

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.91-104>
УДК: 61.616-08-035



Роль і місце променевої терапії у неoad'ювантному лікуванні раку підшлункової залози

Земсков С.В.¹, ORCID: 0000-0002-5039-1324, e-mail: szemskov@yahoo.com
Дронов О.І.¹, ORCID: 0000-0001-9639-6721, e-mail: general.surg1@nmu.ua
Бурміч К.С.¹, ORCID: 0000-0003-3080-0546, e-mail: general.surg1@nmu.ua
Пол Ренц², ORCID: 0000-0002-7605-1547, e-mail: paul.renz@ahn.org
Кириченко О.², ORCID: 0000-0002-0631-3257, e-mail: alex.kirichenko@ahn.org
Ульріх Велнер³, ORCID: 0000-0002-8632-166X, e-mail: ulrich.wellner@uksh.de
Луїза Болм³, ORCID: 0000-0002-1612-1857, e-mail: louisa.bolm@uksh.de
Тобіас Кек³, ORCID: 0000-0001-7651-6183, e-mail: tobias.keck@uksh.de
Хайрнасов Р.Н.⁴, ORCID: 0000-0002-7092-6752, e-mail: ruslan.khairnasov@gmail.com
Земскова О.В.⁵, ORCID: 0000-0001-9462-8330, e-mail: oxzemskova@gmail.com

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

²Allegheny Health Network Cancer Institute, Кафедра радіаційної онкології,
Піттсбург, Пенсільванія, США

³Університетський медичний центр Шлезвіг-Гольштейн, Любек, Німеччина

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я, м. Київ, Україна

⁵Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Role and place of radiotherapy in neoadjuvant treatment of pancreatic cancer

Zemskov S.V.¹, ORCID: 0000-0002-5039-1324, e-mail: szemskov@yahoo.com
Dronov O.I.¹, ORCID: 0000-0001-9639-6721, e-mail: general.surg1@nmu.ua
Burmich K.S.¹, ORCID: 0000-0003-3080-0546, e-mail: general.surg1@nmu.ua
Paul Renz², ORCID: 0000-0002-7605-1547, e-mail: paul.renz@ahn.org
Kirichenko O.², ORCID: 0000-0002-0631-3257, e-mail: alex.kirichenko@ahn.org
Ulrich Wellner³, ORCID: 0000-0002-8632-166X, e-mail: ulrich.wellner@uksh.de
Louisa Bolm³, ORCID: 0000-0002-1612-1857, e-mail: louisa.bolm@uksh.de
Tobias Keck³, ORCID: 0000-0001-7651-6183, e-mail: tobias.keck@uksh.de
Khairnasov R.N.⁴, ORCID: 0000-0002-7092-6752, e-mail: ruslan.khairnasov@gmail.com
Zemskova O.V.⁵, ORCID: 0000-0001-9462-8330, e-mail: oxzemskova@gmail.com

¹Department of General Surgery №1, Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Department of Radiation Oncology,
Allegheny Health Network Cancer Institute, Pittsburgh, USA

³Department of Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein,
Campus Luebeck; Luebeck, Germany

⁴Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University
of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radioneurosurgery, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

рак підшлункової залози; неoad'ювантна променева терапія; післяопераційна панкреатична фістула; фіброз підшлункової залози; стереотаксична променева терапія.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Користь променевої терапії (ПТ) у лікуванні раку підшлункової залози (РПЗ) залишається предметом обговорення протягом десятиліть [1]. Існує багато суперечок щодо ПТ та її комбінацій з іншими методами лікування РПЗ.

Мета роботи – з'ясувати хірургічні переваги комбінованої неoad'ювантною терапії (НАТ) РПЗ із акцентом на індукцію локального фіброзу підшлункової залози та його впливу на післяопераційний стан. Вирішити питання особливої ролі ПТ при комбінованій НАТ. Згадати поточні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) такого напрямку. Обговорити сучасне значення стереотаксичної променевої терапії (СТПТ) у неoad'ювантному лікуванні.

Матеріали та методи. З метою пошуку літератури використовували бази MEDLINE/PubMed, Scopus та Web of Science. Пошук виконувався серед англійської літератури за такими ключовими словами: pancreatic cancer; neoadjuvant

Для кореспонденції:

Земсков Сергій Володимирович
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної хірургії № 1; проспект Голосіївський, буд. 59-Б, Київ, Україна, 03039
e-mail: zemskov@yahoo.com

© Земсков С.В., Дронов О.І., Бурміч К.С., Пол Ренц, Кириченко О., Ульріх Велнер, Луїза Болм, Тобіас Кек, Хайрнасов Р.Н., Земскова О.В., 2022

radiotherapy (NART); postoperative pancreatic fistula (POPF); pancreatic fibrosis; stereotactic body radiotherapy (SBRT). Розглядалися мета-аналізи, систематичні огляди та рандомізовані клінічні дослідження, ретроспективні дослідження. Серед 148 публікацій, що задовільнили критеріям пошуку, було відібрано 44. Дата останнього пошуку 20.02.2022.

Результати та їх обговорення. Серед переваг НАТ: кращі показники дотримання режимів неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) або неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НАПТ), можливість вибору пацієнтів із неметастатичним захворюванням, яким може бути корисна хірургічна резекція з довготривалою виживаністю; лікування захворювання з імовірними мікрометастазами, які немає змоги виявити на початку лікування; більша ймовірність досягнення зниження ступенів T і N, збільшення частоти R0-резекції. Обговорюється питання неoad'ювантної променевої терапії (НАПТ) у контексті комбінованої НАТ РПЗ. Представлено онкологічні та хірургічні переваги даного методу. З'ясовано роль СТПТ та сучасний стан проблеми. Згадуються поточні контрольовані рандомізовані дослідження. Неoad'ювантна СТПТ після мультиагентної індукційної хіміотерапії може бути майбутнім трендом у НАПТ РПЗ.

Висновки. СТПТ може бути рекомендовано для застосування у спеціалізованих центрах як ефективний метод лікування після індукційної НАХТ у хворих на неметастатичний РПЗ із судинною інвазією, без чітких ознак радіологічної відповіді та при доброму загальному стані пацієнта.

Для цитування:

Земсков С.В., Дронов О.І., Бурміч К.С., Пол Ренц, Кириченко О., Ульріх Велнер, Луїза Болм, Тобіас Кек, Хайрнасов Р.Н., Земскова О.В. Роль і місце променевої терапії у неoad'ювантному лікуванні раку підшлункової залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 1. С. 91–104. DOI <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.91-1043>

Key words:

pancreatic cancer; neoadjuvant radiotherapy; postoperative pancreatic fistula; pancreatic fibrosis; stereotactic body radiotherapy.

For correspondence:

Zemskov Sergii Volodymyrovych
Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of General Surgery № 1; 59-B, Holosiivskiy Ave., Kyiv, Ukraine, 03150;
e-mail: szemskov@yahoo.com

© Zemskov S.V., Dronov O.I., Burmich K.S., Paul Renz, Kirichenko O., Ulrich Wellner, Louisa Bolm, Tobias Keck, Khairnasov R.N., Zemskova O.V., 2022

ABSTRACT

Background. The benefit of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer has remained a matter of discussion for decades [1]. Many controversies exist in regard to radiotherapy and its combination with other therapeutic modalities for pancreatic cancer.

Purpose – to find out surgical advantages of the combined neoadjuvant therapy (NAT) for pancreatic cancer with an emphasis on induction of local fibrosis of a pancreas and its influence on postoperative morbidity. To address the special role of radiation therapy in combined NAT. To recall the current randomized control trials (RCTs) on this topic. To discuss the current state of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in NAT.

Materials and methods. MEDLINE/PubMed, Scopus and Web of Science bases were used for the purpose of literature search. The search was performed among English literature sources by the following key words: pancreatic cancer; neoadjuvant radiotherapy (NART); postoperative pancreatic fistula (POPF); pancreatic fibrosis; stereotactic body radiotherapy (SBRT). Meta-analyses, systematic examinations and RCTs, as well as retrospective research were considered. 44 publications out of 148 which satisfied the search criteria were selected. The data of the latest search: 20.02.2022.

Results and discussion. Among the advantages of NAT are better compliance for neoadjuvant chemotherapy (NACT) or neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), the opportunity for selection of patients with non-metastatic disease, who may further benefit from surgical resection demonstrating long term survival; treatment of putative micro-metastatic disease which cannot be detected at treatment initiation, and higher probability of achieving better tumor and nodal downstaging, and increase in R0-resection rate. The issue of neoadjuvant radiotherapy (NART) in the context of combined NAT of pancreatic cancer is discussed. Oncological and surgical benefits are presented. The role of SBRT and current state of the problem is elucidated. Ongoing RCTs are mentioned. Neoadjuvant SBRT after multiagent induction chemotherapy may be the future trend in NART of pancreatic cancer.

Conclusions. SBRT is advocated as a beneficial technique which can be conducted in specialized centers after induction NACT in patients with non-metastatic pancreatic cancer with vascular invasion, no clear signs of radiological response and good performance status.

For citation:

Zemskov SV, Dronov OI, Burmich KS, Paul Renz, Kirichenko O, Ulrich Wellner, Louisa Bolm, Tobias Keck, Khairnasov RN, Zemskova OV. Role and place of radiotherapy in neoadjuvant treatment of pancreatic cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(1):91–104. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.91-104>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Національного медичного університету імені

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of Bogomolets National Medical University of the

О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України «Розробка та вдосконалення мініінвазивних та абляційних технологій хірургічного лікування хворих». Номер державної реєстрації № 0120U100658, ініціативно-пошукова, термін виконання 2020–2022 рр., керівник – завідувач кафедри загальної хірургії, доктор медичних наук, професор О.І. Дронов.

Ministry of Health of Ukraine «Development and improvement of minimally invasive and ablative technologies for surgical treatment of patients». State registration number No. 0120U100658, initiative search. Period for performance: 2020–2022, led by Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of General Surgery №1, Professor O. Dronov.

ВСТУП

Рак підшлункової залози (РПЗ) є одним з найагресивніших видів раку, що є четвертою за частотою причиною смерті від онкологічних захворювань [2]. Близько 20% усіх випадків є резектабельними або гранично резектабельними. Однак навіть у разі радикальної резекції, 5-річна виживаність становить лише приблизно 20% [3]. Користь ПТ в лікуванні РПЗ залишається предметом обговорення протягом десятиліть [1]. Існує багато суперечок щодо ПТ та її комбінацій з іншими методами лікування РПЗ. Нелегко адекватно оцінити її роль та ефективність через такі фактори: недостатня кількість досліджень ефективності лікування із використанням аналізу «intention-to-treat», різні кінцеві точки в доступних дослідженнях, гетерогенність у групах порівняння, пріоритети у виборі методу (індукційна проти консолідуючої терапії), схеми хіміотерапії (ХТ) та відмінності в техніках опромінення, таких як конвенційна дистанційна і стереотаксична променева терапія (СТПТ). Останнє, мабуть, є наріжним каменем у питаннях ефективності пухлинного контролю та токсичності.

Мета роботи – з'ясувати хірургічні переваги комбінованої неoad'ювантної терапії (НАТ) РПЗ із акцентом на індукцію локального фіброзу підшлункової залози та його впливу на післяопераційний стан. Вирішити питання особливої ролі ПТ при комбінованій НАТ. Згадати поточні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) такого напрямку. Обговорити сучасне значення СТПТ у неoad'ювантному лікуванні.

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is one of the most aggressive cancers being the 4th most frequent reason for cancer death [1]. Around 20% of all cases are upfront or borderline resectable. However, even with curative resection, 5-year survival is only approximately 20% [2]. The benefit of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer has remained a matter of discussion for decades [3]. Many controversies exist in regard to radiotherapy and its combination with other therapeutic modalities for pancreatic cancer. It is not easy to adequately evaluate its role and efficacy due to the following factors: lack of «intention-to-treat» analysis for the efficacy of the treatment, different endpoints in available studies, heterogeneity in comparison groups, priorities in modality choices (induction vs consolidation therapy), chemotherapy regimen, and differences in radiation techniques, such as conventional radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT). The latter appears to be a cornerstone in questions of efficacy of tumor control and toxicity.

The objective of the study was to find out surgical advantages of the combined neoadjuvant therapy (NAT) for pancreatic cancer with an emphasis on induction of local fibrosis of a pancreas and its influence on postoperative morbidity. To address the special role of radiation therapy in combined NAT. To recall the current randomized control trials (RCTs) on this topic. To discuss the current state of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in NAT.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою пошуку літератури використовували бази MEDLINE/PubMed, Scopus та Web of Science. Пошук виконувався серед англійської літератури за такими ключовими словами: pancreatic cancer; neoadjuvant radiotherapy (NART); postoperative pancreatic fistula (POPF); pancreatic fibrosis; stereotactic body radiotherapy (SBRT). Розглядалися мета-аналізи, систематичні огляди та рандомізовані клінічні дослідження, ретроспективні дослідження. Серед 148 публікацій, що задовільнили критеріям пошуку, було відібрано 44. Дата останнього пошуку 20.02.2022.

MATERIALS AND METHODS

MEDLINE/PubMed, Scopus and Web of Science bases were used for the purpose of literature search. The search was performed among English literature sources by the following key words: pancreatic cancer; neoadjuvant radiotherapy (NART); postoperative pancreatic fistula (POPF); pancreatic fibrosis; stereotactic body radiotherapy (SBRT). Meta-analyses, systematic examinations and RCTs, as well as retrospective research were considered. 44 publications out of 148 which satisfied the search criteria were selected. The data of the latest search: 20.02.2022.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Переваги комбінованої неoad'ювантної терапії

Онкологічні переваги неoad'ювантної терапії (НАТ) добре відомі. Серед них: кращі показники дотримання режимів неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) або неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НАХПТ), ніж в ад'юванті, вибір пацієнтів з неметастатичним захворюванням, які можуть отримати користь від

RESULTS AND DISCUSSION

Benefits of combined neoadjuvant therapy

The oncological advantages of neoadjuvant therapy (NAT) are well known. Among them are better compliance for neoadjuvant chemotherapy (NACT) or neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) compared with adjuvant one, a selection of patients with non-metastatic disease, who may further benefit from surgical resection demonst-

хірургічної резекції та продемонструвати довготривалу виживаність; лікування ймовірних мікрометастазів, які неможливо виявити на початку лікування, і, крім того, більша ймовірність зниження показників T і N, збільшення частоти R0-резекції [4]. Нещодавно опублікований мета-аналіз проспективних РКД у потенційно резектабельному (ПРРПЗ) та граничнорезектабельному раку підшлункової залози (ГРРПЗ) показали, що НАТ збільшує ймовірність резекції із негативними краями (R0) (RR 1,51, 95% ДІ 1,18–1,93, I² = 0%) і частоту пацієнтів з негативними лімфатичними вузлами (RR 2,07, 95% ДІ 1,47–2,91, I² = 12,3%) [5].

Більше того, останній комплексний мета-аналіз РКД Ratnayake et al. виявив, що НАТ у лікуванні ПРРПЗ та ГРРПЗ може впливати на частоту рецидивів. Зважені загальні показники частоти рецидивів були нижчими у групі із проведенням НАТ, 63,4 проти 74% у групі, в якій було проведено оперативне втручання без НАТ (OR 0,67 (ДІ 0,52–0,87), p = 0,006). Загальна зважена частота місцевопоширених рецидивів була нижчою у пацієнтів після проведення НАТ, у порівнянні із групою, в якій було проведено резекцію без НАТ (12 проти 27% OR 0,39 (ДІ 0,22–0,70), p = 0,004). У випадку ГРРПЗ частота місцевих рецидивів знизилася при НАТ (НАТ 25,8%, без НАТ 37,7% OR 0,62 (ДІ 0,44–0,87), p = 0,007). НАТ також асоціюється з меншою зваженою частотою метастазів у печінку (НАТ 19,4%, без НАТ 30,1%, OR 0,55 (ДІ 0,34–0,89), p = 0,023) [6].

Загалом, неoad'ювантна терапія РПЗ має позитивний вплив на безрецидивну та загальну виживаність. НАТ асоціюється зі значно більшим середньозваженим часом до першого рецидиву: 18,8 міс. у порівнянні з групою, в якій не було проведено НАТ (15,7 міс.) (OR 0,18 (ДІ 0,05–0,32), p = 0,015) [6]. Загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів з ПРРПЗ та ГРРПЗ, які отримали неoad'ювант, була майже на 30% вищою, ніж у пацієнтів, яким було проведено термінове оперативне втручання, відповідно до плану лікування [5].

Слід зазначити, що вищезгадані проспективні клінічні дослідження включали конвенційну ПТ на фоні радіомодифікації з використанням гемцитабіну. Нещодавно були опубліковані віддалені результати нідерландського рандомізованого дослідження PREOPANC [7] з медіаною спостереження 59 міс., де порівнювався ефект чотирьох циклів гемцитабіну в комбінації з ПТ (СОД 36 Гр за 15 фракцій) у якості НАХПТ та операції плюс 4 цикли гемцитабіну в ад'юванті проти операції та 6 ад'ювантних циклів гемцитабіну у пацієнтів з ПРРПЗ та ГРРПЗ. Первинні результати PREOPANC з використанням «intention-to-treat analysis» не підтвердили статистично значущої переваги у ЗВ хворих після НАХПТ. Медіани виживаності становили 15,7 vs 14,3 місяців. Однак 5-річна виживаність в останньому аналізі становила 20,5% (95% ДІ, 14,2–29,8) для НАПХТ та 6,5% (95% ДІ, 3,1–13,7) без НАПХТ.

На противагу цьому, в іншому нещодавньому кросс-валідаційному дослідженні американського та німецького канцер-реєстрів, серед майже п'ятитисячної вибірки хворих, що проходили неoad'ювантне лікування, не вдалося продемонструвати переваги хіміорадіотерапії над ХТ [8]. Щоправда, в цьому аналізі не враховувались методики опромінення, дозові режими та режими фракціонування, які суттєво варіювали.

Загальновідомо, що схема поліхіміотерапії FOLFIRINOX має низку переваг у всіх аспектах, вклю-

rating long term survival; treatment of putative micro-metastatic disease which cannot be detected at treatment initiation, and higher probability of achieving better tumor and nodal downstaging, and increase in R0-resection rate [4]. A recently published meta-analysis of prospective RCTs in potentially resectable (PRPC) and borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) have shown that NAT increases the likelihood of a margin-negative (R0) resection (RR 1.51, 95% CI 1.18–1.93, I² = 0%) and rate of patients with negative lymph nodes (RR 2.07, 95% CI 1.47–2.91, I² = 12.3%) [5].

Moreover, the latest comprehensive meta-analysis of RCTs by Ratnayake et al. revealed that NAT in PRPC and BRPC might influence the recurrence rate. The weighted overall recurrence rates (OR) were lower among the NAT group, 63.4% vs. 74% in the upfront surgery (US) group (OR 0.67 (CI 0.52–0.87), p = 0.006). The overall weighted locoregional recurrence rate was lower in patients after NAT compared to the US group (12% vs. 27% OR 0.39 (CI 0.22–0.70), p = 0.004). In BRPC, locoregional recurrence rates decreased with NAT (NAT 25.8% US 37.7% OR 0.62 (CI 0.44–0.87), p = 0.007). NAT was associated with a lower rate of weighted hepatic metastases to the liver as well (NAT 19.4% US 30.1% OR 0.55 (CI 0.34–0.89), p = 0.023) [6].

In general, NAT for pancreatic cancer is shown to have a positive effect on recurrence free survival (RFS) and overall survival (OS). NAT was associated with a significantly longer weighted mean time to first recurrence 18.8 months as compared to US (15.7 months) (OR 0.18 (CI 0.05–0.32), p = 0.015) [6]. The OS of patients with PRPC or BRPC who received NAT was nearly 30% longer than that of patients who underwent immediate surgery according to the treatment plan [5].

It has to be noted that the above-mentioned prospective neoadjuvant trials included gemcitabine-based conventional radiotherapy. Recently, the long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial [7] with a median follow-up of 59 months were published, which compared the effect of four cycles of gemcitabine with 15 x 2.4 Gy radiotherapy as NACRT and surgery plus 4 cycles of adjuvant gemcitabine vs surgery and 6 adjuvant cycles of gemcitabine in patients with PRPC and BRPC. Initial results of PREOPANC using intention-to-treat analysis did not confirm a statistically significant advantage in OS of patients after NACRT. Median survival rates were 15.7 vs 14.3 months. However, the 5-year survival rate in the latest analysis was 20.5% (95% CI, 14.2 to 29.8) for NACRT and 6.5% (95% CI, 3.1 to 13.7) without NACRT.

In contrast, another recent cross-validation study of U.S. and German cancer registries analyzing a sample of almost five thousand patients, who underwent neoadjuvant therapy demonstrated no advantage of NACRT over NACT [8]. However, the latter analysis did not take into account irradiation techniques, dose and fractionation regimens, which varied significantly.

It is well recognized that FOLFIRINOX is a better performer in every aspect including adjuvant therapy and primary systematic treatment of metastases. Potentially, neoadjuvant FOLFIRINOX could further improve outcome. The PREOPANC-2 study aims to investigate whether NACT with FOLFIRINOX improves OS compared to neoadjuvant gemcitabine based chemoradiotherapy

чаючи ад'ювантну терапію, а також первинне системне лікування метастатичних форм. Потенційно при застосуванні неoad'ювантного режиму FOLFIRINOX можна покращити результати лікування. Дослідження PREOPANC-2 має на меті дослідити, чи покращує неoad'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFIRINOX 3В у порівнянні з НАХПТ із використанням гемцитабіну та ад'ювантною хіміотерапією у пацієнтів з ГРПЗ [9]. Набір пацієнтів для цього дослідження завершено, очікується публікація результатів дослідження.

Хірургічні переваги

Резекція підшлункової залози є специфічною та складною процедурою, пов'язаною з високим рівнем післяопераційних ускладнень до 30–45% і смертністю до 5% навіть у спеціалізованих центрах [10]. Тому рекомендується проводити операції на підшлунковій залозі лише в центрах, де виконують принаймні 25 резекцій на рік [11]. Найбільш специфічним ускладненням є післяопераційна панкреатична фістула (ПОПФ), за тяжкістю виділяють ступені А, В і С [12, 13]. Середня частота виникнення ПОПФ становить 15–30%, залежно від типу резекції підшлункової залози. ПОПФ ступеня В і С вважаються клінічно значущими, вони пов'язані з подальшими серйозними ускладненнями клінічного перебігу, такими як затримка спорожнення шлунку, внутрішньочеревні абсцеси, кровотечі та більш високі показники смертності. Вони часто призводять до додаткових інвазивних процедур, необхідності інтенсивної терапії та повторних операцій. Найвпливовіші фактори ризику ПОПФ пов'язані зі структурою підшлункової залози, до них відносять: м'яку текстуру залози [14] і високу щільність ацинарних клітин на краю резекції підшлункової залози [15].

Цікаво, що серед інших питань, які обговорювалися на початку ери неoad'ювантної терапії, був страх перед можливим збільшенням післяопераційних ускладнень та смертності. Тим не менш, нещодавній аналіз на основі даних дослідження ACS-NSQIP, яке включало 3408 пацієнтів (934 з них після НАТ), показує, що загальні показники післяопераційних ускладнень та смертності були подібними між пацієнтами, які отримували НАТ, і тими, хто спочатку переніс операцію. Неoad'ювантне лікування було пов'язано з нижчими показниками ПОПФ (10,2% проти 13,2%, $p = 0,017$) [16]. Інше детально продумане ретроспективне дослідження, що включало 753 пацієнтів (346 з яких отримували НАТ), також не показує негативного впливу на частоту тяжких ускладнень або 90-денну смертність. Рівень клінічно значущих ПОПФ був у 3,6 рази нижчим у пацієнтів, які отримували НАТ, у порівнянні з первинною резекцією (13 [3,8%] проти 56 [13,8%]; $p < 0,001$) [4]. Можливе пояснення полягає в тому, що щільність підшлункової залози збільшується завдяки неoad'ювантній терапії, і цей ефект лікування знижує частоту ПОПФ [16]. Фібротичну підшлункову залозу безпечніше анастомозувати (при резекції голівки підшлункової залози) або зшивати (куксу підшлункової залози після дистальної панкреатектомії) після резекції підшлункової залози, у порівнянні з м'якою підшлунковою залозою з великим вмістом жиру. В даному випадку фіброз підшлункової залози виявляється перевагою під час операції [17]. Крім того, передопераційна хіміорадіотерапія не збільшувала частоту хірургічних ускладнень або смертності та зменшувала частоту післяопераційної панкреатичної

and adjuvant chemotherapy in BRPC patients [9]. Accrual for this study has finished, awaiting trial results to be published.

Surgical advantages

Pancreatic resection is a specific and complex procedure associated with high postoperative morbidity rates of up to 30–45% and mortality up to 5% even in specialized centers [10]. Therefore it is recommended that pancreatic surgery be performed only in high volume centers with at least 25 resections per year [11]. The most specific complication is postoperative pancreatic fistula (POPF), graded as A, B, and C according to severity [12,13]. The average incidence of POPF is 15–30% depending on the type of pancreatic resection. POPF grade B and C are considered clinically relevant (CR) and associated with further serious clinical course complications like delayed gastric emptying, intra-abdominal abscesses, bleeding, and higher mortality. They often lead to additional invasive procedures, ICU care, and reoperations. The most influential risk factors for POPF are related to the pancreas structure and are as follows: the soft texture of the gland [14] and high density of acinar cells at pancreatic resection margin [15].

Interestingly, among other questions discussed at the beginning of the NAT era was a dread of a possible increase in postoperative morbidity and mortality. Nevertheless, a recent analysis based on ACS-NSQIP data of 3408 patients (934 of them after NAT) reveals that overall morbidity and mortality were similar between patients receiving NAT versus those who underwent surgery first. Neoadjuvant treatment was associated with lower rates of POPF (10.2% vs. 13.2%, $p = 0.017$) [16]. Another well-designed retrospective study of 753 patients (346 received NAT) also shows no negative influence on severe complication rate or 90-day mortality. The rate of CR-POPF was 3.6-fold lower in patients receiving NAT vs upfront resection (13 [3.8%] vs 56 [13.8%]; $p < 0.001$) [4]. A possible explanation is that the pancreatic gland firmness increases due to the NAT, and this treatment effect decreases the rate of POPF [16]. A fibrotic pancreas is safer to anastomose (pancreatic head resection) or to oversew (the pancreatic stump after distal pancreatectomy) after pancreatic resection, compared to a fatty and soft pancreas. Here, pancreatic fibrosis turns out to be an advantage during surgery [17]. Furthermore, preoperative chemoradiotherapy did not increase the incidence of surgical complications or mortality and reduced the rate of postoperative pancreatic fistula after resection in patients with BRPC as this was analyzed in PREOPANC-1 study [18].

Thus, combined NAT in BRPC and BRPC patients appears beneficial both from an oncological and surgical point of view. The next question raised is whether the addition of radiotherapy to NAT significantly contributes to the above-mentioned effects.

фістули після резекції у пацієнтів з ГРРПЗ, відповідно до результатів дослідження PREOPANC-1 [18].

Таким чином, комбінована НАТ у пацієнтів з ПРРПЗ та ГРРПЗ є ефективним методом лікування як з онкологічної, так і з хірургічної точки зору. Наступне питання полягає в тому, чи суттєво сприяє вищезгаданим ефектам додавання ПТ до НАТ.

Місцеві фіброзні зміни підшлункової залози: індуковані хіміо- або променевою терапією?

НАХПТ викликає значну атрофію часточок і втрату ацинусів підшлункової залози через фіброзні зміни в позапухлинній частині підшлункової залози [19]. І НАХТ, і НАХПТ індукують (пери-) пухлинний фіброз, пов'язаний із значною відповіддю пухлини на лікування [17]. Недавнє популяційне когортне дослідження порівняло 2911 пацієнтів, яким було проведено НАХТ, та 2911 пацієнтів без проведення НАХТ. НАХТ була пов'язана зі значно нижчими показниками 30-денної повторної госпіталізації (5,5% проти 7,4%; $p = 0,006$), які підтвердилися після багатофакторного коригування (OR 0,74, 95% ДІ 0,60–0,92; $p = 0,006$). Стратифікація аналізу за типом операції (тобто панкреатодуоденальна резекція та дистальна панкреатектомія) продемонстрували відповідні результати [20].

Крім того, вищезгадане дослідження ACS-NSQIP, що включало 934 пацієнтів, які отримували неoad'ювантну терапію: 496 тільки НАХТ, 28 тільки ПТ і 410 пацієнтів комбіновану хіміопроменеву терапію, показало, що обидва фактори, як ХТ, так і ПТ, були незалежно пов'язані з нижчою ймовірністю утворення ПОПФ [16].

Інший мета-аналіз Ratnayake et al, який згадувався раніше, показав, що наявність або відсутність НАХПТ в когорті НАТ, не вплинула на частоту рецидивів (з НАХПТ 66% (ДІ 54,6–75,8) проти 68,9% без НАХПТ (ДІ 53,4–81) [6].

Іншими словами, дослідження, перелічені вище, можуть вказати на рівний внесок ХТ та ПТ в індукцію локальних фіброзних змін та частоту виникнення ПОПФ, а також у зміну онкологічного прогнозу.

Яку роль відіграє опромінення в НАХПТ?

На основі результатів нерандомізованих та більшості рандомізованих досліджень можна зробити висновок, що НАХПТ із конвенційною хіміопроменевою терапією покращує місцевий контроль та ймовірність резекції R0. Однак, чи впливає саме опромінення в НАХПТ на ЗВ, невідомо.

Деякі дослідження представляють суперечливі результати з точки зору клінічної значущості. Аналіз із застосуванням методу псевдорандомізації, проведений за участі 258 пацієнтів з резектабельними пухлинами підшлункової залози, порівнював ефекти НАХТ і НАХПТ (31 пацієнт отримував НАХТ проти 227 пацієнтів, що отримували НАХПТ) [21]. Пацієнти з НАХПТ продемонстрували кращу гістологічну відповідь пухлини (<5% живих пухлинних клітин; 12,8% проти 4,8%, $p = 0,002$) та нижчі показники лімфоваскулярної (37,7% проти 60,5%, $p < 0,001$) та периневральної (75,7% проти 86,8%, $p = 0,002$) інвазії. Після середньої тривалості спостереження 44,4 місяці не було статистично значущої різниці в показниках ЗВ між пацієнтами НАХПТ і НАХТ (33,6 проти 26,4 місяці, $p = 0,09$). НАХПТ асоціюється з меншою частотою локальних рецидивів (16% проти 33%, $p < 0,01$) порівняно з НАХТ.

Local pancreatic fibrotic changes: induced by chemo or radiotherapy?

NACRT causes extensive lobular atrophy and loss of pancreatic acini due to fibrous replacement in the non-neoplastic pancreas [19]. Both NACT and NACRT induce (peri-) tumoral fibrosis when associated with significant tumor response [17]. A recent population-based cohort study compared 2911 NACT and 2911 noNACT patients after matching. NACT was associated with significantly lower rates of 30-day readmission (5.5% vs. 7.4%; $p = 0.006$), which remained after multivariable adjustment (odds ratio [OR] 0.74, 95% confidence interval [CI] 0.60–0.92; $p = 0.006$). Stratified analyses by surgery type (i.e., pancreaticoduodenectomy [PD] and distal pancreatectomy [DP]) demonstrated consistent results [20].

Moreover, the above-named ACS-NSQIP study of the 934 patients who received NAT: 496 NACT alone, 28 radiotherapy alone, and 410 combined chemo- and radiotherapy showed that both factors – chemotherapy as well as radiotherapy appeared to be independently associated with lower rates of POPF formation [16].

Another meta-analysis, as mentioned earlier by Ratnayake et al., revealed that the presence or absence of NACRT in the NAT cohort did not impact a significant difference in weighted overall recurrence rate (with NACRT 66% (CI 54.6–75.8) vs without NACRT 68.9% (CI 53.4–81) [6].

In other words, the studies listed above may point out the equal contribution of chemotherapy and irradiation to local fibrotic changes and POPF rate, and changes in oncological prognosis.

What is the role of irradiation within NACRT?

Based on results of non-randomized and the majority of randomized studies it is recognized that NACRT with conventional chemoradiation improves local control and R0 resection rates. However, whether radiotherapy itself within NACRT contributes to OS is unknown.

However, some studies present controversial results in terms of clinical relevance. A propensity score-adjusted analysis carried out on 258 patients with PRPC compared effects of NACT and NACRT (31 received NACT alone vs 227 NACRT alone) [21]. NACRT patients demonstrated better pathological tumor response (< 5% alive tumor cells; 12.8% vs 4.8%, $p = 0.002$), and lower rates of lymphovascular (37.7% vs 60.5%, $p < 0.001$) and perineural (75.7% vs 86.8%, $p = 0.002$) invasion. After a median follow-up time of 44.4 months, there was no statistically significant median OS difference between NACRT and NACT patients (33.6 vs 26.4 months, $p = 0.09$). NACRT was associated with less local recurrence rate (16% vs 33%, $p < 0.01$) compared with NACT. Despite critical aspects in this study such as the low number of cases in NACT group and less than 20% of them treated with modern chemo regimen (FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-paclitaxel), one still may assume

Незважаючи на критичні аспекти цього дослідження, як низька кількість досліджуваних у групі НАХТ та менш ніж 20% з них отримували сучасну схему ХТ (FOLFIRINOX або Гемцитабін/Nab-паклітаксел), можна припустити, що НАХПТ може перевершувати за ефективністю НАХТ у пацієнтів з неметастатичним раком підшлункової залози.

Викладене припущення підтверджується ретроспективним дослідженням із включенням 472 пацієнтів, у яких відсутність ПТ була пов'язана з більш високим рівнем позитивних лімфатичних вузлів, і нижчим ефектом від лікування, вимірним за кількістю життєздатних пухлинних клітин (всі значення $p < 0,05$). Відсутність передопераційної ХПТ була пов'язана з більш високою частотою локальних рецидивів, але без істотної різниці в ЗВ [22]. Однак, найбільш переконливим дослідженням, яке підтвердило це припущення, є нещодавнє корейське проспективне РКД, яке було припинено через статистичну значущість ефективності НАХПТ. При intention-to-treat аналізі 2-річна виживаність та медіана виживаності були значно кращими у НАХПТ із гемцитабіном (СОД 45 Гр за 25 фракцій та 9 Гр за 5 фракцій (5 разів на тиждень, загалом 6 тижнів)), ніж у групі первинного оперативного втручання [40,7%, 21 місяць проти 26,1 %, 12 місяців, коефіцієнт ризику 1,495 (95% ДІ 0,66–3,36), $p = 0,028$]. Частота резекції R0 також була значно вищою в НАХПТ, ніж у групі без НАХПТ ($n = 14$, 51,8% проти $n = 6$, 26,1%, $p = 0,004$) [23].

Сподіваємося, майбутні результати двох проспективних досліджень, побудованих відповідно до сучасних рекомендацій з ХТ, з'ясують, чи перевершує НАХПТ за ефективністю НАХТ. У дослідженнях застосовується вже сучасна триплетна ХТ та підходи до ПТ, розроблені після того, як в колаборації групи радіаційних онкологів (RTOG) та GERCOR досягли консенсусу щодо загальної дози, визначення цільового об'єму, техніки планування ПТ, критичних доз для органів ризику та забезпечення якості опромінення [24]. Перше – це нідерландське дослідження PREOPANC-2 [7], де порівнюються НАХТ за схемою FOLFIRINOX проти НАХПТ на основі гемцитабіну, а друге – це ESPAC-5, яке має 4 плеча: НАХПТ за схемою FOLFIRINOX проти GemCap проти НАХПТ (у якій капецитабін виступає як радіосенсибілізатор) проти операції на початку лікування [25].

Стереотаксична променева терапія як неоад'ювантне лікування

Згаданий вище консенсус RTOG і GERCOR у 2012 р. був важливою віхою в еволюції ПТ РПЗ. Проте нещодавно опубліковані нові рекомендації ACROP (ESTRO) [26] та консенсусна заява DEGRO/DGMP відображають прогрес у розумінні захворювання та можливість застосовувати інновативні надбання технологічного прогресу [27]. Конвенційна фракціонована ПТ (25–30 фракцій), помірно гіпофракціонована ПТ (12–15 фракцій) і СТПТ (3–12 фракцій) сьогодні є прийнятними варіантами променевого лікування. Однозначна перевага будь-якого з таких підходів у лікуванні РПЗ дотепер не доведена. У поєднанні з радіосенсибілізаторами (гемцитабіном або фторпіримідинами) конвенційна фракціонована ПТ називається тривалим курсом хіміопроменевої терапії.

Ці підходи можуть застосовуватися для пацієнтів після індукційної ХТ (переважно за схемою FOLFIRINOX або Гемцитабін/Nab-паклітаксел) у пацієнтів із задовільним загальним статусом. Багато

that NACRT be superior to NACT in patients with non-metastatic pancreatic cancer.

This assumption is supported by a retrospective study of 472 patients in who the absence of irradiation was associated with a higher rate of positive lymph nodes, lymph node ratio, and a poorer treatment effect score measured by a number of vital tumor cells (all p values < 0.05). The absence of preoperative chemo-radiotherapy was associated with a higher local recurrence rate but no significant difference in OS [22]. However, the most convincing study reaffirming this assumption is the recent Korean prospective RCT, which was terminated due to the statistical significance of NACRT efficacy. In the intention-to-treat analysis, the 2-year survival rate and median survival was significantly better in the gemcitabine-based NACRT which consisted of 45.0 Gy in 25 fractions and 9.0 Gy in 5 fractions (5 times a week for a total of 6 weeks) than the upfront surgery group [40.7%, 21 months vs 26.1%, 12 months, hazard ratio 1.495 (95% CI 0.66–3.36), $p = 0.028$]. R0 resection rate was also significantly higher in the NACRT than in the upfront surgery group ($n = 14$, 51.8% vs $n = 6$, 26.1%, $p = 0.004$) [23].

Hopefully, the upcoming results of two prospective trials constructed according to current chemotherapy guidelines will elucidate whether NACRT is superior to NACT or not. The trials use chemotherapy triplets and are designed after the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and GERCOR cooperative groups have reached the consensus on a total dose, target volume definition, radiotherapy planning technique, dose constraints to organs at risk, and quality assurance [24]. The first study, Dutch PREOPANC-2 study, [7] compares NACT with FOLFIRINOX vs gemcitabine-based NACRT and the second – ESPAC-5 having 4 arms: NACT with FOLFIRINOX vs GemCap vs NACRT (capecitabine as radiosensitizer) vs surgery upfront [25].

SBRT as neoadjuvant treatment

The RTOG and GERCOR consensus in 2012 mentioned above was a significant milestone in the evolution of radiotherapy in pancreatic cancer. However, reflecting the evolution in understanding the disease and the possibility to use innovative achievements of technological progress, new ACROP (ESTRO) guidelines [26] and DEGRO/DGMP consensus statement for radiotherapy have been recently published [27]. Conventionally fractionated radiotherapy (CFRT) (25–30 fractions), moderately hypofractionated radiotherapy (12–15 fractions), and SBRT (3–12 fractions) are acceptable treatment options today. The superiority of either approach in the management of pancreatic cancer is not yet proven. In combination with radiosensitizer (gemcitabine or fluoropyrimidine) CFRT is called long course CRT.

These approaches can be performed in patients after induction chemotherapy (preferably FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-paclitaxel – based in patients with good performance status). Radiotherapy after induction

авторів рекомендують проводити ПТ після індукційної ХТ [28, 29] і розглядають такий підхід як стратегію, яка дозволяє здійснювати раннє лікування мікрометастатичного ураження та проводити ПТ лише за умови стабілізації захворювання або наявності відповіді на ХТ. Клінічні результати цих підходів розглядаються в іншій статті [30].

Втім, одну з таких опцій ПТ варто розглянути більш детально. СТПП – це радіотерапевтична методика, що дозволяє проводити опромінення в режимі гіпофракціонування, тобто меншою кількістю фракцій та вищими разовими дозами, з прецизійним відмежуванням мішені опромінення та урахуванням руху органів. Тим самим значно зменшується променева токсичність для прилеглих до мішені опромінення тканин. Вважається, що ця методика викликає помірне покращення 2-річної ЗВ зі зниженням частоти гострої променевої токсичності 3–4 ступеня при місцево-поширеному раку підшлункової залози, згідно з нещодавнім метааналізом, який висвітлює порівняння 870 пацієнтів, які отримували конвенційну ПТ, і 277 пацієнтів із СТПП [29]. Інше нещодавно опубліковане дослідження LAPC-1 продемонструвало 12% (6 пацієнтів) перетворення місцево-поширеної форми на ГРПЗ, що призвело до повної (R0) резекції у цих пацієнтів. Двоє з цих пацієнтів мали повну гістологічну відповідь [31].

СТПП також активно досліджується в неoad'ювантному режимі. Велике ретроспективне дослідження 5828 пацієнтів продемонструвало збільшення застосування СТПП в США з 0 у 2004 р. до 9,5% у 2015 р., із зростанням річного відсотка після 2010 року ($p < 0,001$). У цьому дослідженні 332 (5,7%), 3234 (55,5%) і 2262 (38,8%) пацієнти отримували НАХТ + СТПП, тільки ХТ та ХТ з конвенційною ПТ відповідно. Когорта ХТ + СТПП продемонструвала більш високу ЗВ до і після псевдорандомізації ($p < 0,05$ для обох порівнянь). Частота резекції R0 була вищою в групі НАХПТ, ніж у когорті НАХТ ($p < 0,001$) [32].

Метод СТПП дозволяє зменшити втрату часу від початку НАТ до хірургічної резекції, тим самим, обмежуючи шанси на прогресування захворювання [33–35]. Сьогодні ASTRO умовно рекомендує режим неoad'ювантного лікування із використанням системної ХТ з подальшою мультифракційною СТПП для НАХПТ з консенсусом 77% [36]. Це викликає оптимізм щодо можливості включення СТПП до НАТ після індукційної ХТ та формування, таким чином, нового клінічного підходу.

Дозові режими та фракціонування НАХПТ

Щодо оптимального дозового режиму, фракціонування та технічних аспектів променевого лікування хворих на РПЗ, консолідованої думки сьогодні не існує. Проте, у разі застосування опромінення в комплексному лікуванні хворих на РПЗ, найчастіше це здійснюється опроміненням за допомогою 3D-конформної або IMRT ПТ. СТПП набуває великої популярності завдяки безпечності та ефективності, продемонстрованої в одноцентрових клінічних дослідженнях, а також за рахунок значно меншої тривалості лікування [37]. Адже зменшення кількості відвідувань пацієнтами лікувальних закладів зменшує як потенційні епідеміологічні ризики (у т.ч. COVID-19), так і навантаження на медичний персонал та технічне устаткування.

У 2019 р. одна з лідерів світової радіаційної онкологічної спільноти, – ASTRO, опублікувала клінічні настанови з ПТ хворих на РПЗ (Clinical Practice Guideline:

chemotherapy is recommended by many authors [28, 29] as a strategy that allows for early treatment of micro-metastatic disease and only delivering radiation therapy if patients have stable disease or better response. Clinical results of these approaches are reviewed elsewhere [30].

Nonetheless, one of the treatment strategies is yet worth mentioning. SBRT is a radiotherapeutic technique that allows for hypofractionated dose-escalated delivery limited to tight margins with strict organ motion management, thereby decreasing the radiotoxicity for intact neighboring tissues. This technique is considered to cause modest improvement in 2-year OS with decreased rates of acute grade 3/4 toxicity in LAPC according to a recent meta-analysis, which included 870 patients treated with CFRT, and 277 with SBRT [29]. Another recently published study LAPC-1 demonstrated 12% (6 patients) of conversion-to-resection rate among LAPC patients resulting in a complete (R0) resection. Two of them had a complete pathological response [31].

SBRT is actively investigated in the neoadjuvant regimen as well. A large retrospective study of 5828 patients demonstrated an increase in SBRT application in the USA from 0% in 2004 to 9.5% in 2015, with a greater annual percent after 2010 ($p < 0.001$). In this study 332 (5.7%), 3234 (55.5%) and 2262 (38.8%) patients received neoadjuvant chemo-SBRT, chemotherapy, and chemo-CFRT, respectively. The chemo-SBRT cohort was associated with a higher OS rate before and after propensity matching ($p < 0.05$ for both). The rate of R0 resection was higher in NACRT than in the NACT cohort ($p < 0.001$) [32].

SBRT allows for short time expenditure from chemotherapy to surgical resection thereby limiting chances of progression [33–35]. Today, neoadjuvant therapy regimen of systemic chemotherapy followed by multifraction SBRT is conditionally recommended for NAT by ASTRO with consensus of 77% [36]. These findings increase optimism regarding SBRT after induction chemotherapy in NAT of pancreatic cancer as an evolving trend.

Dose regimens and fractionation in NACRT

There is no consensus today regarding optimal dose regimens, fractionation, and technical aspects of radiotherapy in pancreatic cancer. However, in complex treatment of this condition 3D conformal external beam radiotherapy and IMRT are the most frequent approaches. SBRT has gained popularity due to its safety and efficacy, as well as significantly shorter treatment duration demonstrated in single-center clinical trials [37]. Indeed, reducing the number of patient visits to treatment facilities lowers potential epidemiological risks (including COVID-19) as well as medical staff and equipment overburden.

In 2019, ASTRO, one of the leaders of international oncological community, published Clinical Practice Guideline: Radiation therapy for pancreatic cancer patients [36]. The guidelines were developed in collaboration with the American Society for Clinical Oncology and

Radiation therapy for pancre-atic cancer patients) [36]. Настанови були розроблені у співпраці із Американською асоціацією клінічних онкологів (American Society for Clinical Oncology) та Асоціацією хірургічної онкології (Society of Surgical Oncology) і схвалені Європейською асоціацією радіотерапії та онкології (European Society for Radiotherapy and Oncology) та Королівським коледжем радіологів Австралії та Нової Зеландії (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists). Було створено мультидисциплінарну робочу групу, до завдань якої належало відповісти на 7 ключових питань щодо променевого лікування хворих на рак підшлункової залози, зокрема, фракціонування, дозового режиму та об'єму опромінення, симуляції та планування лікування, профілактики радіаційно-асоційованої токсичності. Відповідно до цього, в настановах ASTRO було представлено системний огляд існуючих підходів щодо променевого лікування хворих на рак підшлункової залози, у тому числі, й неoad'ювантного, та уточнено показання й технічні аспекти такого лікування. Було рекомендовано проведення конвенційної ПТ СТПТ для неoad'ювантної терапії певних категорій хворих на РПЗ. При цьому ASTRO продемонструвало високий рівень консенсусу (92%) щодо доцільності неoad'ювантної конвенційної ПТ чи СТПТ у хворих на резектабельну форму РПЗ.

Для хворих на ГРРПЗ, відібраних для НАХПТ, із 92% консенсусом ASTRO рекомендує режим конвенційної ПТ із сумарною вогнищевою дозою 45,0–50,4 Гр у фракціях із разовою вогнищевою дозою 1,8–2,0 Гр при посланні на MD Anderson Cancer Center, який має найбільший в історії проспективний досвід НАХПТ у хворих на ГРРПЗ [38, 39]. Хворим було застосовано такі режими опромінення: сумарна вогнищева доза 50,4 Гр у фракціях із разовою вогнищевою дозою 1,8 Гр або сумарною дозою 30,0 Гр у фракціях із разовою вогнищевою дозою 3,0 Гр з одночасною ХТ 5-фторурацилом. Ці дослідження продемонстрували відмінні показники частоти R0-резекцій (від 66% до 89%) та сприятливі результати виживаності (медіана ЗВ 15–25 місяців) для тих, хто переніс операцію.

До показів для СТПТ із більш високими разовими вогнищевими дозами та обмеженою кількістю фракцій замість тривалого курсу хіміопроменевого лікування належать пухлини ≤ 6 см, розташовані на відстані ≥ 1 см від слизової оболонки органів шлунково-кишкового тракту без переконливих ознак пухлинної інвазії та не пов'язаних із будь-яким значним нодальним ураженням [40–43].

Незважаючи на відсутність проспективних даних, існують ретроспективні дослідження, що підтверджують безпечність неoad'ювантної СТПТ для хворих на ГРРПЗ, при цьому дані візуалізації демонструють рівень резекції R0 $>90\%$ [44].

Згідно з поточними настановами ASTRO, існує 100% консенсус (хоча медичні фізики та онкохірурги робочої групи утримались від цієї рекомендації) щодо застосування наступного режиму опромінення хворих на ГРРПЗ, які були відібрані для СТПТ: сумарна вогнищева доза 30,0–33,0 Гр у 5 фракціях із разовою вогнищевою дозою 6,0–6,6 Гр з урахуванням можливості симультанного інтегрованого бусту до 40,0 Гр на судини пухлини [36].

Лікування за допомогою СТПТ дозволяє провести повний курс променевого лікування за 5 днів, замість більш тривалої традиційної ПТ, що триває більше 5 тижнів. Окрім вищезазначених, існують і інші доведені

the Society of Surgical Oncology and approved by the European Society for Radiotherapy and Oncology and The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. A multidisciplinary working group was established to address seven key questions concerning radiation therapy in pancreatic cancer patients, as follows: fractionation, dose and volume, simulation and treatment planning, prevention of radiation-associated toxicity. According to them, a systematic review of existing approaches to radiotherapy in pancreatic cancer, including neoadjuvant treatment, was presented in ASTRO guidelines and indications and technical aspects of such treatment were specified. Conventional radiotherapy or SBRT for NAT in certain categories of patients was recommended. A high level of consensus (92%) on the appropriateness of neoadjuvant conventional radiotherapy or SBRT in patients with resectable pancreatic cancer was demonstrated by ASTRO.

For BRPC patients selected for NACRT, with 92% consensus ASTRO recommends conventional radiotherapy regimen with total dose 45.0–50.4 Gy (1.8–2.0 Gy per fraction) based on MD Anderson Cancer Center, which has the most experience of NACRT in BRPC patients [38, 39]. Patients received the following radiation regimens: total dose of 50.4 Gy in 28 fractions (1.8 Gy per fraction) or total dose 30.0 Gy in 10 fractions (3.0 Gy per fraction) with concurrent 5-fluorouracil-based chemotherapy. These studies demonstrated excellent R0-resection rates (66% to 89%) and favorable survival outcomes (median OS of 15–25 months) for those who underwent surgery.

Indications for SBRT with higher single doses per fraction and limited number of fractions instead of long-term chemoradiotherapy include tumors ≤ 6 cm, located ≥ 1 cm from the mucous membrane of the gastrointestinal tract organs without convincing signs of tumor invasion and significant nodal involvement [40–42].

Despite the lack of prospective data, there are retrospective studies confirming the safety of neoadjuvant SBRT for BRPC patients, with imaging data demonstrating R0 resection rates $> 90\%$ [43].

According to current ASTRO guidelines, there is 100% consensus with conditional strength of recommendation (medical physicists and surgical oncologists of the working group abstained from this recommendation) regarding the SBRT regimen for BRPC patients: total dose 30.0–33.0 Gy in 5 fractions (6.0–6.6 Gy per fraction) with the possibility of a simultaneous integrated boost up to 40.0 Gy on the tumor vessels [36].

SBRT allows a complete course of radiation therapy in 5 days instead of a longer treatment with traditional radiation therapy lasting more than 5 weeks. Besides the above-mentioned, there are other proven advantages of hypofractionated NACRT regimens in pancreatic cancer patients. Shortening the time of radiation therapy reduces the interval between systemic treatment and possible surgery, which is associated with convincing clinical benefits [37].

However, it should be noted that there are certain limitations in the selection of SBRT patients (tumor size, invasion into the surrounding tissues, the degree of involvement of peripancreatic lymph nodes, etc.). Obviously, the selection criteria of SBRT patients can be characteristic of a prognostically more favorable cohort of patients. However, this assumption requires more detailed further study.

переваги застосування гіпофракційних схем НАХПТ у хворих на рак підшлункової залози. Скорочення часу ПТ зменшує проміжок між системним лікуванням та можливою операцією, що пов'язано із переконливими клінічними перевагами [37].

Проте слід звернути увагу, що існують певні обмеження при відборі хворих на СТПТ (розміри пухлини, інвазія в оточуючі тканини, ступінь ураження перипанкреатичних лімфатичних вузлів, тощо). Вочевидь, що відповідність критеріям відбору хворих на СТПТ може бути притаманною для прогностично більш сприятливої когорти хворих. Однак це припущення потребує більш детального подальшого вивчення.

Максимально можливе виключення оточуючих нормальних тканин з об'єму мішені опромінення є інструментом обмеження потенційної променевої токсичності при застосуванні СТПТ, у порівнянні із традиційним фракційним опроміненням. У свою чергу, це потребує високого ступеня конформності та прецизійності при підведенні дози іонізуючого випромінювання до мішені. В результаті при СТПТ найчастіше використовуються модульовані методики опромінення. Ретроспективні дані, що порівнювали СТПТ з 3D конформним опроміненням, IMRT або радіохірургією при ПРРПЗ, виявили нижчу середню і максимальну дозу на ниркові судини при 3D конформному опроміненні, але покращену середню та максимальну дози на печінку й верхню брижову артерію та індекс відповідності при IMRT-СТПТ. Клінічні дані не продемонстрували відмінності у гострій та пізній токсичності при використанні СТПТ, оскільки більшість хворих опромінюється із використанням модульованих методів, які надають переваги в ощадливості по відношенню до нормальних органів та тканин. Тому робоча група ASTRO при плануванні лікування рекомендує застосовувати методи IMRT/VMAT, враховуючи більшу конформність, менше променеве навантаження на органи ризику, потенційне зниження гострої та пізньої токсичності, а також еквівалентні клінічні результати [36].

The maximal possible exclusion of the surrounding normal tissues from the volume of the target radiation is a tool to limit the potential radiotoxicity in the SBRT compared to conventional irradiation. It requires a high degree of conformity and precision in the delivery of the radiation dose to the target. That is why modulated irradiation techniques are most commonly used in SBRT. Retrospective data comparing SBRT with 3D conformal radiotherapy, IMRT, or radiosurgery in BRPC revealed decrease in mean and maximum dose to the renal vessels with 3D conformal irradiation, but improved mean and maximum doses to the liver and superior mesenteric artery and IMRT-SBRT compliance index. Clinical data showed no difference in acute and late toxicity in SBRT patients, since most of them are irradiated using modulation techniques that are parsimonious with respect to normal organs and tissues. Therefore, the ASTRO working group recommends the use of IMRT/VMAT techniques in treatment planning, given the greater conformity, lower radiation exposure to organs at risk, potential reduction in acute and late toxicity, and equivalent clinical outcomes [36].

ВИСНОВКИ

На сьогодні немає даних високого рівня доказовості, що підтверджують переваги додавання будь-якого підходу ПТ до НАТ РПЗ. Ретроспективний аналіз здебільшого не дає детального порівняння методів ПТ, таких як стереотаксична або конвенційна. Поточні РКД були розпочаті 6 років тому, і вони не нададуть нам інформацію про ефективність нових радіотерапевтичних технологій. СТПТ може бути корисною після індукції НАХТ у пацієнтів з пухлинами із судинною інвазією, без чітких ознак радіологічної відповіді та із задовільним загальним станом при проведенні лікування у спеціалізованих панкреатичних центрах. Нові РКД повинні бути розроблені з урахуванням нових хіміо- та радіотерапевтичних підходів, необхідних для оцінки ролі СТПТ у НАТ РПЗ.

CONCLUSIONS

Today, there is no high-level evidence proving the advantages of adding any radiotherapy approach to NAT in pancreatic cancer. Retrospective analyses mostly fail to perform detailed comparisons of radiotherapy techniques such as SBRT or CRT. The ongoing RCTs were initiated up to 6 years ago, and would not provide us with further data on new radiotherapeutic technologies. SBRT might be beneficial after induction NACT in patients with tumors with vascular invasion, no clear signs of radiological response and good performance status when conducted in high volume pancreatic centers. New RCTs should be designed to consider the novel chemotherapeutic and radiotherapeutic approaches needed to evaluate the role SBRT in NAT of pancreatic cancer.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019. Vol. 69. P. 7–34.
2. Li D., Xie K., Wolff R. et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1049–1057.
3. Sultana A., Tudur Smith C., Cunningham D. et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69:7–34. (In English).
2. Li D, Xie K, Wolff R et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363:1049–57. (In English).
3. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced

- pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *British journal of cancer*. 2007. Vol. 96. P. 1183–1190.
- Hank T., Sandini M., Ferrone C. R. et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA surgery*. 2019. Vol. 154. P. 943–951.
 - Cloyd J. M., Heh V., Pawlik T. M. et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine research*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041129>
 - Ratnayake B., Savastyuk A. Y., Nayar M. et al. Recurrence Patterns for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Upfront Resection Versus Resection Following Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine research*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9072132>
 - Versteijne E., van Dam J. L., Suker M., Janssen, Q. P., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar J. M., Besselink M. G., Bonsing B. A., Buijsen J., Busch O. R., Creemers G. M., van Dam R. M., Eskens F., Festen S., de Groot J., Groot Koerkamp B., de Hingh I. H., Homs M., van Hooft J. E., Kerver E. D., ... Dutch Pancreatic Cancer Group (2022). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(11), 1220–1230. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>.
 - Bolm L., Zemskov S., Zeller M., Baba T., Roldan J., Harrison J. M. et al. Concepts and Outcomes of Perioperative Therapy in Stage IA-III Pancreatic Cancer – A Cross-Validation of the National Cancer Database (NCDB) and the German Cancer Registry Group of the Society of German Tumor Centers (GCRG/ADT). *Cancers*. 2022. Vol. 14. 868 p.
 - Janssen Q. P., van Dam J. L., Bonsing B. A., Bos H., Bosscha K. P., Coene P. P. L. O. et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21. 300 p.
 - He J., Ahuja N., Makary M. A. et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB surgery*. 2014. Vol. 16. P. 83–90.
 - Mackay T. M., Wellner U. F., van Rijssen L. B. et al. Variation in pancreatoduodenectomy as delivered in two national audits. *The British journal of surgery*. 2019. Vol. 106. P. 747–755.
 - Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C. et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017. Vol. 161. P. 584–591.
 - Bassi C., Dervenis C., Butturini G. et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005. Vol. 138. P. 8–13.
 - Petrova E., Lapshyn H., Bausch D. et al. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. 17–25.
 - Nahm C. B., Brown K. M., Townend P. J. et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB surgery*. 2018. Vol. 20. P. 432–440.
 - Czosnyka N. M., Borgert A. J., Smith T. J. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes – an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. *HPB surgery*. 2017. Vol. 19. P. 927–932.
 - Erkan M., Hausmann S., Michalski C. W. et al. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. *Frontiers in physiology*. 2012. Vol. 3. 389 p.
 - van Dongen J. C., Suker M., Versteijne E. et al. Surgical Complications in a Multicenter Randomized Trial Comparing Preoperative Chemoradiotherapy and Immediate Surgery in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC Trial). *Annals of surgery*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004313>
 - Kalimuthu S. N., Serra S., Dhani N. et al. The spectrum of histopathological changes encountered in pancreatectomy specimens after neoadjuvant chemoradiation, including subtle and less-well-recognized changes. *Journal of clinical pathology*. 2016. Vol. 69. P. 463–471.
 - Kamarajah S. K., Naffouje S. A., Salti G. I. et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma is Associated with Lower Post-Pancreatectomy Readmission Rates: A Population-Based Cohort Study. *Annals of surgical oncology*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09470-x>
 - Cloyd J. M., Chen H-C., Wang X. et al. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. P. 216–222.
 - pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *British journal of cancer*. 2007;96:1183–90. (In English).
 - Hank T, Sandini M, Ferrone CR et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA surgery*. 2019;154:943–51. (In English).
 - Cloyd JM, Heh V, Pawlik TM et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine research*. 2020. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041129>
 - Ratnayake B, Savastyuk AY, Nayar M et al. Recurrence Patterns for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Upfront Resection Versus Resection Following Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine research*. 2020. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9072132>
 - Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, Buijsen J, Busch OR, Creemers GM, van Dam RM, Eskens F, Festen S, de Groot J, Groot Koerkamp B, de Hingh IH, Homs M, van Hooft JE, Kerver ED, ... Dutch Pancreatic Cancer Group (2022). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(11), 1220–1230. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>.
 - Bolm L, Zemskov S, Zeller M, Baba T, Roldan J, Harrison JM et al. Concepts and Outcomes of Perioperative Therapy in Stage IA-III Pancreatic Cancer – A Cross-Validation of the National Cancer Database (NCDB) and the German Cancer Registry Group of the Society of German Tumor Centers (GCRG/ADT). *Cancers*. 2022;14:868. (In English).
 - Janssen QP, vanDam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Coene PPLO et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2021;21:300. (In English).
 - He J, Ahuja N, Makary MA et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB surgery*. 2014;16:83–90. (In English).
 - Mackay TM, Wellner UF, van Rijssen LB et al. Variation in pancreatoduodenectomy as delivered in two national audits. *The British journal of surgery*. 2019;106:747–55. (In English).
 - Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161:584–91. (In English).
 - Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8–13. (In English).
 - Petrova E, Lapshyn H, Bausch D et al. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology*. 2019;19:17–25. (In English).
 - Nahm CB, Brown KM, Townend PJ et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB surgery*. 2018;20:432–40. (In English).
 - Czosnyka NM, Borgert AJ, Smith TJ. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes – an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. *HPB surgery*. 2017;19:927–32. (In English).
 - Erkan M, Hausmann S, Michalski CW et al. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. *Frontiers in physiology*. 2012;3:389. (In English).
 - van Dongen JC, Suker M, Versteijne E et al. Surgical Complications in a Multicenter Randomized Trial Comparing Preoperative Chemoradiotherapy and Immediate Surgery in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC Trial). *Annals of surgery*. 2020. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004313>
 - Kalimuthu SN, Serra S, Dhani N et al. The spectrum of histopathological changes encountered in pancreatectomy specimens after neoadjuvant chemoradiation, including subtle and less-well-recognized changes. *Journal of clinical pathology*. 2016;69:463–71. (In English).
 - Kamarajah SK, Naffouje SA, Salti GI et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma is Associated with Lower Post-Pancreatectomy Readmission Rates: A Population-Based Cohort Study. *Annals of surgical oncology*. 2021. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09470-x>
 - Cloyd JM, Chen H-C, Wang X et al. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis. *Pancreas*. 2019;48:216–22. (In English).

22. Cloyd J. M., Crane C. H., Koay E. J. et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2016. Vol. 122. P. 2671–2679.
23. Jang J.-Y., Han Y., Lee H. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 2018. Vol. 268. P. 215–222.
24. Huguët F., Goodman K. A., Azria D. et al. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012. Vol. 83. P. 1355–1364.
25. ESPAC-5F: European Study group for Pancreatic Cancer – Trial 5F. DOI: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN89500674>.
26. Brunner T. B., Haustermans K., Huguët F. et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in pancreatic cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2020. Vol. 154. P. 60–69.
27. Guckenberger M., Baus W. W., Blanck O. et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020. Vol. 196. P. 417–420.
28. Ambe C., Fulp W., Springett G. et al. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2015. Vol. 46. P. 284–290.
29. Tchelebi L. T., Lehrer E. J., Trifiletti D. M. et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRISP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2020. Vol. 126. P. 2120–2131.
30. Bouchart C., Navez J., Closset J. et al. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: toward a new standard? *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020. Vol. 12. 1758835920936093 p.
31. Suker M., Nuyttens J. J., Eskens F. A. L. M. et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiotherapy after folfinrox in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial). *EClinicalMedicine*. 2019. Vol. 17. 100200 p.
32. Jiang W., Haque W., Verma V. et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma. *Acta oncologica*. 2019. Vol. 58. P. 1259–1266.
33. Herman J. M., Chang D. T., Goodman K. A. et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015. Vol. 121. P. 1128–1137.
34. Gao S., Zhu X., Shi X. et al. Comparisons of different neoadjuvant chemotherapy regimens with or without stereotactic body radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer: study protocol of a prospective, randomized phase II trial (BRPCNCC-1). *Radiation oncology*. 2019. Vol. 14. 52 p.
35. Murphy J. E., Wo J. Y., Ryan D. P. et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018. Vol. 4. P. 963–969.
36. Palta M., Godfrey D., Goodman K. A. et al. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology*. 2019. Vol. 9. P. 322–332.
37. Abi Jaoude J., Thunshelle C. P., Kouzy R., Nguyen N. D., Lin D., Prakash L. et al. Stereotactic Versus Conventional Radiation Therapy for Patients With Pancreatic Cancer in the Modern Era. *Advances in radiation oncology*. 2021. Vol. 6. 100763 p.
38. Varadhachary G. R., Wolff R. A., Crane C. H., Sun C. C., Lee J. E., Pisters P. W. T. et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology*. 2008. Vol. 26. P. 3487–3495.
39. Pisters P. W., Abbruzzese J. L., Janjan N. A., Cleary K. R., Charnsangavej C., Goswitz M. S. et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology*. 1998. Vol. 16. P. 3843–3850.
40. Krishnan S., Chadha A. S., Suh Y., Chen H.-C., Rao A., Das P. et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016. Vol. 94. P. 755–765.
41. Rosati L. M., Kumar R., Herman J. M. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy into the Multidisciplinary Management of Pancreatic Cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2017. Vol. 7. P. 256–267.
42. Pollom E. L., Chin A. L., Diehn M., Loo B. W., Chang D. T. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Seminars in radiation oncology*. 2017. Vol. 27. P. 197–208.
22. Cloyd JM, Crane CH, Koay EJ et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2016;122:2671–9. (In English).
23. Jang J-Y, Han Y, Lee H et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 2018;268:215–22. (In English).
24. Huguët F, Goodman KA, Azria D et al. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83:1355–64. (In English).
25. ESPAC-5F: European Study group for Pancreatic Cancer – Trial 5F. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN89500674>.
26. Brunner TB, Haustermans K, Huguët F et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in pancreatic cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2020;154:60–9. (In English).
27. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020;196:417–20. (In English).
28. Ambe C, Fulp W, Springett G et al. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2015;46:284–90. (In English).
29. Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRISP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2020;126:2120–31. (In English).
30. Bouchart C, Navez J, Closset J et al. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: toward a new standard? *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020;12:1758835920936093. (In English).
31. Suker M, Nuyttens JJ, Eskens FALM et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiotherapy after folfinrox in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial). *EClinicalMedicine*. 2019;17:100200. (In English).
32. Jiang W, Haque W, Verma V et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma. *Acta oncologica*. 2019;58:1259–66.
33. 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*. 2015;121:1128–37. (In English).
34. Gao S, Zhu X, Shi X et al. Comparisons of different neoadjuvant chemotherapy regimens with or without stereotactic body radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer: study protocol of a prospective, randomized phase II trial (BRPCNCC-1). *Radiation oncology*. 2019;14:52. (In English).
35. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4:963–9. (In English).
36. Palta M, Godfrey D, Goodman KA et al. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology*. 2019;9:322–32. (In English).
37. Abi Jaoude J, Thunshelle CP, Kouzy R, Nguyen ND, Lin D, Prakash L et al. Stereotactic Versus Conventional Radiation Therapy for Patients With Pancreatic Cancer in the Modern Era. *Advances in radiation oncology*. 2021;6:100763. (In English).
38. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology*. 2008;26:3487–95. (In English).
39. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology*. 1998;16:3843–50. (In English).
40. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen H-C, Rao A, Das P et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94:755–65. (In English).
41. Rosati LM, Kumar R, Herman JM. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy into the Multidisciplinary Management of Pancreatic Cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2017;7:256–67. (In English).
42. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Seminars in radiation oncology*. 2017;27:197–208. (In English).

43. Myrehaug S., Sahgal A., Russo S. M., Lo S. S., Rosati L. M., Mayr N. A. et al. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: recent progress and future directions. *Expert review of anticancer therapy*. 2016. Vol. 16. P. 523–530.
44. Mellon E. A., Hoffs S. E., Springett G. M., Frakes J. M., Strom T. J., Hodul P. J. et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta oncologica*. 2015. Vol. 54. P. 979–985

43. Myrehaug S, Sahgal A, Russo SM, Lo SS, Rosati LM, Mayr NA et al. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: recent progress and future directions. *Expert review of anticancer therapy*. 2016;16:523–30. (In English).
44. Mellon EA, Hoffs SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta oncologica*. 2015;54:979–85. (In English).

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Застосування ПТ в неoad'ювантому лікуванні РПЗ пов'язане із позитивним впливом на виживаність та якість життя хворих, зменшення кількості післяопераційних ускладнень та рівня післяопераційної летальності. Впровадження високотехнологічних методів прецизійного стереотаксичного опромінення дозволяє зменшити термін від початку НАТ до хірургічної резекції, мінімізувати навантаження на медичний персонал та устаткування клінік, а також епідеміологічні ризики. Неoad'ювантна СТТТ після мультиагентної індукційної ХТ може бути майбутнім трендом у НАТ РПЗ. З метою отримання даних високого рівня доказовості, що підтверджують переваги додавання ПТ до НАТ РПЗ, необхідно проведення подальших проспективних мультицентрових рандомізованих досліджень.

Radiotherapy in the NAT of pancreatic cancer is associated with a positive impact on the survival and quality of life of the patients. It decreases postoperative morbidity and mortality. The introduction of high-tech methods of precision irradiation can minimize the time from the beginning of NAT to surgical resection, the burden on medical staff and equipment, and epidemiological risks. Neoadjuvant SBRT after multiagent induction chemotherapy may be a future trend in NAT for pancreatic cancer. Further prospective multi-centric RCTs are required to obtain a high level of evidence proving the advantages of adding any radiotherapy approach to NAT in pancreatic cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript knowingly indicate no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject or sponsored research.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Земсков Сергій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: szemskov@yahoo.com
моб.: +38 (095) 285-70-00

Zemskov Sergiy Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of General Surgery №1 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13, Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, 01601;
e-mail: szemskov@yahoo.com
mob.: +38 (095) 285-70-00

Внесок автора: аналіз літератури, концепція та дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.

Author's contribution: analysis of the literature, the concept and design of research, interpretation of the results, writing an article.

Дронов Олексій Іванович – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: general.surg1@nmu.ua
моб.: +38 (067) 209-21-21

Dronov Olexiy Ivanovich – Head of the Department, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery № 1 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13, Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, 01601;
e-mail: general.surg1@nmu.ua
mob.: +38 (067) 209-21-21

Внесок автора: виконував збір даних.

Author's contribution: data collection.

Бурміч Кирило Сергійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: general.surg1@nmu.ua
моб.: +38 (068) 325-25-25

Burmich Kirilo Sergiyovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery №1 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13, Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, 01601;
e-mail: general.surg1@nmu.ua
mob.: +38 (068) 325-25-25

Внесок автора: виконував збір даних.

Author's contribution: data collection.

Пол Ренц – Allegheny Health Network Cancer Institute, Кафедра радіаційної онкології, Піттсбург, 15212, Пенсільванія, США;

e-mail: paul.renz@ahn.org
моб.: +1 412-359-3400

Внесок автора: виконував збір даних.

Кириченко Олександр – Allegheny Health Network Cancer Institute, Кафедра радіаційної онкології, Піттсбург, 15212, Пенсільванія, США;

e-mail: alex.kirichenko@ahn.org
моб.: +1 412-359-3400

Внесок автора: виконував збір даних.

Ульріх Велнер – Університетський медичний центр Шлезвіг-Гольштейн, Кафедра хірургії, кампус Любек; Любек, Німеччина, 23538;

e-mail: ulrich.wellner@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Внесок автора: виконував збір даних.

Луїза Болм – Університетський медичний центр Шлезвіг-Гольштейн, Кафедра хірургії, кампус Любек; Любек, Німеччина, 23538;

e-mail: lousa.bolm@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Внесок автора: виконувала збір даних.

Тобіас Кек – Університетський медичний центр Шлезвіг-Гольштейн, Кафедра хірургії, кампус Любек; Любек, Німеччина, 23538;

e-mail: tobias.keck@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Внесок автора: виконував збір даних.

Хайрнасов Руслан Наїльович – кандидат медичних наук, асистент кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: ruslan.khairnasov@gmail.com
моб.: +38 (050) 411-58-85.

Внесок автора: виконував збір даних.

Земскова Оксана Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії, науковий співробітник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: oxzemszkova@gmail.com
моб.: +38 (095) 575-05-75

Внесок автора: виконувала збір даних.

Paul Renz – Allegheny Health Network Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Pittsburgh, 15212, Pennsylvania, USA;

e-mail: paul.renz@ahn.org
моб.: +1 412-359-3400

Author's contribution: data collection.

Kirichenko Olexandr – Allegheny Health Network Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Pittsburgh, 15212, Pennsylvania, USA;

e-mail: alex.kirichenko@ahn.org
моб.: +1 412-359-3400

Author's contribution: data collection.

Ulrich Wellner – Department of Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck; Luebeck, 23538, Germany;

e-mail: ulrich.wellner@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Author's contribution: data collection.

Louisa Bolm – Department of Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck; Luebeck, 23538, Germany;

e-mail: lousa.bolm@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Author's contribution: data collection.

Tobias Keck – Department of Surgery, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck; Luebeck, 23538, Germany;

e-mail: tobias.keck@uksh.de
моб.: +49 451 5000

Author's contribution: data collection.

Khairnasov Ruslan Nailovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Department of Therapy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: ruslan.khairnasov@gmail.com

моб.: +38 (050) 411-58-85

Author's contribution: data collection.

Zemskova Oksana Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist of Department of Radio-neurosurgery, Researcher of Department of Adjuvant Treatment for CNS Tumors of State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32, Platon Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: oxzemszkova@gmail.com
моб.: +38 (095) 575-05-75

Author's contribution: data collection.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.02.2022

Отримано після рецензування
Received after review
18.03.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
29.03.2022

Опубліковано
Published
31.03.2022