



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья.
УДК 616-08-059
<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-9-23>

Оценка эффективности неоадьювантной лучевой терапии в режиме двойного дневного фракционирования у больных операбельным раком головки поджелудочной железы

Л. И. Корытова, Д. А. Скляр*, Е. В. Власова, А. В. Павловский,
А. А. Поликарпов, Е. В. Моисеенко, О. В. Корытов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России

Реферат

В исследовании нами были получены данные о высокой эффективности неоадьювантной лучевой терапии в режиме мультифракционирования и внутриартериального селективного введения лекарственных препаратов гемцитабин и оксалиплатин в сравнении только с химиотерапевтической неоадьювантной составляющей по частоте лечебного патоморфоза; увеличении средней продолжительности жизни; снижении случаев возникновения клинически значимых панкреатических фистул и послеоперационного панкреатита у больных с операбельным раком поджелудочной железы. Применение предлагаемой методики является безопасным и не сопровождается ухудшением качества жизни.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, неоадьювантная терапия, предоперационная терапия, лучевая терапия, мультифракционирование.

Финансирование исследования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

* **Скляр Дмитрий Александрович**, аспирант, специалист отдела аккредитации кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.
Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Телефон: 8 (965) 062-22-01. Эл. почта: sda624@mail.ru
ORCID.org/0000-0002-1264-7296

Sklyar Dmitriy Aleksandrovich, Specialist of the Department of Radiology, Surgery and Oncology RSCRHT named after Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 70, ul. Leningradskaja, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.
Phone number: 8 (965) 062-22-01. E-mail: sda624@mail.ru
ORCID.org/0000-0002-1264-7296

© Л. И. Корытова, Д. А. Скляр, Е. В. Власова, А. В. Павловский, А. А. Поликарпов, Е. В. Моисеенко, О. В. Корытов.

Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ORIGINAL ARTICLES

Scientific article.

Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Radiation Twice a Day Fractionation Therapy in Patients with Resectable Pancreatic Head Cancer

L. I. Korytova, D. A. Sklyar, E. V. Vlasova, A. V. Pavlovskiy,
A. A. Polikarpov, E. V. Moiseenko, O. V. Korytov

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named
after Academician A. M. Granov of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The coronavirus of severe acute respiratory syndrome-2 (SARS-CoV-2) and the coronavirus infection caused by it, along with damage to the respiratory system, can lead to disorders of the central and peripheral nervous system. The article presents literature data and own observations of neurological disorders in patients with coronavirus disease in the superacute period. Pronounced neurological disorders are mainly observed in severe coronavirus disease and include acute ischemic stroke, subcortical micro- and macro-bleeding, acute necrotizing encephalopathy, Guillain-Barre syndrome. Factors potentially complicating the course of coronavirus disease and contributing to the development of neurological complications are hypertension, diabetes mellitus, chronic diseases of the heart and respiratory system. Based on existing publications and our own observations, we have systematized information about the relationship between coronavirus disease and neurological disorders, about possible factors contributing to the occurrence of stroke. The possibilities of using chest MSCT as the only method of radiation diagnostics for the early detection of viral pneumonia in patients receiving emergency and emergency care at the regional vascular center of BUZOO «GC BSMP No. 1» are considered. The use of this method, in the ultra-acute period of acute ischemic stroke, during the first 40 minutes from the moment of admission, can significantly reduce the time of diagnosis and mortality in patients with acute ischemic stroke and viral pneumonia.

Key words: Severe Acute Respiratory Syndrome-2 Coronavirus (SARS-CoV-2), Pneumonia Caused by the SARS-CoV-2 Virus (COVID-19), Acute Cerebral Circulation Disorder, Cerebrovascular Diseases, Neurological Complications, Multislice Computed Tomography.

Research funding and conflict of interest

The study was not funded by any sources. The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Актуальность

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 7-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Пятилетняя выживаемость для всех стадий составляет 7 % [14]. В Российской Федерации в 2020 году выявлено 15 304 новых случаев заболевания [2]. Стандартом лечения операбельного РПЖ является хирургическое лечение с применением нео- и адьювантной химиотерапии. Современная неоадьювантная химиотерапия (ХТ) улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с РПЖ и увеличивает медиану общей выживаемости, неоадьювантная химиолучевая терапия оказалась более эффективной по результатам лечения, увеличив медиану общей выживаемости до 25 месяцев в сравнении с только оперативным вмешательством [7].

В последние годы появились публикации о включении в алгоритм неоадьювантного лечения лучевого фактора. На основании исследований Hall W. A. et al. (2019) показано, что методы ЛТ и абляции опухоли быстро развиваются при одновременном снижении риска токсичности [10].

Известно, что поджелудочная железа радиорезистентный орган, поэтому для усиления эффекта изучено сочетание лучевого и химиотерапевтического факторов. Применение ЛТ в комбинации с ХТ в неоадьювантном режиме в исследовании PREOPANC-1 показало увеличение частоты резекции R0, увеличение периода без прогрессирования и снижение частоты местных рецидивов. В комбинации с адьювантным лечением в группе с химиолучевой терапией общая выживаемость достигла 35,2 мес [16]. Применяемые схемы неоадью-

вантной ХТ, такие как FOLFIRINOX и гемцитабин и нано-стабилизированный паклитаксел, обладают достаточной эффективностью, однако являются токсичными и не всегда удовлетворительно переносятся пациентами, в особенности в комбинации с ЛТ [12]. Появление нежелательных явлений при проведении неоадьювантной ХЛТ вызывает необходимость переносить запланированный этап хирургического вмешательства, что в сочетании с незавершенным предоперационным противоопухолевым лечением может ухудшить результаты лечения. В изученной нами литературе имеются редкие примеры исследований, в которых описано снижение частоты нежелательных явлений, связанных с ХТ, при использовании внутриартериального введения химиопрепаратов в неоадьювантных режимах. Изменение способа введения ХТ способствовало снижению общей токсичности, увеличению медианы периода до наступления рецидива и общей выживаемости по сравнению с только оперативным лечением [1, 13]. Для снижения токсичности лучевой терапии существуют различные подходы, одним из которых является дневное дробление фракционной дозы излучения [8, 17].

Цель: оценка эффективности сочетанного применения облучения с дневным двойным фракционированием дозы с внутриартериальной химиотерапией у пациентов с операбельным РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены материалы историй болезни 40 пациентов с диагнозом РПЖ IB-IIВ стадии, которым проводили лечение в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургии

ческих технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России в 2018-2021 годах.

Методом слепой рандомизации было составлено 2 группы по 20 больных. Пациенты в обеих группах не отличались по возрасту, стадии, гистологии опухоли, сопутствующей патологии. Пациентам в исследовательской группе № 1 проводили неоадьювантное лечение, включавшее внутриартериальную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией с последующим оперативным вмешательством. Пациентам группы № 2 (контрольная) проводили только внутриартериальную химиотерапию с последующей операцией.

Химиоэмболизацию опухоли поджелудочной железы осуществляли путем селективного введения оксалиплатина по 85 мг/м² с 4 мл липофильного растворителя липиодола в гастродуоденальную артерию после предварительной катетеризации бедренной артерии по методике Сельдингера. Инфузию препаратом гемцитабин по 1000 мг/м² проводили в чревный ствол на протяжении 3 часов. По окончании процедуры катетер удаляли.

Через 3–5 дней после окончания ХТ пациентам группы контроля выполнялось оперативное лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции.

Пациентам основной группы через 3–5 дней после химиоэмболизации начинали облучение опухоли на линейном ускорителе Axesse с энергией 6 МэВ в многопольном статическом режиме через поля сложной конфигурации с использованием индивидуального фиксирующего устройства. Конформная ЛТ выполнялась в режиме мультифракционирования: дробления суточной дозы на 2 фракции с дозой за фракцию до

2 Гр и интервалом между фракциями 6 ч. Суммарная очаговая физическая доза 50 Гр. Планирование лучевой терапии осуществляли с использованием КТ-симулятора с определением объемов облучения и критических структур с использованием трехмерного планирования. При выборе объема облучения использовали следующие значения: опухолевый объем (GTV — gross tumor volume) — объем, который включает в себя визуализируемую опухоль, клинический объем мишени (CTV — clinical target volume) — объем, который включает опухоль и зоны субклинического распространения.

Доза облучения в критических структурах четко учитывалась с обязательным пересчетом на среднее фракционирование: спинной мозг — максимум < 30 Гр, печень — средняя доза < 30 Гр, почки — суммарная < 18 Гр (рис. 1, 2).

На гистограмме видно, что заданные предписания выполнены в полном объеме (рис. 3).

В процессе укладки пациента для облучения использовались: известное положение центральной точки в трех плоскостях относительно референсной точки на коже (для наведения пучка излучения в центр опухоли), крестообразные отметки перманентным маркером на боковых поверхностях тела.

При вращении источника излучения по дуге 360° центр пучка излучения всегда попадает в центр опухоли (изоцентрический метод планирования).

Первые 3 сеанса лучевой терапии для определения погрешности укладки проводились под контролем методики объемной рентгеновской визуализации XVI (XRay Volume Imaging).

Оценку нежелательных явлений предоперационного противоопухолево-

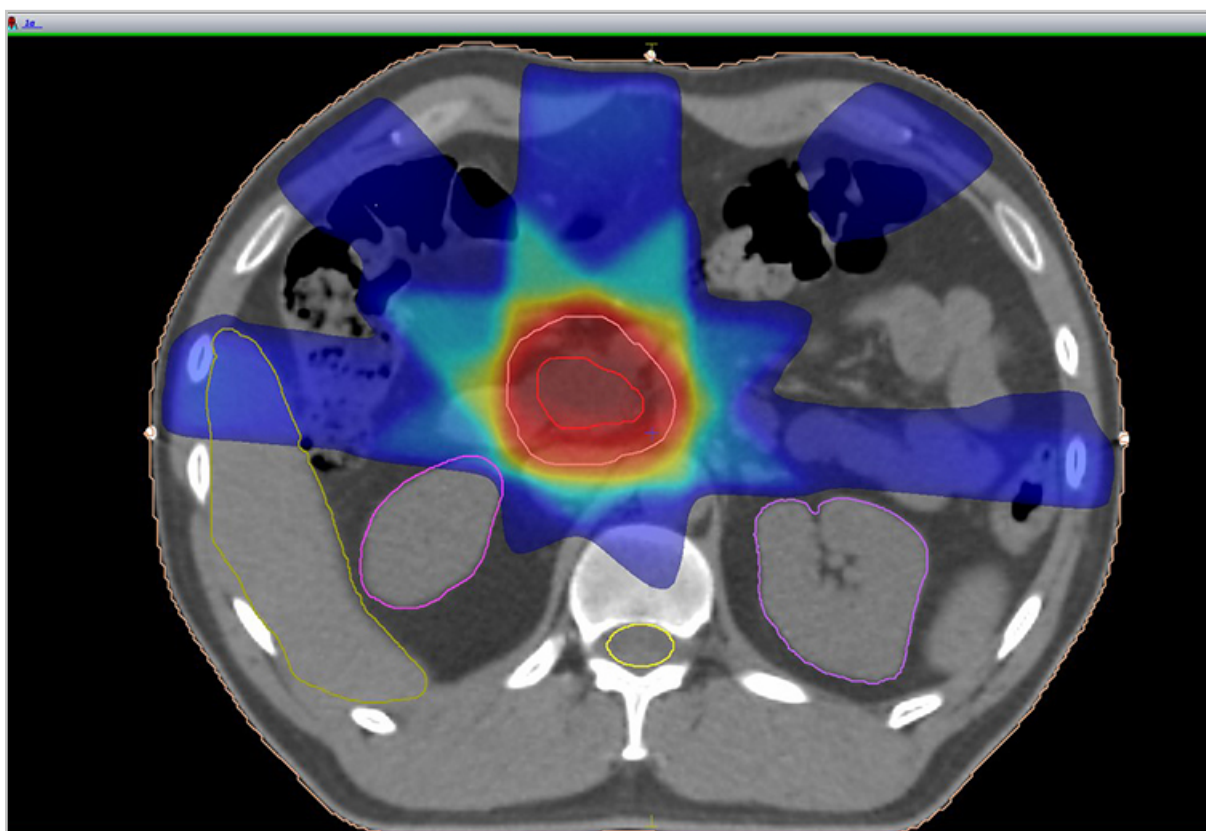


Рис. 1. План лучевой терапии. Дозообъемное распределение

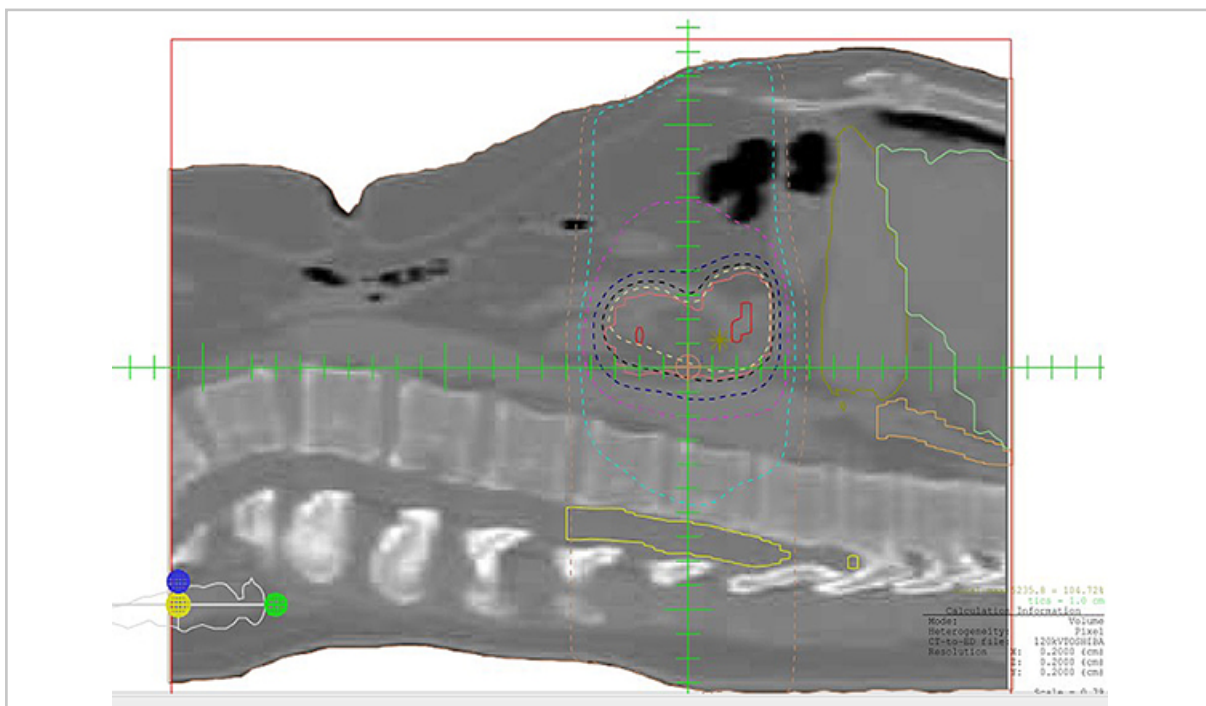


Рис. 2. План лучевой терапии. Дозообъемное распределение (сагиттальный срез)

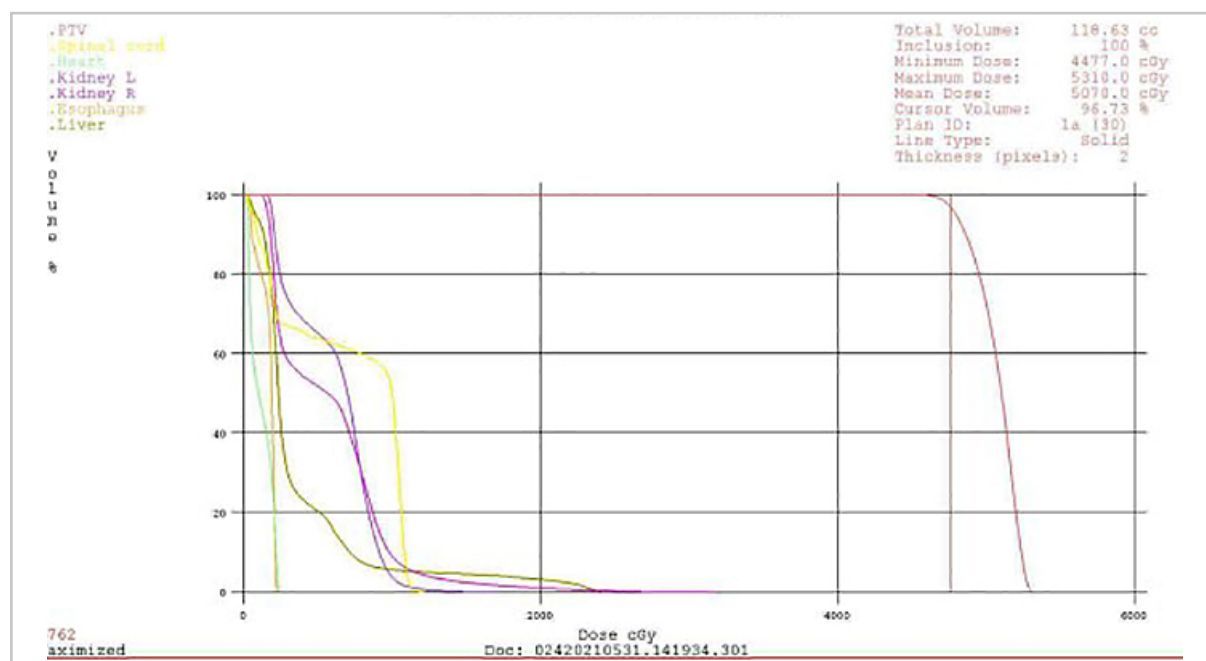


Рис. 3. Гистограмма. Дозообъемное распределение

го лечения в группах исследования проводили на основании критериев СТСАЕ версии 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0).

Для оценки лечебного патоморфоза в операционном материале была адаптирована классификация Е. Ф. Лушников (1993), включающая 4 степени, характеризующиеся следующими признаками [4]:

- I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;
- III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

В группах исследования сравнивали медиану времени до наступления рецидива и продолжительности жизни.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 17.

Достоверность результатов в группах определяли путем сравнительного анализа по критерию Пирсона, точного метода Фишера; достоверность средних значений определяли с помощью U-критерия Манна — Уитни и критерия Стьюдента. Продолжительность жизни, медиану выживаемости, время до прогрессирования и медиану времени до прогрессирования рассчитывали по методу Каплан — Мейера.

Результаты и их обсуждение

В исследовании преобладали больные со 2-й стадией опухолевого процесса как в основной, так и контрольной группах, по 18 человек в каждой из групп, что составляет 90 % от общего количества (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям в основной и контрольных группах

Стадия	TNM	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 20)		P
		Абс. число	%	Абс. число	%	
IB	T2 N0 M0	2	10	2	10	1
IIA	T3 N0 M0	9	45	10	50	0.752
IIB	T1,T2,T3 N1 M0	9	45	8	40	0.75
Всего:		20	100	20	100	

В основной группе анемия 1–2-й степени наблюдалась у 2 (10 %) больных, в контрольной у 3 (15 %). Нейтропения 1–2-й степени в основной группе наблюдалась в 3 (15 %) случаях, а в контрольной в двух (10 %). Тромбоцитопения 1–2-й степени отмечена у 2 (10 %) пациентов в основной группе. Достоверных различий проявления гематологической токсичности в группах не установлено.

Среди проявлений негематологической токсичности у 6 пациентов (30 %) основной группы наблюдалась диарея 1–2-й степени ($p = 0,038$), в то время как в контрольной группе только у одного пациента (5 %) зарегистрировано данное нежелательное явление.

В основной группе тошнота 1–2-й степени отмечена у 5 пациентов (25 %), в контрольной группе — у трех (15 %). Рвота 1–2-й степени зарегистрирована у двух (10 %) больных основной группы и трех (15 %) больных группы контроля (табл. 2).

Всем больным ($n = 40$), включенным в исследование, выполнено оперативное лечение в плановом порядке через 3–5 суток после окончания неоадьювантного лечения. Проведено сравнение показателей состояния пациентов. Достоверные различия в основной и контрольной

группах выявлены в частоте осложнений. Частота панкреатических фистул типа В и С в основной группе диагноза у одного (5 %) больного против 6 (30 %) пациентов ($p < 0,038$); послеоперационный панкреатит диагностирован у трех (5 %) больных против 11 (55 %) ($p < 0,009$); средний уровень панкреатической амилазы после операции составил в основной группе — $7,4 \pm 6,09$ ЕД/мл против $139,4 \pm 95,8$ ЕД/мл ($p = 0,033$).

Средняя продолжительность жизни составила $24,1 \pm 1,1$ мес в основной группе, а в группе контроля $19,5 \pm 2,1$ мес. Медиана выживаемости в основной группе составила $26 \pm 1,6$ месяцев, а в контрольной — $22 \pm 1,2$ мес ($p = 0,044$) (рис. 4).

По результатам оценки патоморфологического исследования операционного препарата у всех больных подтвержден диагноз РПЖ. В основной группе у 19 (95 %) пациентов был выявлен лечебный патоморфоз, при этом у 6 больных (30 %) он соответствовал 2-й степени, в 13 случаях (65 %) — 1-й степени. Признаки лечебного патоморфоза 1-й степени были зарегистрированы в контрольной группе у 5 (25 %) человек. В основной группе отмечено достоверное увеличение частоты лечебного патоморфоза II степени ($p = 0,008$).

Таблица 2

**Нежелательные явления после проведения предоперационной терапии
в группах исследования**

Вид и степень нежелательных явлений	Основная, n (%)	Контрольная, n (%)	p
I — гематологические			
Анемия (степень 1–2)	2 (10)	3 (15)	0,633
Нейтропения (степень 1–2)	3 (15)	2 (10)	0,633
Тромбоцитопения (степень 1–2)	2 (10)	0 (0)	0,147
II — негематологические			
Повышение амилазы плазмы крови (степень 1–2)	2 (10)	3 (15)	0,633
Повышение АЛТ/АСТ плазмы крови (степень 1–2)	5 (25)	3 (15)	0,430
Повышение ГГТП плазмы крови (степень 1–2)	3 (15)	2 (10)	0,633
Тошнота (степень 1–2)	5 (25)	3 (15)	0,430
Рвота (степень 1–2)	2 (10)	3 (15)	0,633
Диарея (степень 1–2)	6 (30)	1 (5)	0,038

В процессе дальнейшего наблюдения основной группы у 10 (50 %) пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания. У одного (5 %) пациента наблюдался местный рецидив, у 7 (35 %) — метастатическое поражение печени, у одного (5 %) — метастатическое поражение легких и у одного (5 %) — канцероматоз брюшины. В контрольной группе наблюдалось прогрессирование у 11 больных: у 4 (20 %) пациентов местный рецидив, у 6 (30 %) — метастатическое поражение печени и у одного (5 %) — канцероматоз брюшины.

Средняя продолжительность времени до прогрессирования составила в контрольной группе $22,8 \pm 1,6$ месяца, а в контрольной группе — $17,9 \pm 1,9$ месяцев. Медиана времени до прогрессирования в основной группе составила

$23 \pm 4,1$ месяца, а в контрольной $20 \pm 1,9$ мес ($p = 0,049$) (рис. 5).

Общепринятый модус лечения операбельного РПЖ включает операцию с последующей адъювантной химиотерапией.

Однако радикальность такого лечебного комплекса зависит от наличия микроскопических метастазов в лимфатических узлах и окружающих тканях. Адъювантная ХТ рекомендуется после проведения хирургического лечения пациентам для снижения частоты ранних рецидивов и улучшения отдаленных результатов. Но не всем пациентам удастся провести ХТ своевременно в связи с отягощенным послеоперационным периодом.

Предоперационная химиолучевая терапия РПЖ уменьшает область кон-

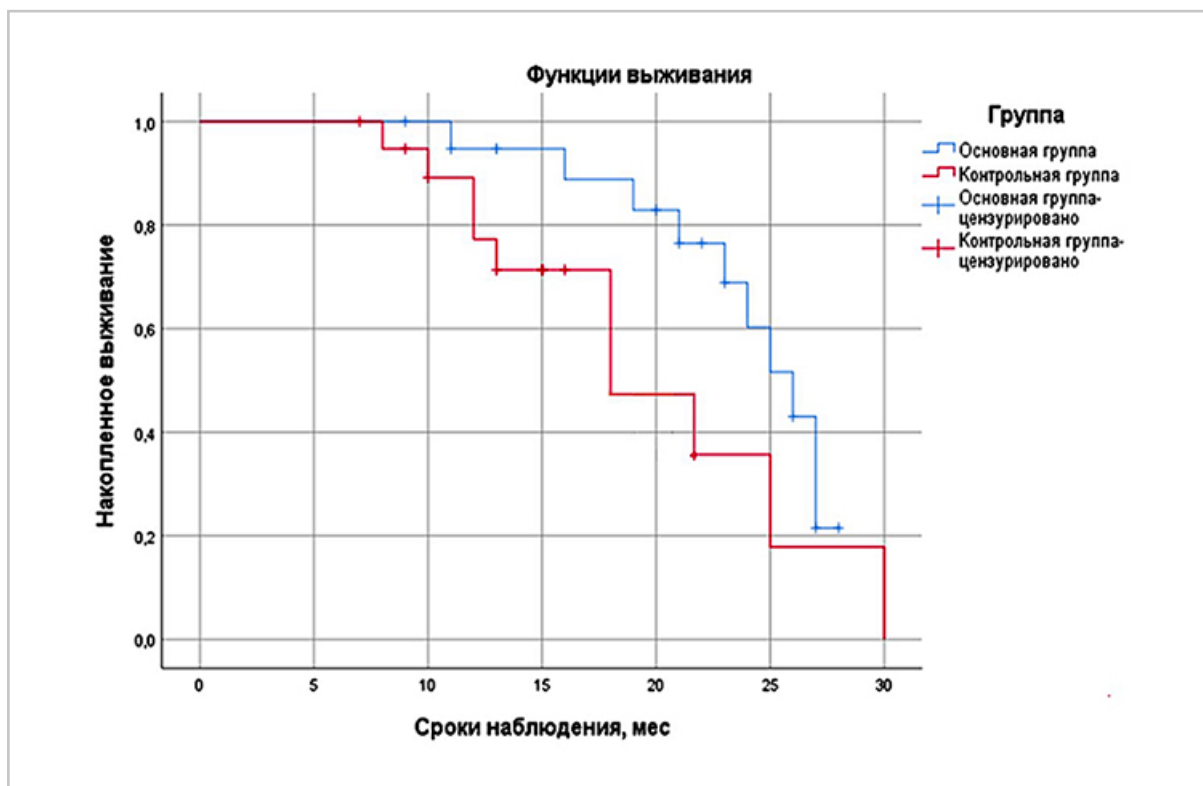


Рис. 4. Диаграмма. Период продолжительности жизни

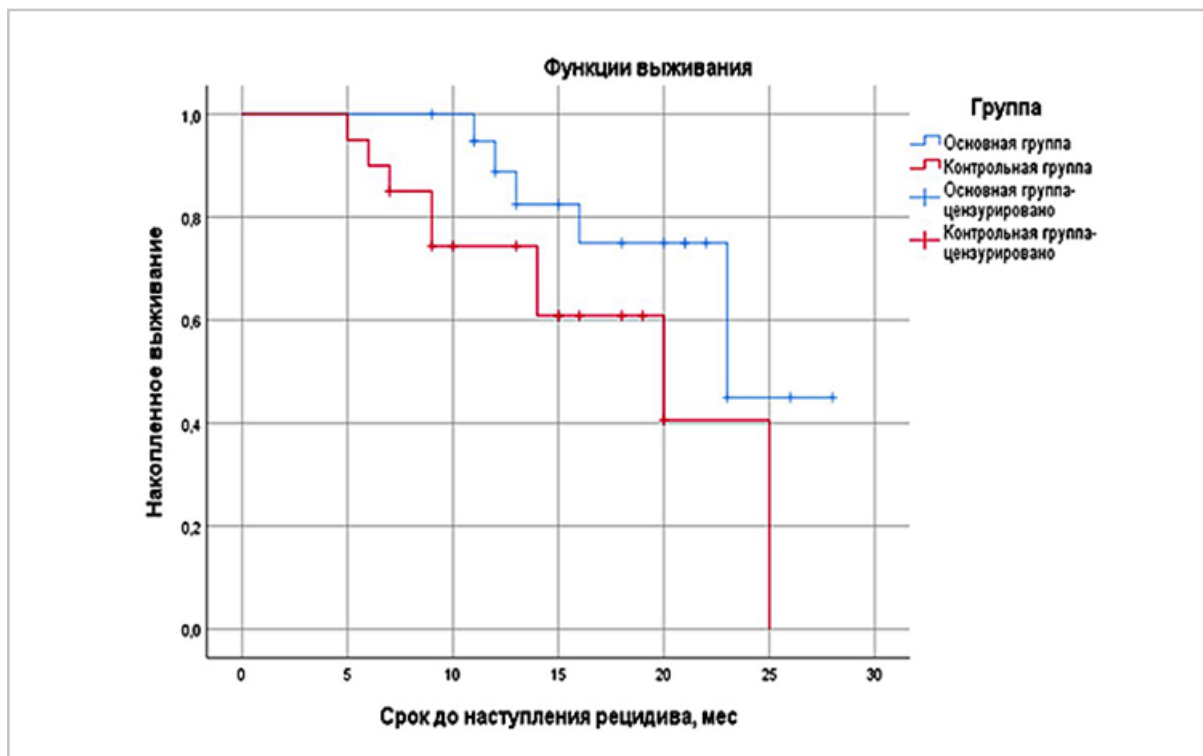


Рис. 5. Диаграмма. Период времени до прогрессирования заболевания

такта образования с сосудами и увеличивает вероятность отрицательного края резекции за счет downstage эффекта, а также продлевает выживаемость за счет воздействия на микрометастазы [7]. Применение комбинации лучевой терапии с химиотерапией повышает токсичность, касающуюся таких структур, как желудок, тонкий кишечник, почки, которые требуют ограничения суммарной дозы лучевой терапии до 45–50,4 Гр [9]. Использование SBRT: применяют от 1 до 5 аблативных доз на очень небольшую GTV. В настоящее время IMRT становится основным способом облучения данного вида опухолей. Интраоперационная лучевая терапия IORT также позволяет подвести высокие дозы к опухоли и краям резекции с минимальной токсичностью. Однако данные об отдаленных последствиях использования IORT ограничены [6, 9].

Использование внутриартериальной ХТ позволяет доставлять лекарственные препараты селективно в сосуды опухоли. Повышение концентрации химиопрепаратов в опухоли и регионарных лимфатических узлах за счет химиоэмболизации липиодолом позволяет достигать выраженного симптоматического эффекта и потенцировать эффект от лучевой терапии. По данным проведенного ранее исследования по обнаружению рецидивов после применения внутриартериальной ХТ, частота местных рецидивов была сопоставима и находилась на уровне 20 % от всех больных [5].

Применение внутриартериальной ХТ позволяет снизить частоту нежелательных явлений. В нашем исследовании частота нежелательных явлений была сопоставима с ранее проведенными исследованиями. Достоверное различие

было в увеличении частоты диареи 1–2-й степени у пациентов основной группы ($p = 0,038$). Применение двойного фракционирования дневной дозы облучения позволяет снизить количество нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде и не влияет на сроки начала оперативного лечения.

Использование конвенциональной лучевой терапии у неоперабельных больных РПЖ, по данным наших исследований, позволяет улучшить результаты [3].

Однако увеличение частоты токсических эффектов, отрицательно влияющих на состояние пациентов с операбельным РПЖ, направило наше внимание на возможные варианты изменения режима облучения. Так, мы остановились на публикациях, касающихся эффективности результатов применения дневной фракционированной дозы излучения в комплексе с ХТ в лечении других локализаций опухолей.

Лучевая терапия с двойным дневным дроблением дозы излучения с ХТ является золотым стандартом облучения при ограниченных стадиях мелко-клеточного рака легкого [17]. Двойное дневное фракционирование Coen J. J. et al. (2019) успешно применили с целью сохранения мочевого пузыря для снижения токсичности при сочетании облучения с весьма токсичной схемой ХТ 5 FU+ цисплатин [8].

В проведенном исследовании получено достоверное различие частоты патоморфоза 2-й степени в основной группе пациентов по сравнению с контрольной. Получено также улучшение медианы выживаемости и медианы времени до прогрессирования. Однако при этом достоверно увеличена частота диарей в процессе ЛТ.

Выводы

1. Неоадъювантное лечение пациентов операбельным раком головки поджелудочной железы с помощью сочетания лучевой терапии и внутриартериальной химиотерапии является эффективным по показателям частоты лечебного патоморфоза и способствует увеличению средней продолжительности жизни и медианы выживаемости ($p = 0,044$).
2. Нежелательные явления после применения лучевой терапии с дневным двукратным фракционированием дозы не превышали 2-й степени токсичности и не отличались от таковых группы контроля.
3. Лучевая терапия с дневным двукратным фракционированием дозы обеспечивает в послеоперационном периоде достоверное сокращение числа значимых панкреатических фистул типа В и С ($p = 0,038$) и проявлений послеоперационного панкреатита ($p = 0,009$).
4. У больных основной группы доказано увеличение частоты лечебного патоморфоза второй степени ($p = 0,008$).
5. Неоадъювантное применение комбинации лучевой терапии в режиме мультифракционирования и внутриартериального селективного введения препаратов гемцитабин и оксалиплатин является безопасным и не сопровождается существенным ухудшением качества жизни пациентов. Нежелательные последствия лучевой терапии не превышали Grade-2 ($p > 0,05$).

Список литературы

1. Гранов Д. А. и др. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2017. Т. 22. № 2. С. 54–59.
2. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой // *ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России*. М., 2021. 239 с.
3. Корытова Л. И. и др. Возможности конформной лучевой терапии в лечении пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы // *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. Т. 16. № s1. С. 44–45.
4. Лушников Е. Ф. Лечебный патоморфоз опухолей / Патологоанатомическая диагностика опухолей человека // под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смоляникова, Д. С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. 560 с.
5. Павловский А. В. и др. Влияние периоперационной внутриартериальной селективной химиотерапии на срок рецидивирования протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции // *Анналы хирургической гепатологии*. 2018. Т. 23. № 3. С. 14–22.
6. Bittner M. I. et al. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer—a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2015. V. 114. No. 1. P. 117–121.
7. Cloyd J. M. et al. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. of Clinical Medicine*. 2020. V. 9. No. 4. P. 1129.
8. Coen J. J. et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/

- cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 — a randomized phase II trial. *J. of Clinical Oncology*. 2019. V. 37. No. 1. P. 44.
9. *Gamboa A. C.* The role of radiation for pancreatic adenocarcinoma / *J. of Pancreatology*. 2020. V. 3. No. 2. P. 72–80.
 10. *Hall W. A., Paulson E. S., van der Heide U. A. et al.* The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: A review. *European J. of Cancer*. 2019. V. 122. P. 42–52.
 11. *Han D. et al.* Analysis of radiotherapy impact on survival in resected stage I/II pancreatic cancer patients: a population-based study. *BMC cancer*. 2021. V. 21. No. 1. P. 1–11.
 12. *Pan L. et al.* Survival benefits of neoadjuvant chemo (radio) therapy versus surgery first in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. of Surgical Oncology*. 2020. V. 18. No. 1. P. 1–13.
 13. *Qiu B. et al.* Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review. *Abdominal Radiology*. 2019. V. 44. No. 8. P. 2801–2808.
 14. *Seshacharyulu P. et al.* Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2017. V. 1868. No. 1. P. 69–92.
 15. *Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A.* Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer J. for Clinicians*. 2019. V. 69. No. 1. P. 7–34.
 16. *Versteijne E. et al.* Preoperative chemo-radiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial.

J. of Clinical Oncology. 2020. V. 38. No. 16. P. 1763.

17. *Yan M. et al.* A Comparison of Hypofractionated and Twice-Daily Thoracic Irradiation in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Overlap-Weighted Analysis. *Cancers*. 2021. V. 13. No. 12. P. 2895.

References

1. *Granov D. A., Polikarpov A. A., Pavlovskij A. V., Moiseenko V. E., Popov S. A.* Evaluation of intra-arterial chemotherapy safety by using of gemcitabine and oxaliplatin in combined treatment of pancreatic head adenocarcinoma. *Annals of HPB Surgery*. 2017. V. 22. No. 2. P. 54–59 (in Russian).
2. *Kaprin A. D.* The state of cancer care for the population of Russia in 2020. P. Hertsen MORI. Moscow. 2021. P. 239.
3. *Korytova L. I. et al.* Possibilities of conformal radiotherapy in the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2017. V. 16. No. s1. P. 44–45 (in Russian).
4. *Lushnikov E. F. et al.* Therapeutic pathomorphosis of tumors. *Pathological diagnosis of human tumors* Moscow: Medicina, 1993. P. 560 (in Russian).
5. *Pavlovskij A. V. et al.* Influence of perioperative intraarterial selective chemotherapy on terms of recurrent ductal adenocarcinoma of the pancreatic head after pancreaticoduodenectomy. *Annals of HPB Surgery*. 2018. T. 23. No. 3. C. 14–22 (in Russian).
6. *Bittner M. I. et al.* Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer — a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2015. V. 114. No. 1. P. 117–121.

7. *Cloyd J. M. et al.* Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. of Clinical Medicine*. 2020. V. 9. No. 4. P. 1129.
8. *Coen J. J. et al.* Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 — a randomized phase II trial. *J. of Clinical Oncology*. 2019. V. 37. No. 1. P. 44.
9. *Gamboa A. C.* The role of radiation for pancreatic adenocarcinoma. *J. of Pancreatology*. 2020. V. 3. No. 2. P. 72–80.
10. *Hall W. A., Paulson E. S., van der Heide U. A. et al.* The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: A review. *European J. of Cancer*. 2019. V. 122. P. 42–52.
11. *Han D. et al.* Analysis of radiotherapy impact on survival in resected stage I/II pancreatic cancer patients: a population-based study. *BMC cancer*. 2021. V. 21. No. 1. P. 1–11.
12. *Pan L. et al.* Survival benefits of neoadjuvant chemo (radio) therapy versus surgery first in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. of Surgical Oncology*. 2020. V. 18. No. 1. P. 1–13.
13. *Qiu B. et al.* Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review. *Abdominal Radiology*. 2019. V. 44. No. 8. P. 2801–2808.
14. *Seshacharyulu P. et al.* Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2017. V. 1868. No. 1. P. 69–92.
15. *Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A.* Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer J. for Clinicians*. 2019. V. 69. No. 1. P. 7–34.
16. *Versteijne E. et al.* Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J. of Clinical Oncology*. 2020. V. 38. No. 16. P. 1763.
17. *Yan M. et al.* A Comparison of Hypofractionated and Twice-Daily Thoracic Irradiation in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Overlap-Weighted Analysis. *Cancers*. 2021. V. 13. No. 12. P. 2895.

Сведения об авторах

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Тел.: 8 (921) 533-49-41. Эл. почта: prof-korytova@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-0182-4856

Вклад автора: создание концепции научного направления, утверждение окончательного варианта публикации — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Korytova Luiza Ibragimovna, M. D. Med., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, chief researcher of the Department of radiation and combined methods of treatment of the Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradskaja, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (921) 533-49-41. E-mail: prof-korytova@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-0182-4856

Author's contribution: creation of the concept of the scientific direction; approval of the final version of the publication — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Скляр Дмитрий Александрович, аспирант, специалист отдела аккредитации кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Телефон: 89650622201. Эл. почта: sda624@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1264-7296

Вклад автора: поиск публикаций по теме; существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных или их анализ и интерпретацию.

Sklyar Dmitriy Aleksandrovich, Specialist of the Department of Radiology, Surgery and Oncology RSCRHT named after Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradskaja, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (965) 062-22-01. E-mail: sda624@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-1264-7296

Author's contribution: search for publications on the topic; significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition or analysis and interpretation.

Власова Екатерина Владимировна, врач радиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Тел.: 8 (931) 342-41-52. Эл. почта: vlaev-87@mail.ru

ORCID.org/0000-0001-5253-7932

Вклад автора: существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных или их анализ и интерпретацию.

Vlasova Ekaterina Vladimirovna, Radiation Oncologist of the Department of Radiotherapy No. 1 of the Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradskaja, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (931) 342-41-52. E-mail: vlaev-87@mail.ru

ORCID.org/0000-0001-5253-7932

Author's contribution: significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition or analysis and interpretation.

Павловский Александр Васильевич, доктор медицинских наук, врач хирургического отделения № 2 ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Тел.: 8 (921) 318-22-07. Эл. почта: prof_pavlovs@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-3994-1329

Вклад автора: создание концепции научного направления, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных или их анализ и интерпретацию.

Pavlovskiy Aleksandr Vasil'evich, M. D. Med., RSCRHT named after Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradskaja, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (921) 318-22-07. E-mail: prof_pavlovs@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-3994-1329

Author's contribution: creation of the concept of the scientific direction; significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition or analysis and interpretation.

Поликарпов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии и интервенционной радиологии ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Телефон: 8 (921) 947-54-18. Эл. почта: pol1110@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7683-5042

Вклад автора: создание концепции научного направления, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных или их анализ и интерпретацию.

Polikarpov Aleksey Aleksandrovich, M. D. Med., Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradsкая, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (921) 947-54-18. E-mail: pol1110@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7683-5042

Author's contribution: creation of the concept of the scientific direction; significant contribution to the concept and design of the study, data acquisition or analysis and interpretation.

Моисеенко Владислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения № 2 ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Тел.: 8 (911) 243-94-95. Эл. почта: tmpr@inbox.ru

ORCID.org/0000-0002-5058-8821

Вклад автора: участие в сборе, обработке полученного материала и обсчете статистических показателей.

Moiseenko Vladislav Evgen'evich, Ph. D. Med., Surgeon of the Department of Surgery No. 2 of the Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradsкая, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (911) 243-94-95. E-mail: tmpr@inbox.ru

ORCID.org/0000-0002-5058-8821

Author's contribution: participation in the collection and the processing of the material and calculation of statistical indicators.

Корытов Олег Витальевич, кандидат медицинских наук, врач радиотерапевтического отделения № 3 ФГБУ «РНЦПХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России.

Тел.: 8 (921) 939-13-16. Эл. почта: olegkorytov@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7472-9676

Вклад автора: поиск публикаций по теме, написание первой версии статьи или ее критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания; экспертная оценка обзора литературы, определение основной направленности обзора, систематизация и финальное редактирование обзора.

Korytov Oleg Vital'evich, Ph. D. Med., radiation oncologist of the Department of Radiotherapy No. 3 of the Academician A. M. Granov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 70, ul. Leningradsкая, p. Pesochnyj, St. Petersburg, 197758, Russia.

Phone number: 8 (921) 939-13-16. E-mail: olegkorytov@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7472-9676

Author's contribution: search for publications on the topic, writing the first version of the article or its critical revision for important intellectual content; expert evaluation of the literature review, determination of the main focus of the review, systematization and final editing of the review.

Дата поступления статьи в редакцию издания: 20.12.2021 г.

Дата одобрения после рецензирования: 28.12.2021 г.

Дата принятия статьи к публикации: 11.01.2022 г.