efekt paliativní radioterapie (22), ačkoli studie zaměřující se přímo na tento prvek nebyly zatím provedeny.

Radioterapie může být důležitou součástí léčby i u metastatického onemocnění, je ale nutné zvolit správné prediktivní markery pro nalezení dané části pacientů, kterým může RT prodloužit život.

## Cílové objemy

Ozařovaný objem se u jednotlivých stadií liší v závislosti na hlavním cíli RT. Při adjuvantní radioterapii je primární tumor vyřešen chirurgicky, s velkou pravděpodobností ale lokoregionálně přetrvává

mikroskopické onemocnění. V ozařovaném objemu by tedy kromě lůžka tumoru měly být i svodné uzlinové oblasti. Podrobný návod ke konturaci je součástí probíhající studie RTOG 0848 (25).

U všech ostatních stadií je primární tumor nejpravděpodobnějším zdrojem budoucích obtíží a přínos ozáření regionálních uzlinových oblastí je sporný. Naopak zaměření se pouze na oblast primárního tumoru a jasně patologických uzlin (vynechání nepostižených svodných uzlinových oblastí) může umožnit navýšení celkové dávky záření, a tím teoreticky zlepšit lokální kontrolu (inoperabilní stadium) nebo zvýraznit regresi onemocnění a zlepšit/umožnit chirurgické řešení (neadjuvantní strategie).

## Nové technologie

V posledních letech se v radioterapii stále více využívají moderní techniky jako IMRT a SBRT (stereotaktická radioterapie). Umožňují přesněji aplikovat ionizující záření a následkem toho lze buď zvýšit celkovou ozařovanou dávku, anebo při udržení stejné dávky zintenzivnit CHT režim

bez zhoršení nežádoucích účinků léčby. Tyto nové možnosti nejsou samozřejmě součástí starších studií a tento fakt je nutné vzít v potaz při rozhodování o léčbě.

Léčba protonovým zářením je potenciálně velmi slibnou alternativou. Nejvíce informací je z dozimetrických studií, které vycházejí ve prospěch protonové léčby. Informací z klinických studií avšak zatím moc není, jde především o studie I. fáze. Zdá se, že je možné bez výrazného nárůstu toxicity zvýšit celkovou dávku k 60 Gy (26). Jaké však budou klinické důsledky tohoto navýšení je zatím nejasné.

## Závěr

V současnosti stále probíhá diskuze o vhodnosti radioterapie v léčbě jednotlivých fází adenokarcinomu pankreatu. U operabilního onemocnění jsou závěry nejasné, nicméně standardní praxí v ČR (a ve většině Evropy) je v současné době samotná adjuvantní CHT. Opakem je pravděpodobně lokálně pokročilé onemocnění, ve kterém může mít RT významnou roli.

Především s ohledem na možnost regrese tumoru, která by umožnila kurativní operaci. Využití radioterapie v paliativní léčbě symptomatického onemocnění je dobře ověřené (a vyvolává zejména pochyby).

V roce 2006 komentoval v *Annals of Surgery* (27) přední americký profesor chirurgie John Cameron výhled do budoucna v léčbě PDAC slovy: „Je nepravděpodobné, že chirurgie bude mít výraznou roli v dalším zlepšení dlouhodobého přežití po pankreatikoduodenektomii. Tato zlepšení přijdou ze strany chemoterapie a radioterapie v neadjuvantní či adjuvantní léčbě.“

V současné době existuje relativně velké množství dat o použití radioterapie u PDAC, často jsou však z menších studií nebo ze studií, které obsahují určité nejasnosti či zastaralé techniky. Během několika následujících let by měly být publikovány důležité výsledky, na jejichž základě bude možno lépe zvolit léčbu a doufejme, že i postupně výrazně zlepšit výhledy pacientů s tímto onemocněním.

*Podpořeno MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805)*

## LITERATURA

- Národní onkologický registr. [Online] [Citace: 10. 3. 2016.] <http://www.svod.cz/>.
- Incidencia zhubných nádorů v Slovenskej republike 2009. [Online] [Citace: 10. 3. 2016.] [http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2009.pdf](http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2009.pdf).
- Willeit CG, Czitö BG, Bendell JC, et al. *J Clin Oncol*. 2005; 23(20): 4538–4544.
- Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*. 2012; 147(8): 753–760.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(12): 1200–1210.
- Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1986; 120(8): 899–903.
- Vyzula R, et al. MODRÁ KNIHA ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2015. 978–80–86793–38–2.
- Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013–22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29): 4450–4456.
- Morganti AG, Falconi M, van Stiphout R, Mattiucci GC, et al. Multi-institutional Pooled Analysis on Adjuvant Chemoradiation in Pancreatic Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014; 90(4): 911–917.
- de Geus SW, Bliss LA, Eskander MF, et al. A Tale of Two Cities: Reconsidering Adjuvant Radiation in Pancreatic Cancer Care. *J Gastrointest Surg*. 2016; 1: 85–92.
- Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 92, 2005; 8: 1372–1381.
- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Pre-operative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med*. 2010; Sv. 7, 4.
- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981; Sv. 48, 8, 1705–1710.
- Loehrer JP, 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*. 2011; Sv. 29, 31, 4105–4112.
- 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. *Ann Oncol*. 2008; Sv. 19, 9, 1592–1599.
- 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*. 2007; Sv. 25, 3, 326–331.
- Hammel P, Huguet F, Laethem JL, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*. 2013; Sv. 31, suppl., s89.
- Russo S, Ammori J, Eads J, et al. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review. *Future Oncol*. 2016; Sv. 12, 5.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011; Sv. 369, 18, 1817–1825.
- Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; Sv. 369, 18, 1691–1703.
- Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and Quality of Survival after External-Beam Radiotherapy with Concurrent Continuous 5-Fluorouracil Infusion for Locally Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; Sv. 53, 1: 146–150.
- 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*. 2009; Sv. 27, 11: 1806–1813.
- Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II Trial of Cetuximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin Followed by Chemoradiation With Cetuximab for Locally Advanced (T4) Pancreatic Adenocarcinoma: Correlation of Smad4(Dpc4) Immunostaining With Pattern of Disease Progression. *J Clin Oncol*. 2011; Sv. 29, 22: 3037–3043.
- Subramanian G, Schwarz RE, Higgins L, et al. Targeting Endogenous Transforming Growth Factor Receptor Signaling in SMAD4-Deficient Human Pancreatic Carcinoma Cells Inhibits Their Invasive Phenotype. *Cancer Res*. 2004; Sv. 64, 15: 5200–5211.
- Abrams RA, Regine WF, Goodman KA, et al. Consensus Panel Contouring Atlas for the Delineation of the Clinical Target Volume in the Postoperative Treatment of Pancreatic Cancer. [Online] [Citace: 6. 6. 2016.] <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/PancreasAtlas.aspx>.
- Nichols RC, Huh S, Li Z, Rutenber M. Proton therapy for pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2015; Vol. 9, 141–7.
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006; Sv. 244, 1: 10–15.